

## MEME KANSERİNDE TARAMA VE TANI (İSTANBUL MEME KANSERİ KONSENSUS KONFERANSI 2010)

Semih Baskan<sup>2</sup>, Kemal Atahan<sup>1</sup>, Erkin Arıbal<sup>3</sup>, Nilüfer Özeydin<sup>4</sup>, Pınar Balcı<sup>5</sup>, Ekrem Yavuz<sup>6</sup>

<sup>1</sup>İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup>İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sunulduğu Kongre: 2010 İstanbul Meme Konsensus Konferansı 2. Grup Tarama- Tanı Raporu

### SCREENING AND DIAGNOSIS IN BREAST CANCER (İSTANBUL BREAST CANCER CONSENSUS CONFERENCE 2010)

#### ABSTRACT

The effectiveness of screening has been proven as secondary preventive approach from breast cancer.

One of the effective screening ways is clinical breast examination (CBE) and it must be performed for early detection of breast cancer. CBE should only be performed annually by specially trained health professionals to every woman who comes into any health unit for any reason. It must be performed through the trinity of clinical history, inspection and palpation, on seated and lying position, by using the finger pads of the three middle fingers with vertical strip pattern.

For healthy woman, only mammographic (MMG) screening is enough for imaging screening approach. MMG should be performed on two positions, namely "craniocaudal and mediolateral oblique". MMG screening for healthy woman should start at 40 years of age, and should be continued until 70 years of age. Breast ultrasonography and breast magnetic resonance imaging (MRI) is not recommended for routine screening on healthy women.

The indications of MRI usage for "diagnostic" approach are limited and defined detailed in which condition should be used. The Positron emission tomography - computed tomography (PET-CT) is not an alternative way of screening of far metastatic tumors against the classic screenings.

The standards of technic and reports of all ways of usage of breast imaging must be defined nationally and implement the related accreditation programmes.

The needle biopsies should be preferred for pathological diagnosis on women suspected to have breast cancer clinically and/or radiologically.

**Key words:** Breast cancer, clinical breast examination, mammography, breast ultrasound, breast MRI, needle biopsy

#### ÖZET

Meme kanserinden sekonder korunma yaklaşımı olan taramaların etkinliği kanıtlanmıştır. Meme kanserinin erken tanısı için klinik meme muayenesi (KMM) yapılmalıdır. KMM, eğitimli sağlık personeli tarafından, herhangi bir nedenle sağlık kurumlarına başvuran her kadına, yılda bir kez yapılmalıdır. Klinik öykü, inspeksiyon ve palpasyon üçlüsü ile, oturur ve yatar pozisyonda, vertikal tarzda, üç parmak ucunun küçük dairesel hareketleriyle ve üç farklı düzeyde palpasyon ile uygulanır.

Sağlıklı kadında tarama için görüntüleme yaklaşımlarından mamografi (MMG) tek başına yeterlidir. MMG iki pozisyonda "kraniokaudal ve mediolateral oblik" gerçekleştirilmelidir. Sağlıklı kadında tarama MMG 40 yaşında başlamalı, en erken 70 yaşına kadar devam ettirilmelidir. Ultrasonografi (US) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG), sağlıklı, riski olmayan kadında, tarama için rutin önerilmez.

Tanı amaçlı MR'nın kullanım endikasyonları sınırlıdır ve ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Uzak metastaz taramasında, tek başına Pozitron Emisyon Tomografi ve Bilgisayarlı

Tomografi (PET-BT), klasik taramalara alternatif olamaz.

Meme görüntülemesi için kullanılan yöntemlerde teknik ve raporlamada ulusal standartların belirlenmesi ve akreditasyon programlarının yürürlüğe girmesi gereklidir.

Klinik/radyolojik olarak meme kanseri şüphesi olan kadınlarda tanı için iğne biopsileri tercih edilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Meme kanseri, klinik meme muayenesi, mamografi, meme ultrasonografi, meme MRG, iğne biyopsi

**M**eme kanseri taramaları, meme kanserinden korunma için yapılır. Kanserden korunmanın üç farklı düzeyi vardır (1). I) Primer korunma, II) Sekonder korunma ve III) Tersiyer korunma.

I) **Primer korunma;** Bireylerin hasta olmamaları için risk faktörlerine maruziyetlerinin önlenmesi veya onların risk faktörlerine dirençlerinin artırılmasıdır (aşılama, kemoprevensiyon gibi). Bireyler bu korunma düzeyinde tamamen sağlıklıdır, henüz hastalığa

ilişkin geri dönüşümsüz gen mutasyonları v.b. biyolojik olaylar başlamamıştır. Meme kanseri için günümüzde etkisi kanıtlanmış ve genel kabul gören bir primer korunma yaklaşımından söz edilememektedir. Çünkü hem meme kanserine doğrudan etkili risk faktörleri, henüz kesin olarak kanıtlanamamıştır, hem de aşı v.b. bir başka yaklaşım henüz mevcut değildir.

II) **Sekonder korunma;** Bireylerin, risk faktörlerine maruz kaldıktan sonra, vücutlarında biyolojik olarak hastalığın başladığı ancak henüz klinik olarak semptomların ortaya çıkmadığı dönemde, hastalığın erken tanı ve tedavisi yaklaşımıdır. Bu aşamada, erken tanı için **"tarama"** etkinlikleri çok önemlidir. Bireyler henüz klinik olarak yakınmaları ve herhangi bir semptomları olmadığından kendilerini sağlıklı olarak algılamaktadır. Ancak "uygun tarama" muayene ve testleri ile "preklinik lezyon ve bulgular"ın saptanması mümkündür.

III) **Tersiyer korunma.** Hastalığın klinik bulgu verdiği dönem için uygundur. Hastalıklı bireylerin, uygun tedavi ve iyileştirme yaklaşımları ile hastalığın olumsuz sonuçlarından korunmasıdır. Bu aşamada, hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasından sonra, bireylerin yaşam sürelerinin uzatılması ve/veya yaşam kalitelerinin artırılması hedeflenmektedir.

#### Tarama / tanı

"Tarama" hastalıkların kontrolü amacıyla **asemptomatik** kişilerin muayene edilmesi ve incelenmesidir (1-4). Taramanın amacı "tanı" koymak değil, görünüşte sağlıklı olan kişilerde, henüz klinik belirtilerin görülmediği dönemde, daha ileri yöntemler ile doğrulanmak üzere, (varsın) pozitif bir bulgunun erken dönemde ortaya çıkarılmasıdır. Semptom verenlerin kendilerinin başvurmasını beklemek yerine, taramalar ile semptomsuz dönemde iken hastaları yakalamak, gerek kişi gerek de toplum açısından çok önemlidir. Taramalarla erken dönemde yakalanan hastaların hızla, deneyimli merkezlerdeki uygun tedavilere ulaşmaları sağlanabilmektedir.

Hastalık açısından riskli olan kişi ya da grupların tamamının (örneğin meme kanseri için hastalığın sık görüldüğü yaş gruplarındaki kadınların), bir program dahilinde, ilgilenilen hastalığın erken tanı ve tedavisi amacıyla muayene edilmesi ve incelenmesine **"toplum taraması"**, taranan hastalık için olası yüksek riskli durumlarda (örneğin aile öyküsü veya bilinen diğer risk faktörlerinin varlığında) rutin tıbbi danışmanlık kapsamında taranmasına ise **"fırsatçı tarama"** denilmektedir. Toplum taramalarında vakalar **"aktif"** olarak araştırılarak bulunur. Fırsatçı tarama ise bir program dâhilinde olmayan **"pasif"** bir uygulamadır. Fırsatçı taramada (5), taranan kadınların önemli bir kısmı risk grubunda olmayabilir veya yüksek risk grubunda olan kadınlar taranamamış olabilir. Tarama aralıkları düzenli olmayabilir.

**"Tarama prensipleri"** bulaşıcı olmayan kronik hastalıklardan korunma için bir araç olarak ilk kez 1968'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanmıştır (6). Ardından geliştirilerek 1994'de Avrupa Konseyi'nde yayınlanmıştır (7). Taramalarda kullanılacak

muayene/testler, taranacak kişiler tarafından kabul edilebilir, pratik, non-invaziv ve güvenli olmalıdır. Tarama muayene/testlerinin, hem duyarlılık hem de seçicilik düzeylerinin yüksek olması arzu edilir. Ancak bu koşul her durumda sağlanamayabilir ve kimi durumlarda duyarlılık, kimi durumlarda seçicilik konusunda tolerans gösterilebilir. Taramalarda kullanılacak muayene/testlerin 'kesin tanı' koydurucu olması beklenmez. Taramalarda "olası-şüpheli" vakalara ulaşmak hedeflenir. Tarama muayene/testleri ile ayrılan "olası-şüpheli" vakaların, daha ileri muayene ve tetkiklerle "doğrulaması" yapılır.

Meme kanseri için yapılacak olan **sistemik taramalarla**, henüz asemptomatik safhada iken, hastaları erken evrede yakalayıp, etkili tanı koyma yolları ve en iyi tedavilerle, mevcut meme kanseri mortalite hızlarını düşürmek ve toplumdaki hastalığın sıklığını azaltmak mümkündür. **Meme kanseri tarama programlarının primer amacı, erken tanı ile meme kanseri mortalitesini azaltmaktır.** Kalitesi yüksek bir tarama programı, eğer taramada saptanan kadınların tedavisi de aynı oranda kaliteli ise, uzun süreli bir mortalite azalmasına yol açabilecektir. Meme kanseri mortalitesindeki azalma için ön şart, klinik olarak tanı konulan kanserler ile taramada saptanan kanserler karşılaştırıldığında, daha olumlu evre dağılımı olmasıdır.

Bir kanser tarama programı **multidisipliner** bir yapıda sürdürülmelidir (8). Tarama sürecinde, asemptomatik kişilerin tarama nedeni ile sağlık durumlarını olumsuz etkilemeksizin, hastalığın morbidite ve mortalitesinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bunun başa- rılabilmesi için **"iyi eğitilmiş, güncel bilgiye sahip, özel muayene ve testlerin uygulanmasında ve yorumlanmasında deneyimli"** sağlık personeli gereklidir. Bir tarama programının etkisi, bireysel kalitelerin birleşimidir.

Taramanın etkisinin değerlendirilmesinde; anahtar bileşen interval kanserlerin araştırılmasıdır. Bu, topluma dayalı bir kanser kayıt sistemi ile yakın ilişkiyi gerektirir; hedef nüfustaki her bir bireye ait bilgiler, tarama muayene ve testlerinin sonuçları, tanı ve tedavi ile ilgili en son sonuçlara ilişkin tam ve kesin kayıtların olması gereklidir. Bir kanser tarama programının başarısı sadece programın çıktılarıyla ve bunların halk sağlığına etkileri ile değil, aynı zamanda programın organizasyonu, uygulamaya konulması, yürütülmesi ve kabul edilebilirliği ile de değerlendirilir.

Meme kanseri taramalarında farklı toplumlarda, farklı zaman dilimlerinde farklı muayene ve testler kullanılmıştır. Meme kanseri taramasında "kendi kendine meme muayenesinin mortalite üzerine etkisi St. Petersburg (9) ve Shangai (10) araştırmaları ile araştırılmış ve mortaliteye etkisi olmadığı gösterilmiştir.

#### 1. Klinik meme muayenesi (KMM) ile tarama

Klinik meme muayenesi (KMM) bir doktor veya hemşire, ebe tarafından memelerin muayenesidir. Meme kanserinden ölmeye riskini azaltmak amacıyla, erken evrede meme kanserine tanı koyabilmek amacıyla bir tarama yöntemi olarak geliştirilmiştir.

Klinik meme muayenesi, mamografiye alternatif bir tarama yöntemi ve/veya mamografiye eklenecek bir tarama yöntemi olabilir. Bu taramalarla yavaş büyüyen tümörler ve invaziv kanser olarak gelişmeyecek tümörler daha az sıklıkla saptanabileceğinden, mamografik taramalardan daha az zarara neden olabilir. Bu yöntemin bir diğer avantajı, bu yöntemlerin herhangi bir teknik donanım gerektirmemesi, pratisyen hekim veya hemşireler/ebeler tarafından uygulanabilmesidir (11).

#### A. Meme kanserinin erken tanısına klinik meme muayenesinin katkısı

KMM, palpe edilebilen meme kanserlerini, tedavinin daha etkili olduğu ve tedavi seçeneklerinin ileri evre kanserlerine göre daha fazla olduğu erken evrelerde saptayabilmeyi amaçlar. Mamografi kanserleri palpe edilemeden önce saptayabilir, kanıtlar mamografi taramalarının meme kanseri mortalitesini azalttığını göstermektedir ancak KMM'nin meme kanseri mortalitesinin azalmasına tek başına-bağımsız olarak katkısını gösteren randomize klinik araştırma sonuçlarının henüz mevcut olmaması nedeniyle, meme kanseri için, bir tarama yöntemi olarak KMM'nin değeri günümüzde tartışılmaktadır. Geçmişte meme kanseri sadece KMM ile saptanmıştır (12–14).

Klinik meme muayenesinin meme kanseri mortalitesine etkisi birkaç randomize kontrollü araştırma (RCT) ile değerlendirilmiştir; i) Pisani ve ark, 2006, ii) Boulos ve ark, 2005, iii) Hindistan Ulusal Kanser Enstitüsü, 1998. Bunlardan, Filipinlerde yapılan RCT'de, "KMM ile hiç tarama yapılmaması" karşılaştırılmış, ancak 1. tarama döneminden sonra, tanısız izlem muayenelerine katılımın çok düşük olması nedeni ile devam edememiştir. Anormal KMM olan kadınların ancak %35'i ileri tetkiki kabul etmiştir, KMM sensitivitesi %25,6, PPV %1,0 hesaplanmıştır (15).

"KMM ile hiç tarama yapılmaması"nı karşılaştıran diğer iki randomize araştırma Hindistan ve Mısır'da yürütülmektedir (15). Hindistandaki topluma dayalı (RCT) araştırma Mumbai'de 1998'den beri devam etmektedir. Toplam 152,239 35–64 yaş arasındaki kadın, 'KMM+KKMM+sağlık eğitimi' ve 'sadece sağlık eğitimi' grupları her 2 yılda bir kez izlenmektedir. Dört tarama dönemi ve 8 yıl süre ile izlem planlanmıştır.

Mısırdaki araştırma, Kahire'de 2000–2002 arasında pilot olarak uygulanmıştır. Halen 35–64 yaşları arasındaki 10 000 kadına müdahale grubunda 'KMM+KKMM' uygulanması planlanmakta ve çıktı olarak mortalite değil meme kanseri sıklığı elde edilmesi planlanmıştır. İlk sonuçlar; 4116 kadın davet edilmiş ve 2481 kadın davete gelmiş, bunlardan %0,8'inde meme kanseri saptanmıştır.

Canadian National Breast Screening Study-2 araştırmasında 'tek başına KMM' ile 'mamografi+KMM' nin mortalite üzerine etkisi değerlendirilmiş ve bu iki yaklaşım arasında fark olmadığı gösterilmiştir [iki grup arasındaki kümülatif mortalite hız oranı 1.09 (%95 GA 0.78–1.51)] (15,16).

KMM, 40 yaşın altındaki kadınlarda, mamografi önerilmediği için, çeşitli nedenlerle rehberlerdeki taramalara uygun olmayan kadınlar ve düzenli taramalara katılan kadınlar için meme kanserinin erken tanısına katkıda bulunabilir. Birçok tarama rehberinde KMM, mamografiyi tamamlayıcı olarak önerilirken (2007/8-American Cancer Society Guideline, 1998-American College of Radiology Guideline, 2003- American College of Obstetricians and Gynecologists, 2004-Canadian Task Force on Preventive Health Guideline) bazısında da hiç önerilmemektedir (2002-United States Preventive Services Task Force) (Tablo 1) (17).

İngiltere'de 1988'de başlayan meme kanseri taramaları, halen 50–64 yaş grubuna her 3 yılda bir mamografi ile devam etmektedir (18). Ancak saptanan meme kanserlerinin %20'sinin taramalarda tanı aldığı, hastaların %80'inin birinci basamak hekimleri tarafından yapılan KMM sonrası tanı aldığı belirtilmektedir.

#### B. Risk durumuna göre KMM

Nisan 2007'de yapılan Uluslararası Konsensus Konferansı'nda (19); meme kanseri riski hiç olmayan veya risk faktörlerinden biri olan ilk grup için yılda bir kez KMM önerilirken, muayenenin başlangıç yaşı ve sonlandırılacak yaş ile ilgili bir öneride bulunulmamıştır.

Atipik duktal veya lobuler hiperplazi, lobuler karsinoma in situ invaziv meme kanseri riskinin 5 kat arttığı 'yüksek risk grubu' için 6 ayda bir KMM yapılması önerilmiştir. Birden çok akrabasında meme kanseri olan ama BRCA1 veya 2 mutasyonu olmayan 'yüksek risk grubundaki' kadınlar için, meme kanseri taramalarına meme kanseri olan akrabalarından en gencinin yakalandığı yaştan en az 10 yıl önce veya 40 yaşında (hangisi daha erken ise) başlanması ve 2 yılda bir KMM yapılması önerilmektedir.

Çok yüksek risk grubunda ise (30 yaşından önce göğüs duvarına veya memelere radyasyon tedavisi almış olan az sayıda kadını kapsar) taramalara radyasyon tedavisinden 5–10 yıl sonra veya 40 yaşında (25 yaşdan önce olmamalı) başlanarak, 6 ayda bir KMM yapılması önerilmiştir (19).

#### C. Mamografi ile saptanamayan kanserlerin KMM ile araştırılması

Birçok çalışmada, mamografi ile saptanamamış ama KMM ile saptanabilmiş meme kanserlerinin oranı değerlendirilmiştir. En yüksek oran eski bir çalışmada belirtilmiştir (Shapiro–1997, Chamberlain 1979, Miller 1992, Miller 1992). Bunlardan en son yapılmış olan çalışmalardan üçünde sadece KMM ile saptanan meme kanserlerinin oranı %4,6- %5,7 (Bancej–2003, Bobo–2000, Oestreicher 2002) ve dördüncüsünde %10,7 (Newcamer 2002) olarak saptanmıştır (14).

Wisconsinde 1988 ile 1991 yılları arasında meme kanseri tanısı almış 50 ve üzeri yaşlardaki kadınları kapsayan bir çalışmada, kırklı yaşlarındaki kadınlarda, mamografi önerilen yaşlardan önce, kanserlerin %10,7'sinin sadece KMM ile saptandığı belirtilmiştir (Newcamer–2002). Bir başka çalışmada da, sağlık kayıtlarına göre, 1988 ile 1994 arasında tanı konulan kanserlerin %5,7'sinin

**Tablo 1.** Asemptomatik kadınlarda, KMM uygulaması ile ilgili öneriler (17)

Organizasyon	Öneriler			Meme farkındalığındaki ve hasta/hizmet sunucu etkileşimindeki rolü
	Yaş Grupları			
	20-39	40-49	50 ve üzeri	
WHO (15)	Tarama önerilmiyor, ama birinci basamağa herhangi bir nedenle giden tüm kadınlara öneriliyor	Tarama önerilmiyor, ama birinci basamağa herhangi bir nedenle giden tüm kadınlara öneriliyor	Tarama önerilmiyor, ama birinci basamağa herhangi bir nedenle giden tüm kadınlara öneriliyor	
USPSTF	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	Tartışılmıyor
American College of Obstetricians and Gynecologists	Öneri YOK	Yılda bir (fizik muayenesinin parçası olarak)	Yılda bir (fizik muayenesinin parçası olarak)	Tartışılmıyor
American College of Physicians	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	Tartışılmıyor
American College of Radiology	Öneri YOK	Yılda bir	Yılda bir	Tartışılmıyor
American Medical Association	Öneri YOK	1-2 yılda bir	Yılda bir	Tüm tıbbi kararlarda, hasta/hizmet sunucu görüşmesi yer almalı.
American College of Preventive Medicine	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	Tartışılmıyor
American Cancer Society (15,19)	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	Tartışılmıyor
	Periodik sağlık muayenesinin bir parçası olarak, her 3 yılda bir	Periodik sağlık muayenesinin bir parçası olarak, yılda bir	Periodik sağlık muayenesinin bir parçası olarak, yılda bir	Kadın ve hizmet sunucunun memedeki değişiklikleri tartışması için bir fırsattır
Susan G. Komen Breast Cancer Found.	En az 3 yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Kadın ve hizmet sunucunun memedeki değişiklikleri tartışması için bir fırsattır
National Cancer Institute (15,20)	Öneri YOK	Öneri YOK	Öneri YOK	KMMnin mortaliteyi azalttığına ilişkin zayıf kanıt
Canadian TF on PHC	Öneri YOK	Öneri YOK	50-69 yaşlar arasında, her 1-2 yılda bir	Tartışılmıyor
Scottish Inter. Guidelines Network	Yüksek risk grubundaki kadınlara yılda bir	Yüksek risk grubundaki kadınlara yılda bir	Sürekli, daha sık tarama	Tartışılmıyor
Royal New Zealand College of General Practitioners	Öneri YOK	Öneri YOK	50-74 yaş arasında, 2 yılda bir kez mamografi ile birlikte	Tartışılmıyor

sadece KMM ile tanı aldığı saptanmıştır (Oestreicher 2002). Bu oranlar sadece KMM ile tanı konulan vakalar olarak değerlendirilse de, gerçek saptama oranını yansıtmayabilir, çoğu kadın kendisinin fark ettiği bir meme bulgusunun ardından hekime, muayene için başvurmaktadır (Smith 2003) (14).

Bir diğer araştırmada, 1996–1998 yılları arasında yürütülmüş, 4 Kanada organize meme kanseri tarama programında mamografi ve KMM yapılarak taranan 50–69 yaşlar arasındaki 300 000 kadının sonuçları değerlendirilmiştir (Bancej 2003); ilk taramada kanserlerin %4,6'sı, sonraki taramalarda %5,9'u sadece KMM ile saptanırken, sadece mamografiye göre, küçük invaziv kanserlerde saptama oranı %2den %6'ya yükselmiştir. KMM yapılmamış olsaydı; her 100 000 kadının taranmasında 30 küçük kanserin ve her 100 000 taramada 3 ile 10 ( $\leq 10$  mm) kaçırılmış olacağını hesaplamışlardır. Mamografi çekilmemiş olsaydı her 100 000

kadının taranmasında 250–310 küçük kanserin ve her 100 000 taramada 136 ile 142 ( $\leq 10$  mm) kaçırılmış olacağını hesaplamışlardır (14).

Türkiye'de de, (MHDF veri setindeki, 2005–2009 arasında) tanı almış meme kanserli 6282 kadının %94'ü herhangi bir meme yakınması ile hekime başvurduktan sonra tanı almışlardır (Yayınlanmamış, ön analiz sonucu).

1995'den 1998'e kadar, sigortalı ve sigortasız 40 ve üzeri yaş grubundaki kadınlara, yıllık mamografi ve KMM taraması yapılan, ulusal meme ve serviks kanseri erken tanı programında (NBCCEDP), negatif, benign veya muhtemelen benign mamografi sonuçları olan kadınların %5,1'inde KMM ile malignite saptandığı belirtilmektedir (14).

Meme kanseri saptama yöntemlerinin geri çağırma oranlarını değerlendiren, 20 – 44 yaşlarındaki kadınları kapsayan bir topluma dayalı analizde; KMM ile saptanan meme kanseri oranı (%9,3) hem kadınların kendi saptadıkları kanser oranından (%71,2) hem de mamografi ile saptanan kanser oranından (%19,6) daha düşük bulunmuştur (14). Bu araştırma KMM'sinin bağımsız olarak genç kadınlarda bile meme kanserinin erken tanısına oldukça fazla katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır. Her yıl ABD'de 200 000 kadına invaziv meme kanseri tanısı konulmaktadır, bunlardan %5'inin sadece KMM ile saptanmış olduğu varsayıldığında, her yıl KMM yapılarak, başka şekilde saptanamayacak olan yaklaşık 10 000 kadın tanı alabilir. Mamografi tarama programına uymayan ama düzenli olarak birinci basamak sağlık hizmetlerinden yararlanan önemli sayıdaki kadına, periyodik sağlık kontrolleri esnasında KMM yapılarak, tanı koyulabilmesi nedeniyle, KMM oldukça önemli bir rol alabilir (14).

#### D. KMM'nin duyarlılığı ve seçiciliği

KMM'nin duyarlılık ve seçiciliği ile ilgili bulgular büyük tarama araştırmalarından, ulusal çaptaki topluma dayalı programlarda hesaplanmıştır. Barton ve arkadaşları HIP-New York araştırması (1963–1966), UK araştırması (1979–1988), meme kanseri saptama araştırması (1973–1981) Batı Londra araştırması (1973–1977), 1. ve 2. ulusal meme tarama araştırmalarının (NBSS,1980–1988) (NBSS2, 1980–1988) verilerini analiz etmişlerdir. Bunlar arasında sadece NBSS2, 50–59 yaşlar arasındaki kadınların taranmasında, KMM'nin kontrol grubu olarak yer aldığı tek randomize-kontrollü araştırmadır (14).

Altı araştırma sonuçlarından KMM'nin duyarlılığı %54,1 ve seçiciliği %94,0 hesaplanmıştır. NBCCEDP'de gözlenen KMM duyarlılığı %58,8 ve seçiciliği %93,4 hesaplanmıştır. Bu bulgu, KMM ile topluma dayalı programlarda da en az tarama araştırmalarındaki kadar etkili olarak meme kanseri saptanabileceğini göstermektedir (14).

#### E. KMM'nin zararları

Klinik meme muayenesinin zararları yanlış pozitif sonuçları ve bundan sonraki ileri tetkik ve işlemleri ve bu süreçteki anksiyete, endişe ve depresyon gibi psikolojik durumları ve yanlış negatiflik ve var olan meme kanserinin tanısının gecikmesini kapsar (15).

Mısır'daki pilot araştırmada; 2481 kadından 291 tanesi ileri tetkik için sevk edilmiş, 80'ine diagnostik görüntüleme, 50'sine biyopsi uygulanmış, 20 kadına meme kanseri tanısı konulurken (%0,8), 30'u benign sonuçlanmış (%1,2), 55'inde izlenemediği bildirilmektedir (15).

Filipinler'deki araştırmada; 3479 kadından 392'si anormal bulgu ile ileri tetkike yönlendirilmiş, bunlardan 1220'si bu süreci tamamlamış. 34'ünde (%3) kanser saptanırken, %46'sında bir anormallik bulunmamış, %51 (623'ünde) biopsi sonucu benign olarak değerlendirilmiştir (15).

KMM'nin yanlış pozitifliği ile ilgili bir çalışmada; Health Maintenance Organization sağlık merkezlerinde yürütülen taramaların on yıllık retrospektif sonuçlarının değerlendirildiği araştırmada, KMM'nin yanlış pozitifliği mamografininkinden daha düşük bulunmuştur (KMM %3.7, mamografi %6.5) (14).

#### F. Sağkalım

İnvaziv meme kanserli kadınların sağkalım süresinin, tümör saptama yönteminden bağımsız olarak, tümör büyüklüğü ile ters ilişkili olduğu bilinmektedir (Michaelson 2002). Tümör büyüklüğü ile KMM ile saptayabilme arasında da ters ilişki olduğu gösterilmiştir, tümör ne kadar küçük ise, KMM ile saptanabilmesi o kadar güçtür ve KMM ancak palpe edilebilecek kadar büyük olan tümörleri saptayabilir (van Dam PA 1988, Reintgen 1993). Hekimlerin 3.0 mm kadar küçük tümörleri de KMM ile saptayabildikleri de gösterilmiştir ki bu hala sağkalım avantajı olan sınırlar içindedir. Silikon meme modellerinde eğitimle de KMM duyarlılığının artırılabilirdiği gösterilmiştir. Silikon meme modelleri üzerindeki eğitimlerle, doğal meme dokularında da önceden bilinen benign yumruları saptayabilmede de artış gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, eğitimlerle klinik meme muayenesi yapabilme becerisi geliştirilirse, daha küçük tümörler yakalanarak, meme kanseri sağkalımının iyileşmesine katkı sağlanabilir (14).

#### G. Maliyet-etkililik

Bir tarama testinin tanısız gücü (duyarlılık, seçicilik v.b.) önemli bir özelliği olmakla birlikte, bir diğer önemli faktör de ulaşılabilirliği, karşılanabilirliğidir.

Kanser taramalarında KMM'nin, mamografiye göre maliyet etkinliğinin 3,5 kat daha iyi olduğu belirtilmektedir (20,21). Japonya'da, meme kanseri insidansının en yüksek olduğu 40–49 yaşları arasındaki kadınlara uygulanan KMM taramalarının kazanılan yaşam yılı başına maliyeti 31,900 USD olarak hesaplanmıştır (20,22).

Gelişmekte olan ülkeler için KMM'nin mamografiye alternatif bir tarama yöntemi olup olamayacağını test etmek amacıyla, Microsimulation Screening Analysis (MISCAN) modeli kullanılarak, farklı yaş grupları ve farklı tarama sıklıklarının maliyet etkinlikleri araştırılmıştır (23,24). Bu çalışma için meme kanseri ile ilişkili yeterli veriye sahip olması ve gelişmekte olan bir ülke olması nedeni ile Hindistan seçilmiş ve bu çalışmada 2 farklı yaş grubu için (40–60 ve 50–70) birden fazla model test edilmiştir. 'Yaşam boyu tek bir tarama', 'her beş yılda bir', 'iki yılda bir' ve 'yılda bir kez' yapılacak taramalar değerlendirilmiştir. Modellerde tek başına mamografi veya KMM yer almıştır. Tarama programının toplam 25 yıl süreceği, katılım oranının %100 olacağı, 100 yıl izleneceği varsayımı ile 1 milyon kadınlık bir populasyon için hesaplama yapılmıştır;

40–60 yaşları arasında ve iki yılda bir kez yapılacak bir KMM taramasında kazanılan yaşam yılı başına maliyet 1341 \$, mamografi taraması için ise 3468 \$ maliyet hesaplanmıştır.

40–60 yaşları arasında yapılacak bir taramanın Hindistan için 50–70 yaş grubundan daha maliyet etkin olacağı

hesaplanmıştır (toplumun genç nüfusunun daha fazla olması ve beklenen yaşam süresinin 62 olması nedeniyle).

40–60 yaş grubunda beş yılda bir, iki yılda bir ve yılda bir kez yapılacak KMM taramalarının mortalitede anlamlı bir düşüş yapacağı ve uzun yaşam süreleri kazanılacağı hesaplanmıştır. Beş yılda bir KMM taramasında mortalitede %8,2 azalma (maliyeti 1135 \$/ kazanılan yaşam yılı), iki yılda bir KMM ile taramada mortalitede %16,3 azalma (maliyeti 1341 \$/ kazanılan yaşam yılı), yılda bir kez yapılacak KMM taramasında mortalitede %23,3 azalma (maliyeti 1913 \$/ kazanılan yaşam yılı). İki yılda bir kez yapılacak mamografi taramasında mortalitede %25,8 azalma (maliyeti 3468 \$/ kazanılan yaşam yılı). Çarpıcı bulgu; yılda bir kez yapılacak KMM'nin, iki yılda bir kez yapılacak mamografi kadar mortalitede azalma yaparken, maliyetinin yaklaşık yarısı olmasıdır.

#### H. KMM'nin uygulanma sıklığı

KMM, ABD'nin her tarafında kullanılan, mevcut meme kanseri tarama etkinliklerinin sıklıkla kullanılan bir bileşenidir. Ulusal Sağlık Araştırması ile değerlendirilen tarama eğilimlerinde, 1992'ye kadar 40 ve üzeri yaşlardaki kadınların %90'ının en az 1 kez KMM yaptırdığı, 40 yaş ve üzerindeki kadınların %50'sinin bir önceki yıl KMM yaptırdığı saptanmıştır.

Bir başka çalışmada da (behavioral risk factor surveillance system) benzer sonuçlar sunulmuştur. 2000'den beri açıklanan verilerde, 40 ve üzeri yaşlardaki kadınların %92'sinin en az 1 kez KMM yaptırdıkları belirtilmektedir. Ayrıca ulusal meme ve serviks kanseri erken tanı programı (NBCCEDP) meme kanserinin erken tanısı için KMM ve mamografinin her ikisinin uygulanmasını yasal olarak şart koşturmaktadır. NBCCEDP tüm 50 eyalette, Columbiada, 15 Amerikalı-Hintli ve Alaska organizasyonlarında, sigortası olmayan kadınlara tarama hizmetleri sunmaktadır, 4 milyon meme ve serviks kanseri taraması muayenesi yapılmış ve 14 binden fazla meme kanseri tanısı konulmuştur. Bütün bunlar, hepsi bir arada ABD'li kadınların çok büyük bir kısmının en az 1 kez KMM yaptırdığı ve birçok kadının da periyodik olarak KMM yaptırdığını göstermektedir.

Hekimlerle yapılan çalışmalarda, rutin olarak KMM yapma beyanları farklıdır. Örneğin, Long Island toplum hastanesindeki aile hekimleri ve iç hastalıkları uzmanlarının %56'sı, yaşları 50 ile 75 olan kadın hastalarına düzenli olarak KMM yapmaktadır. Fakat Ohio'da aile hekimleri arasındaki bir çalışmada, 50–69 yaşlar arasındaki kadınların %85'ine sağlam kadın izlemlerinde KMM uygulandığı gözlenmiştir. Birçok çalışmada, hekimlerin rutin uygulamalarında KMM'nin rapor edilmesi, uzmanlık alanlarına bağlı olarak değiştiği görülmektedir (17).

#### i. Klinik meme muayenesi sonuçlarının yorumlanması ve raporlanması

KMM sonuçlarının yorumlanması ve raporlanması ile ilgili literatürde standartlar tanımlanmamıştır. Bir araştırmacı beklenen normal bulgular dışındaki her bulgunun ileri değerlendirme gerektirdiğini belirtmiş (Goodson–1996), diğer iki araştırmacı KMM bulgularının basit bir meme diyagramı üzerinde gösterilmesini

önermiştir (Henderson–1995, Isaacs 1989). KMM'ne ait bir klinik notta 'memenin büyüklüğü, yoğunluğu/kıvamı, skarlar gibi genel özelliklerin belirtilmesi yanında bulunan herhangi bir yumru ile ilgili büyüklük, şekil, kıvam, hareketlilik, hassasiyet, deriye veya kaslara yapışıklık durumunun ayrıntılı tanımlanmasını ve meme başına göre uzaklığını ve saat kadranına göre yerinin belirtilmesi önerilmektedir (Henderson–1995) (14).

#### J. Sevk kriterleri

KMM ile meme ve aksiller bölgede yumru bulunan hastaların ancak %10'unda malign meme kanseri saptanır (18). İngiltere'de birinci basamakta, KMM ile saptanan hangi durumlarda, nasıl sevk yapılacağına ilişkin rehber geliştirilmiştir. Buna göre 1. Acil sevk gerektiren durumlar, 2. Acil olmayan durumlar şunlardır:

##### Acil sevk gerektiren durumlar (2 hafta içinde)

- Memede kitle bulunan, 30 yaş ve üzerindeki kadınlar,
- Meme kanseri olma olasılığı çok yüksek olan meme bulguları;
  - Ülserasyon
  - Deride nodül
  - Deride distorsiyon
  - Meme başında egzema
  - 3 aydan kısa sürede gelişmiş olan meme başı retraksiyonu veya distorsiyonu
  - Tek taraflı meme başı akıntısı (giyside leke bırakan)

##### Sevk gerektiren, ancak acil olmayan durumlar

- Memede kitle bulunan, 30 yaş ve altındaki kadınlar
- Menstruasyondan sonra muayene tekrarlandığında, sebat eden asimimetrik nodülerite
- Apse
- İnatçı, tekrarlayan kistler
- Memede, basit yaklaşımlara (rahat südyen kullanma veya parasetamol gibi ağrı kesicilerin kullanılması v.b.) yanıt vermeyen, kolay kontrol edilemeyen ağrı
- 50 yaşın altındaki kadınlarda, giysilerde leke yapacak kadar, bilateral meme başı akıntısı
- 50 yaşın altındaki kadınlarda kanlı meme başı akıntısı ( tek taraflı ise acil sevk)
- 50 yaş ve üzerindeki kadınlarda, herhangi bir meme başı akıntısı.

#### K. KMM standartlarının olmaması

Klinik meme muayenesinin yer aldığı çalışmalarda dahi, muayene tekniği genel olarak tanımlanmamış veya bir standart üzerinden izlenip-değerlendirilmemiştir. NBSS çalışmasında muayene yapacak kişiler ve genel cerrahlar, KMM için bir standart protokol almışlar ve uygulamalar da izlenmiştir. NBCCEDP de ise, ayrıntılı bulgular tanımlanmış ise de KMM yapma süreci yazılmamıştır.

Bir çalışmada sağlık personeli, nasıl klinik meme muayenesi yapılacağını bilmediklerini belirtmiştir (14). Tıp fakültesi öğrencilerinin

KMM becerileri, objektif-yapılandırılmış-klinik-sınav ile değerlendirildiğinde, öğrencilerin sadece %55'sinin sistematik bir palpasyon yapabildikleri saptanmıştır (14). Aynı öğrencilerin modeldeki KMM duyarlılıkları %40,2, seçicilikleri ise %77.5 olarak bulunurken, sadece %25'inin inspeksiyon yaptığı, yine sadece %25'inin aksilla-daki lenf nodlarını muayene ettikleri saptanmıştır.

Bir başka araştırmada, cerrahi uzmanlık eğitimi öğrencileri, 2. Yılın başında KMM becerileri değerlendirilerek, bir KMM öğrenim rehberi ile oryantasyon eğitimi aldıktan sonra, performans skorlarının, tüm muayene bileşenlerinde arttığı gösterilmiştir (14). Bir başka araştırmada ise eğitim alınan süre uzadıkça KMM becerisinin duyarlılık ve seçiciliklerinin azaldığı gösterilmiştir (Sloan-1994) ve eğitimden sonra; uygulama yapılmazsa veya KMM becerisi kullanılmazsa veya eğitimin sürekliliğini sağlayacak bir müfredat veya geribildirim süreci yok ise kazanılmış KMM becerisinde azalma olabileceği belirtilmiştir (14).

## II. mamografi taraması

### A. Randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ)

Mamografinin taramadaki yeri 1960'lı yıllardan itibaren ilk New York da yapılan Health Insurance Plan (HIP) çalışması ile sorgulanmaya başlanmıştır. Farklı ülkelerde taramanın etkinliğini araştıran 8 ayrı RKÇ yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu mamografinin meme kanseri mortalitesini düşürdüğüne dair değerli veriler vermiştir. Çalışmalar arasındaki farklılıklar ve farklı yaş grupları içermesi, katılan kadın sayısı gibi etkenler nedeni ile farklılıklar oluşmuş, özellikle taramanın farklı yaş grupları üzerinde ki etkisi konusunda karışık bilgi oluşmasına neden olmuştur. 1980li yıllardan sonra mamografinin faydası anlaşıldığından mamografi taraması, özellikle batı ülkelerinde yaygınlaşmıştır. Bu nedenle yeni randomize çalışmaların planlanması artık mümkün olmamaktadır. Bugün dahi tartışma olan yaş sınırı, mortalite üzerine kesin etkisi gibi konular geçmişte yapılmış olan bu 8 randomize çalışmanın verilerine dayanarak yapılmaktadır.

### 1. Health Insurance Plan Çalışması (HIP)

HIP çalışması 1960 lı yıllarda planlanan ilk randomize kontrollü çalışmadır. Çalışmaya 40-64 yaş grubu kadınlar alınmıştır. Toplam 62,000 kadın randomize edilmiştir. Gruplar kontrol grubu ve tarama grubu olarak ikiye ayrılmış ve tarama grubunda olan kadınlara klinik meme muayenesi yapılmış ve tarama mamografisi çekilmiştir. Tarama grubundaki kadınların %65 i çalışmaya katılmayı kabul etmiş ve bunların %88'i en az iki taramaya katılmıştır. Kontrol grubundaki kadınlar çalışmaya dâhil olduklarından habersiz bırakılmıştır. "Mamografi ve klinik meme muayenesi birlikte" mortaliteyi düşürmüştür (25,26). Mortalitede azalma 3-5 sene içinde başlamıştır. Yapılan 18 yıllık gözlemlerde kontrol grubunda 163 ölüm kayıt edilirken tarama grubunda 126 ölüm kayıt edilmiştir. Mortalitede %23 azalma görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (25). Başarı, evre ve graydin tarama grubunda daha düşük olmasına bağlanmıştır (27).

Bu çalışmada mamografi kalitesi yapıldığı yıla bağlı olarak teknolojinin daha geri olmasına ve mamografinin henüz yeni yapılan bir tetkik olması nedeni ile düşüktür. Günümüz koşullarında yapılan daha yüksek kalitede mamogram ile sonucun daha başarılı olabileceği söylenebilir. Bunun yanında çalışmaya katılmayan %35 kadın tarama grubundan çıkarılmamış ve sonuçlar değerlendirilirken tarama grubunda kabul edilmiştir (25,26).

HIP çalışması mamografi taramasının yararlı olduğunu istatistiksel olarak kanıtlayan ilk çalışmadır.

### 2. Two County Çalışması (İki İlçe Çalışması): İsveç

İki ilçe çalışması, iki ayrı ilçede yapılan farklı çalışmalardır ancak aynı zamanda başlayan çalışmalar olduklarından beraber anılmaktadır. Bu çalışmalar Kopparberg ve Ostergotland ilçelerinde yapılmıştır.

### Kopparberg çalışması: 1977

Bu çalışmaya 40-74 yaş grubu kadınlar alınmıştır. Kontrol grubunda 18,478 ve tarama grubunda 38,562 kadın bulunmaktadır. Tarama 40-49 yaş grubunda 2 yılda bir ve 50-74 yaş grubunda 33 ayda bir yapılmıştır. Katılım oranı %89 dur. Mamografi tetkikleri tek yön olarak alınmıştır (28,29).

### Ostergotland çalışması: 1978

Bu çalışmaya 40-74 yaş grubu kadınlar alınmıştır. Kontrol grubunda 37,145 ve tarama grubunda 38,405 kadın bulunmaktadır. Tarama 40-49 yaş grubunda 2 yılda bir ve 50-74 yaş grubunda 3 senede bir yapılmıştır. Katılım oranı %85 dir. Mamografi tetkikleri tek yön olarak alınmıştır Kontrol grubunda %13 mamografi çekildiği görülmüştür (kontaminasyon) (30).

İki ilçe çalışmasında toplam olarak 40-74 yaş grubunda 162,981 kadın değerlendirilmiş ve 134,867 kadın çalışmaya alınmıştır. Kanselerin %24 ü mamografi ile saptanamamıştır. Biyopsilerin %70 pozitifdir. Evre 2 kanser sayısı kontrol grubuna göre %25 daha azdır. Takipde 7 yıl sonunda mortalite tarama grubunda %31 olarak azalmıştır. Bu düşüş 10 yıl boyunca devam etmiştir (29). Çalışmada tarama grubundaki kadınlarda meme kanserine bağlı mortalite %30 düşmüştür (31). İki ilçede 3 dönem olarak meme kanserlerinden ölüm değerlendirildiğinde: 1968-77 yılında tarama programı yoktu, 1978-87 yıllarında tarama çalışması başlatıldı ve 1988-1996 yıllarında tüm kadınlara tarama yapılmaya başlandı. 1968- 77 dönemi ile 1988-96 dönemi karşılaştırıldığında meme kanserinden ölümün %63 oranında azaldığı görüldü. Tarama dönemi başladıktan sonra tarama yaptırmayı reddeden kadınlarda ölüm oranının azalmadığı görülmüştür. Takip süresinde 15 ile 20 yıllık takiplerde mortalite arasındaki farkın açıldığı gözlenmiştir (32).

Bu çalışmada maliyeti ve radyasyonu azaltmak için mamografi tek planda, medyolateral oblik, çekilmiştir.

### 3. Malmö Çalışması: 1976-1986

Bu çalışmaya 42 000 kadın çalışmaya alınmış olup 45-69 yaş grubu değerlendirilmiştir. Tarama Aralığı 18-24 aydır. Tarama grubuna 20

695 ve kontrol grubuna 20 783 kadın alınmıştır. Çalışmaya uyum %70'dir. Kontrol grubunda %25 mamografi çekildiği görülmüştür (33). Mortalite 55 yaş üstünde erken dönemde %20 olarak izlenmiş olup istatistiksel olarak bir anlam bulunmamıştır. Hasta sayısı istatistiksel değerlendirme için yetersiz olarak yorumlanmıştır. Kırkbeş–50 yaş grubunda ise erken dönemde tarama yapılan grupta ölüm sayısı daha fazla olarak bulunmuştur. Ancak bu durum olgu sayısı az olduğundan istatistiksel fluktuasyon olarak değerlendirilmiştir (34). On yıllık takipde ise 45–49 yaş grubunda mortalite %49 düşmüştür (35).

Malmö çalışmasının ikinci ayağında 17 000 ek hasta alınmıştır. Bu olgular 40–49 yaş arası kadınlardır (35). Bu çalışmada ilk iki mamogram iki yönlü olarak alınmıştır.

#### 4. Stockholm Çalışması: 1981

Bu çalışmaya 45–65 yaş arasında kadınlar alınmıştır. Tarama grubuna 20 724, kontrol grubuna 20 651 kadın alınmıştır. Çalışmaya uyum %82 dir. Tarama grubuna 2 yılda bir tek yön oblik film çekilmiştir. İlk taramada bulunan kanserlerin %53 ü palpable olarak bulunmuştur. İkinci taramadan sonra Two County çalışmasının olumlu sonuçları nedeni ile çalışma sonlandırılmış ve tüm kadınlar tarama programına alınmıştır. İsveç çalışmasında mortalite tarama grubunda %21 olarak azalmıştır. Ancak çalışma erken sonuçlandırıldığı ve sayı yetersiz olduğundan istatistiksel olarak anlam bulunmamıştır (36).

#### 5. Gothenburg Çalışması

Bu çalışmaya 39–59 yaş grubundan 52 000 kadın alınmıştır. Olguların 20 724 ü tarama grubuna ve 28,909'u kontrol grubuna alınmıştır. Görüntüler 2 yönlü olarak alınmıştır. Tarama aralığı 18 aydır ve uyum %84 dür. Kontrol grubunda %20 mamografi çekilmiştir. Mortalite %20–30 oranında azalmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yaş gruplarına göre 39–44, 45–49 ve 55–59 yaş grubunda mortalite açısından taramanın istatistiksel olarak faydalı olduğu bulunmuştur. Ancak 50–54 yaş grubunda fayda izlenmemiştir (37,38).

#### 6. Edinburgh Çalışması:

Bu çalışmada 45 130 45–64 yaş arası kadın değerlendirilmiştir. Tarama grubuna 23 226 ve kontrol grubuna 21 904 kadın alınmıştır. Tarama grubuna klinik meme muayenesi ve mamografi yapılmıştır. Çalışmaya uyum %60'dır. Takipde 7–9 yıllık kontrollerde mortalite %20 düşmüştür, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Uzun süreli takipde ise mortalite %21–29 düşmüştür (39).

#### 7. National Breast Screening Studies (NBSS) 1 ve 2 Çalışmaları: 1980

##### NBSS 1

40–49 yaş arası mamografi ve klinik meme muayenesi ile kontrol grubunda sadece klinik meme muayenesini karşılaştıran bir çalışmadır (40). 50,430 kadın 1980–85 yılları arasında tarandı. Takipde 7 yıl sonra tarama grubunda 38 ölüm ve kontrol grubunda 28 ölüm izlendi. Daha geç takiplerde 7, 11 ve 16 yıllarda tarama grubunda ölümler daha çok olarak izlendi. İstatistiksel olarak her iki grup arasında fark bulunmadı (40,41). Kontrol grubunun %26 sı kendisi mamogram çekmiştir bu da kontaminasyondur. Mamografi

kalitesi %50 nin üstünde yetersiz olarak bildirilmiştir ve teknisyenler yetersizdir (42,43). Sağlık Amerika ve Kanada istatistiklerinde 5 yıllık sürede %75–80 olarak bildirilirken NBSS çalışmasında kontrol grubunda %90 çıkmıştır (44). NBSS de değerlendirilen grup istatistiksel analiz için küçüktür. Sonucun yeterli olabilmesi için çalışmaya 40,000 kadının daha dâhil edilmesi gerekir (44). İstatistiksel gücün %80 olabilmesi için ve 5 yılda %25 mortalitenin düştüğünün gösterilebilmesi için 40–49 yaş grubunda 500,000 kadın ile çalışma yapılması gerekmektedir (45). Radyologların ve teknisyenlerin eğitimi kendi referanslarında yetersiz olarak nitelenmiştir (42).

##### NBSS 2

50–59 yaş grubunu aynı şekilde karşılaştırmaktadır. Bu çalışmada 39,476 kadın değerlendirildi. İki grup arasında mortalitede fark izlenmedi. Takipte 7 yıllık ve 13 yıllık sürelerde fark saptanmadı (46). NBSS çalışmaları meme kanseri taraması için büyük önem taşımaktadır. Zira bu çalışmalar taramanın etkisi olmadığına dair sonuçlanmıştır ve mamografi taramasının yararları aleyhinde kaynak gösterilen en önemli çalışma olmuştur. Ancak bu çalışmada mamografinin yetersiz çıkmasına neden olacak birçok hata vardır (44,47,48). NBSS çalışmalarında hastalar randomize edilmeden önce hepsi klinik muayeneden geçmiştir ve kitlesi olan hastalar randomizasyon öncesi belirlenmiştir. Kitlesi olan kadınlar çalışmaya alınmıştır. Listeler açık olarak belirlenmiş olup randomizasyon açık listelerden yapılmıştır. Bu durumda kitlesi olan hastalar tarama grubuna dâhil edilmiştir. Bu nedenle randomizasyonda taraflılık olmuş olup güvenilir değildir (47). Tarama grubunda kanserden ölümün daha fazla izlenmesi buna bağlanmaktadır. Çalışmada gönüllülük esas tutulmuştur. Tarama yapılan grupta aksiler lenf nodu pozitifliği ve kitle olan olgular kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (49). Bu önemli fark tüm değerlendirmelerde göz ardı edilmiştir.

#### 8. Breast Cancer Detection Demonstration Project:

Bu çalışma 1970 li yıllarda yapılmıştır ve gönüllü olan 280,000 kadın klinik muayene ve mamografi ile değerlendirilmiştir. Çalışma 35 yaş üstü kadınlarda başlatılmış daha sonra yaş sınırı 40 yaşa çekilmiştir. Çalışmada mamografinin meme kanserini erken evrede ve küçükken yakaladığı sonucu bulunmuştur (42). Toplan 4257 kadında 4485 kanser görülmüştür. Bu kanserlerin 3557 si mamografi ile diğerleri klinik muayene ile yakalanmış. Yakalan kanserlerin %42 si klinik olarak okült bulunmuştur. Kanserli olgulardan 1 cm den küçük olanlarda aksilla pozitifliği %14 ve 1cm'den büyük olgularda aksilla pozitifliği %29'dur. Sağlık 20 yıllık takipde %76 olarak bulunmuş olup normal popülasyonda bu değer %57'dir (50,51).

#### RKÇ özet

Yapılan tarama programlarının çoğunda "**tarama ile meme kanserinin erken evrede kontrol edilebileceği ve tarama yapılan kadınlarda yakalanan kanserlerin evre ve stajelerinin normal popülasyona göre daha az olduğu**" gösterilmiştir (52). HIP ve iki ilçe çalışmalarında 40–74 yaş arasında mamogramın faydası istatistiksel olarak gösterilmiştir (53). Diğer çalışmalar ise istatistiksel



**Tablo 2.** Mamografinin faydaları.

Çalışma	Takip (Yıl)	Göreceli Risk
HIP	16	0.79
Edinburg	13	0.79
CNBSS-1	13	0.97
CNBSS-2	13	1.02
Stockholm	14	0.91
Gothenberg	13	0.76
Malmö	17	0.82
İsveç	17	0.68

anlamli olmayan fayda göstermiştir. Tüm çalışmalardan oluşan metaanalizlerin değerlendirilmesinde belirgin yarar gösterilmiştir (54).

İsveç çalışmalarının metaanalizinde ise 40–74 yaş arası grupta taramanın mortaliteyi %21 oranında düşürdüğü gösterilmiştir. Bu analizde iki ilçe çalışması yoktur (33). Duffy ve ark. 40 yaşdan itibaren düzenli tarama ile mortalitede %24 azalma olduğunu göstermişlerdir. İzlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kanada çalışması hariç 7 çalışmanın analizinde mortalite %22 düşmüştür. Genel olarak veriler değerlendirildiğinde **mamografi taraması ölümü %25–30 arasında azaltmaktadır** (55). Çalışmaların çoğu tek yön mamografi ile yapılmıştır. Tek yön mamografi ile kanserlerin %24 ü atlanabilmektedir. Yıllık mamografi takibi ve iki yönlü mamografi ile yapılan çalışmalarda 2 yıllık takip ve tek yönlü mamografi ile yapılan çalışmalara göre mortalite daha düşük izlenmektedir (56)

#### B. Mamografi taramasının yararları

İsveç’de meme kanserine bağlı ölüm 29 yıldır azalmaktadır (57). Taramayı reddeden kadınlarda meme kanserinden ölüme tarama öncesindeki döneme göre belirgin fark bulunmamıştır. ABD de ise 1989 – 1990 yılları arasında meme kanserinden ölümler azalmıştır (58).

İsveç çalışmalarının son analizlerinde tarama ile meme kanserinden ölüm istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir ve bu azalma %21 olarak bildirilmektedir. Mortalite 7 ilçede %44 olarak azalmıştır (59). 1940–1990 yılları arasında ABD de meme kanserinden ölüm değişmemiştir. Ancak 1990 yılından sonra ölüm oranı azalmaya başlamış ve 2000 yılında %20 azalmış olup 2005 yılında bu oran %25 olmuştur (60). Benzer şekilde İsveç, Hollanda ve Danimarkada da çalışmalar meme kanserinden ölümün düştüğünü göstermektedir (57,59,61,62). İsveç’de mortalite %44 düşmüş olup bu oranın %16 sı tedavideki gelişmelere ve %28 i ise taramaya bağlanmaktadır (59) (Tablo 2).

#### C. Mamografi taramasına karşı görüşler

Mamografi taramasının yararlı olduğunu gösteren randomize çalışmaları değerlendiren Gotzsche ve Olsen (63,64) yapılan çalışmaların değersiz olduğunu ve en değerli çalışmanın ise NBSS

**Tablo 3.** Yapılan çalışmalara göre yaş aralıkları için meme kanseri mortalitesinin göreceli risk oranları.

Yaş grubu	Çalışma sayısı	Meme kanseri mortalitesi göreceli riski	Bir meme kanseri ölümünü engellemek için gerekli tarama sayısı
39–49 y	8	0.85 (0.75–0.96)	1904 (929–6378)
50–59 y	6	0.86 (0.75–0.99)	1339 (322–7455)
60–69 y	2	0.68 (0.54–0.87)	377 (230–1050)
70–74 y	1	1.12 (0.73–1.72)	--

çalışmasının sonucu olan taramanın mortaliteye katkısının olduğunu gösteren veri olmadığını savunmuşlardır. Taramanın yararlı olduğunu gösteren HIP çalışmasında kontrol grubunda çalışmanın başlamasından önce kanser tanısının olduğu kadın sayısının tarama grubuna göre daha az olduğunu göstererek randomizasyonun yanlış yapıldığını savunmuşlardır. Ancak HIP çalışmasında kontrol grubuna çalışma sırasında haber verilmemiş ve bu nedenle bu kadınlar çalışma öncesi kanser tanısı hakkında değerlendirilmemiştir. Tarama grubundan daha önce kanser tanısı almış kadınlar çıkartılmıştır. Kontrol grubunda ise veriler değerlendirilirken ölen kadınlardan kanser tanısını çalışma öncesi alan kadınlar çıkartılmış dolayısı ile sonuçlar etkilenmemiştir (25).

Gothenburg çalışmasında ise kontrol grubu ve tarama grubu arasında yaş farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilerek çalışma değersiz bulunmuştur. Bu çalışmada yaş farkı 0.09/yıl yani 32 gün olarak bulunmuştur. İki ilçe çalışmasında ise yaş farkı olmasına rağmen buradaki randomizasyon yöntemi küme randomizasyonu olduğundan bu fark oluşmuştur (65,66). Gotzsche ve Olsen (63,64) mortalitede azalmanın bir şey ifade etmediğini zira tüm nedenlerden mortalitede fark saptanmadığını ileri sürmüşlerdir. Ancak tüm nedenlerden mortalitenin etkilenmesi için çalışmalarda ki olgu sayıları yetersizdir. Zira kuramsal olarak meme kanseri mortalitesi %10 iken mortalitede %25 azalmanın tüm nedenlerden mortaliteyi etkileyebilmesi için 3 milyon kadının taranması gerekmektedir (67). Ölüm nedenlerini değerlendirenler hastaların tarama veya kontrol olduğunu bilmeden değerlendirmişlerdir. Gotzsche ve Olsen (63,64) en güvenilir çalışma olarak NBSS çalışmasını göstermişler, ancak bu çalışmanın planlanması ve uygulamasında büyük hatalar bulunmaktadır. Bu hatalar yukarıda açıklanmıştır.

#### D. 40–49 yaş grubunda tarama mamografisi

Taramanın etkisini araştıran büyük çalışmalar geniş yaş grupları için tasarlanmıştır. Bu nedenle 40–49 yaş grubu için hasta sayısı yeterli değildir ve istatistiksel güç yetersizdir (68). Takipler 40–49 yaş arasında genelde yetersiz olarak yapılmış olup uzun takip yoktur. Takip süresi 5 yıl olan çalışmalarda ölüme faydayı ortaya koymak için bu süre yeterli değildir. Daha uzun süreli takip yapılması gerekir. Ayrıca tarama süreleri geniştir, oysa bu yaş grubunda daha fazla fayda için agresif tarama yapılması gerekir (69,70) (Tablo 3).

Gothenburg çalışmasının verilerine dayanılarak yapılan hesaplamalarda 39–49 yaş grubu kadınlarının 18 ay yerine 12 ayda bir tarama yapılması durumunda %80 katılımında mortalitede düşüşün %45 den %65'e çıkacağı ve %100 lük katılımında ise mortalitede %55 den %75'e çıkan düşüş olacağı bildirilmiştir (37,38,71).

HIP çalışmasında 40–49 yaş alt grubu değerlendirilmiştir. Bu grupta 5 yıllık takipte mortalitede azalma izlenmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak olgu sayısı az olduğundan istatistiksel olarak güç yoktur (45). İzlenen mortalitede azalma istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen değerli olarak kabul edilmektedir (72).

Kopparberg çalışmasında 40–49 yaş grubunda %25 olarak mortalitenin azaldığı saptanmıştır. Ancak hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel güç yeterli olmamış ve istatistiksel olarak sonuç anlamlı bulunmamıştır (73).

Ostergotland çalışmasında 40–49 yaş grubunda tarama grubu ile çalışma grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu çalışmada tarama grubunda olup da taranması gereken ama taramaya katılmayı reddederek taranmayan kadınlarda meme kanseri ölümü yüksek olmasına rağmen, analizlerde bu grup kadınlar taranmış gibi analize dahil edilerek, değerlendirme yapılmıştır (32).

Gothenburg çalışmasında 39–49 yaş grubunda mortalite %44 düşmüştür (38). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada tarama grubunda olup ölen kadınların %30 u taramayı reddeden kadınlardır. Buna rağmen reddeden kadın grubu da değerlendirmede tarama grubunda tutulmuştur (74).

Malmö çalışmasında bu yaş grubunda mortalitenin %35 azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Tüm İsvetç çalışmaları birleştirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olan %29 oranında mortalitede düşüş gösterilmiştir. İsvetç çalışmalarına HIP ve Edinburgh çalışmalarının da sonuçları eklendiğinde mortalitede %26 oranında anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmektedir (74). HIP, Kopparberg ve Gothenburg çalışmalarında mortalitede ki yararın en çok 50 yaş öncesi tanı almış kadınlarda olduğu gösterilmiştir (73,75).

İstatistiksel gücün %80 olabilmesi için ve 5 yılda %25 mortalitenin düştüğünün gösterilebilmesi için 40–49 yaş grubunda 500,000 kadın ile çalışma yapılması gerekmektedir. Oysa tüm çalışmalarda 40–49 yaş grubundaki kadın sayısı 180,000 den azdır. İstatistiksel power doğru sonucun elde edilmesi için önemlidir. Bunun için olgu sayısı, beklenen kanser sayısı, beklenen ölüm sayısı ve beklenen fayda oranı beklenen sayının üstünde olmalıdır ki doğru sonuç elde edilebilsin (45).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 1989–92 yılları arasında 40–49 yaş grubu arasında meme kanserinden ölüm %8,7 ve 50–59 yaş arasında %9,3 azalmış olarak bildirilmektedir. Veriler bu azalmanın taramanın büyük etkisi ile oluştuğunu göstermektedir (76).

Moss ve arkadaşlarının (77) yaptığı çalışmada ise yaşları 39–41 arasında 160,921 kadın değerlendirilmiş ve 1991–1997 yılları arasında her yıl mamografi tetkiki yapılarak takip edilmiştir. Bu kadınlar aynı yaş grubundan kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve 10,7 yıllık takip sonrası rölatif risk tüm nedenlerden ölümden (0.97 %95 GA 0.89-1.04) ve meme kanserinden ölümden ise 0.83 (%95 GA 0.66-1.04) olarak bulunmuştur. Meme kanserinden ölümün belirgin azaldığı bu çalışmada 1 kanserden ölümün engellenmesi için 2512 kadının taramaya girmesi gerekmektedir.

Göteborg çalışmasının verilerinin tekrar değerlendirilmesinde ise 13 yıllık takipte 39–49 yaş grubunda meme kanserinden ölüm için rölatif riskin 0.69 (%95 GA 0.45-1.05) olduğu bulunmuş (78).

Yapılan 8 çalışmanın verilerin metaanalizinde 40–49 yaş grubunda meme kanserinden ölüm için rölatif risk 0.85 (%95 GA 0.75-0.96) olup mortalitenin %15 oranında düştüğünü istatistiksel olarak göstermektedir. Bu veriler aynı zamanda 1 kanser ölümünün engellemek için 1904 kadının taramaya alınmasını gerektirmektedir.

#### E. Tarama mamografisi: Sonuç

Mamografi taraması için yapılmış olan randomize kontrollü çalışmalar ve mamografi taramasının düzenli olarak yapıldığı ülkelerden elde edilen veriler taramanın meme kanserine bağlı ölümleri önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Genel olarak mamografi taramasının mortaliteye katkısı %25–30 oranında bildirilmektedir.

Mamografi taramasının başlangıç yaşı 40 yaş olarak kabul edilmektedir. Özellikle 40–49 yaş grubunda mamografinin etkili olduğuna dair güçlü kanıt olmadığı iddia edilmesine rağmen, İsvetç çalışmalarından elde edilen toplam verilerin ve diğer çalışmaların verilerinin beraber değerlendirilmesi ile yararın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca düzenli mamografik taramanın yapıldığı batı ülkelerinde mortaliteye katkı gösterilmiş olup taramanın yıllık yapılmasının daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Mamografi taraması mortaliteyi azaltmakta ve yakalanan kanserlerin evreleri daha düşük olmaktadır.

#### F. Tarama mamografisine hangi yaşta başlamalı?

Kırk yaş üstünde mamografi taramasının faydalı olduğuna dair elde edilen bilgiler kesin kanıt içermemesine rağmen 40 yılın üstünde tarama yapılan ve meme kanseri insidansı yüksek olan ülkelerde elde edilen veriler 40 yaş üstünde taramanın yararlı olduğu lehinedir (39,40,70-77). Ancak bu konuda 1. derecede kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle 40 yaşta taramanın başlatılmasına karşı çıkan görüşler bulunmaktadır. Mamografi taraması özellikle meme kanserinin yüksek izlendiği batı ülkelerinde kabul görmüş ve 40 yılı aşkın uygulanan bir yöntem olduğu için bugünden sonra 40 – 49 yaş ile ilgili yeni bir kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışma planlanması mümkün görünmemektedir. Bu nedenle ikinci ve üçüncü düzeyde kanıtlara dayanılarak bir sonuca varılması gerekmektedir. Tarama yaşının başlangıcı olarak 40 yaş üstünü öneren bilimsel kurumlar yanında daha çok ülke bazında

uygulanan tarama programlarında 50 yaş üstü tercih edilmektedir. Hükümetten bağımsız olarak çalışan ve gönüllü bir gruptan oluşan U.S. Preventive Services Task Force grubu 40-49 yaş arasında taramanın önerilmemesini ve üst yaş olarak da 74 yaşda sonlandırılmasını tavsiye etmektedir (79).

İngiltere meme tarama programında 50 yaş üstündeki kadınları taramaya almakta ancak 2012 yılında bu yaşı 47 yaşa indirmeyi planlamaktadır (80). Tarama sıklığı 3 yılda bir olarak yapılmaktadır. Ancak bunun yanında Amerikan Kanseri Derneği ise tarama amaçlı olarak 40 yaş üstünde yıllık mamografi kontrolünü önermektedir (81). Ülke tarama programlarında yaş ve tarama sıklığı elde bulunan finansal kaynaklara, iş gücü ve alt yapıya göre yapılmaktadır. İngiltere nin 3 yılda bir tarama yapması finansal olarak bu sıklığı karşılayabilmesinden kaynaklanmaktadır. Avrupa Topluluğu verilerine göre 8 üye ülkede 50 yaş altında meme taraması başlamakta ve bitiş yaşı olarak da 74 yaş alınmaktadır (82).

#### G. Tarama mamografisi hangi sıklıkta yapılmalı?

Mamografi tarama sıklığında kanserin gelişim süresi önemli rol oynamaktadır. Kanser tek hücreden klinik olarak anlaşılabilir hale gelene kadar geçirdiği süre içinde sadece mamografi ile yakalanabildiği süre sojourn süresi olarak adlandırılmaktadır. Meme kanserinin sojourn süresi randomize çalışmalar üzerinde yapılan modellemelere göre hesaplandığında 1.9 yıl ile 4.3 yıl arasında değişmektedir (83). Chen ve arkadaşlarının (84) çalışmasına göre ise yaş gruplarına bağlı olarak sojourn süreleri 40-49 yaş 50-59 yaş ve 60-69 yaş gruplarına göre sırası ile 2.44, 3.70 ve 4.17 yıl olarak bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle 40 yaş sonrasında sojourn süresinin kısalığı dikkati çekmektedir. Kanser klinik belirti vermeden önce yakalamak için de tarama sıklığını sojourn süresinin yarısında yapmak gerekir. Bu durumda özellikle erken yaşlarda 1 yıl ara ile tarama yapılması önem kazanmaktadır.

#### H. Mamografinin zararları

##### a. Radyasyon

Mamografide verilen radyasyonun zararını belirleyen direkt bir çalışma yoktur. Ortalama meme dozu 2,4 mGy altında olarak bilinmektedir. Yaşları 40-49 arası kadınlara yıllık yapılan mamografilerle, 10 yıllık taramada toplam 60 mGy doz verilmektedir (85). Bu dozun direkt zararı üzerine kesin çalışma olmamasına rağmen yeni çalışmalar tarama amaçlı veya tbc kontrolü için meme dokusu radyasyona maruz kalan kadınlarda meme kanseri için rölatif riskin arttığını bildirmektedir (85,86).

##### b. İşlem sırasında ağrı

Meme üzerine kompresyon yapılması kaliteli görüntü için gerekmektedir. Ancak kompresyon rahatsızlık yaratabilir bu nedenle yapılan 22 çalışmanın değerlendirilmesinde ağrının özellikle menstrüel siklusun durumuna, kişinin aksiyetesine ve ağrı beklentisine bağlı olduğunu göstermiştir. Ağrı çok az kadında caydırıcı olarak bulunmuştur (85).

#### I. Mamografi nasıl yapılmalı?

Tarama mamografisinde önerilen mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) görüntülerdir. Her memeden bu iki pozun alınması gereklidir.

#### İ. Mamografi cihazı

Mamografi cihazı ve konvansiyonel cihaz ise film banyosu kalite standartlarına uygun olmalıdır. Ancak Türkiye'de bu kalite standartları ile ilgili henüz yaptırıcı bir yasal zorunluluk yoktur. Konsensus grubunun bir görevi de kalite standartlarının belirlenmesi ve uygulanmasında tavsiye edici karar alması olmalıdır. Bu ülke çapında yapılan tetkiklerin yeterli kalitede olmasını sağlayacaktır.

#### J. Mamografi görüntülerinin değerlendirilmesi

Görüntüler 2 radyolog tarafından değerlendirilmelidir. Radyologlar meme radyolojisinde deneyime sahip olmalıdır. Eski filmler ile karşılaştırma yapılmalıdır.

#### K. Tanıda radyolojinin yeri

Klinik şikâyeti olan olgularda tanı amaçlı yapılan tetkikler taramadan farklıdır. Klinik şikâyeti olan, 35 yaş üstü her kadına öncelikle mamografi çekilmelidir. Mamografiye ek olarak özellikle heterojen meme dokusu olan veya dens meme dokusu olan olgularda US inceleme yapılmalıdır. Zira bu tip hastalarda US küçük ve okült kanserlerin yakalanmasında etkin olmaktadır (87). Yaşı 35 altında olan kadınlarda ise ilk tercih US olmalıdır. Ancak şüpheli bir bulguda mamografi ek olarak istenebilir.

#### III. Ultrasonografi taraması yapılmalı mı?

Ultrasonografi (US) nin tarama programlarında mortalite üzerine etkisi ile ilgili randomize çalışma yoktur. US meme kanseri taramasında öncelikle pozitif olguların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Yüksek riskli olgularda mamografiye US eklenmesi ile ilgili yapılan çalışmalardan kanıt değeri en yüksek olan çalışma ACRIN 6666 çalışmasıdır (88). Bu çalışmada 2809 yüksek riskli yoğun meme dokusu olan kadına mamografi ile beraber US inceleme yapılmıştır. Toplam 41 meme Ca (40 kadın) tanısı konmuş olup bunların 8'i US ve mamografi ile 12 si yalnızca mamografi ile 12 si US ile tanı almış 8 olguda iki yöntem de başarılı olamamıştır. Mamografi 7.6/1000, mamografi+US 11.8/1000 kadında tanı koymuştur. Doğruluk mamografi için %78 Mamografi ve US için %91 dir. US eklenerek 1,1 - 7,2 /1000 kanser daha çok yakalanabilir ancak yalnız pozitif oranı artmaktadır (87). US'nin mortaliteye katkısı bilinmemektedir.

US'nin taramada yarattığı güçlüklerden biri kişiye dayalı bir inceleme olması ve kriterlerinin üniform olmamasıdır. Genelde çalışmalarda hasta grupları heterojendir ve uzun dönem takip yoktur. US incelemelerde biyopsi oranı artmaktadır. Mamografi ile biyopsi %1-2 istenirken US ile %2,3-4,7 arasında bildirilmektedir (89,90). US ile 1 kanser saptamak için MMG göre 3 katı daha fazla kadına Bx yapmak gerekmektedir. Pozitif öngörü değeri mamografide ortalama %38 US de ise %10,3 olarak bildirilmektedir (89,90). Maliyet etkinliği belli değildir ve toplum tarama programlarına uygulanması için yeterli veri yoktur.

#### IV. Tanıda MRG'nin yeri

Özellikle son iki dekatda memenin MRG alanında önemli gelişmeler gerçekleşmiştir. Bu gelişmeler teknik, değerlendirme ölçütleri ve yeni endikasyonlar alanlarında da değişiklikleri beraberinde getirmiştir (91,92).

##### A. Teknik

Meme MRG incelemesi ancak uygun hardware ve software içeren yeterli donanım söz konusu olduğunda gerçekleştirilmelidir. İnceleme hızlı ve panoramik yapılmalı, yani aynı anda bilateral yapılabilir. Yüksek görüntü kalitesi gereği yanı sıra dinamik inceleme mutlaka yapılmalı; subtrakte (çıkarmalı) görüntü eldesi, MIP ve MPR gibi postprosesing işlemler gerçekleştirilebilmeli ve sinyal/ intensite eğrisi elde edilebilmelidir (91,93).

##### a) Cihazın gücü ve manyetik alan homojenitesi

Kullanılan manyetik alanın gücü ile sinyal/gürültü oranı (SNR) arasında doğrusal bir ilişki vardır. Güçlü manyetik alanda yüksek SNR ile kısa akuzisyon zamanında bile uygun puls sekans kullanımı ile yüksek uzaysal rezolüsyonlu görüntü elde edilir. Düşük manyetik alan gücünde ise inhomojenite kimyasal yağ baskılamayı önler ve görüntü kalitesini düşürür. Bu nedenle meme MRG incelemelerinde 1,0 Teslanın altındaki güçte MR cihazı önerilmemektedir (93,94).

##### b) Koil ve hasta pozisyonu

Pron pozisyon ve bilateral meme koili seçilmelidir. Pron pozisyon hareketin olumsuz etkisini azaltır. Lateralden mediale hafif baskı uygulayan koiller de doku kalınlığını azaltarak akuzisyon zamanını düşürürler. Hareket artefaktlarını da azaltan bu koiller, özellikle çıkarmalı görüntülerde sinyalin yanlış kaydedilmesini de engellemektedirler. Ancak aşırı basının kontrast alımını engelleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bilateral görüntüleme meme dokusunun simetrisinin de değerlendirilmesini sağlayarak yanlış pozitif tanıları engelleyebilmektedir. Ayrıca %3-5 olguda karşı memede rastlantısal olarak varolan kanseri bilateral inceleme açığı çıkarabilmektedir. Ünilateral görüntüleme özellikle faz-kodlama yönünde oluşan "wrap-around" artefakt nedeniyle dezavantajlıdır (92,94,95).

##### c) Görüntüleme planı

Görüntüleme aksiyal planda veya sagittal planda yapılabilir. Aksiyal plan her iki memeyi aynı anda değerlendirebildiğinden sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak sagittal plan da yüksek rezolüsyon ile daha ayrıntılı bilgi verebilmektedir. Son yıllarda geliştirilen çok kanallı koiller paralel görüntüleme tekniği ile SNR' i arttırarak her iki memeyi aynı anda ayrı ayrı görüntüleyebilmekte ve daha üniform imaj intensitesi sağlamaktadırlar (92,96,97).

##### d) Kontrast madde kullanımı

Kontrast madde kullanımı meme MRG incelemelerinde önemli bir kilometre taşıdır. İncelemelerde 0,1-0,2 mmol/ kg gadolinium şelat enjeksiyonu kullanılmaktadır. Kullanılan 0.16 mmol/ kg kontrastın 0,1 mmol/kg'a göre malign lezyonlarda daha başarılı

olduğu bildirilse de yüksek doz kontrastın tanı doğruluğunu arttırdığına ilişkin yeterli kanıt mevcut değildir (92,96). Kontrast madde, intravenöz olarak bolus tarzında uygulanır. Uygulanan konnektör set enjeksiyonun ardından 20 ml salin solüsyonu ile yıkanmalıdır (95,98).

##### e) Görüntüleme protokolleri (66,68-72)

- Kontrastsız T2 ağırlıklı sekans:** Kontrast madde öncesi alınacak fast spin-eko T2 ağırlıklı sekans, lezyonların solid- kistik ayırımı için gereklidir. Yağ baskılama ve ince kesitler (yaklaşık 3 mm) önerilir.
- Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler:** Günümüzde spin eko sekanslarının yerini gradient eko sekanslar almış durumdadır. Bu sekanslar kısa eko ve tekrar zamanları ile daha kısa sürede elde edilebilmektedir. T1 süresini kısaltıcı etkileri daha belirgindir. 3 D Fourier transformasyonu da sinyal / gürültü oranı (SNR) yönünden daha avantajlıdır. Üç boyutlu seriler (FLASH, SPGR, T1-FFE gibi) küçük lezyonları başarı ile saptayabilmekte ve işlem sonrası rekonstrüksiyon uygulanmasına izin vermektedir.
- Faz kodlama yönünün seçimi:** Kardiyak ve solunum hareketleri memede faz kodlama yönünde artefakt oluşumuna yol açar. Bu etkiyi azaltmak için faz kodlama yönü anterior-dan posteriora olmamalıdır. Frekans kodlama anteriordan posteriora olmalı; faz kodlama sagittal ve koronal imajlarda süperiordan inferiora, aksiyal görüntülerde soldan sağa seçilmelidir.
- Yağ baskılama:** Mamografinin tersine yağ dokusu MR incelemede istenmez. Kontrast tutan lezyonun ayırt edilebilmesi için yağ dokusunun ortadan kaldırılması gereklidir. Bu amaçla ya yağ dokusu aktif olarak kontrast madde enjeksiyonu öncesi baskılanır veya işlem sonrası kontrastlı kesitlerden kontrast öncesi kesitler çıkarılarak pasif yağ baskılama gerçekleştirilir. Bu yöntemde memede yağın yanı sıra meme dokusu da ortadan kalkar ve kontrastlanan lezyon görünür hale gelir. Ancak yöntemin harekete hassas olduğu ve önemli artefaktlar oluşturabileceği unutulmamalıdır.
- Kesit kalınlığı:** Kesit kalınlığı saptanacak en küçük lezyonun hangi boyutta olacağını belirleyen önemli bir faktördür. İnce kesitli çalışmalar incelemenin duyarlılığını arttıracaktır. Kesit kalınlığı arttıkça parsiyel volüm etkisi ile görüntü bulanıklaşır ve düşük kontrastlı lezyonların ayırt ediciliği ortadan kalkar. Bu nedenle kesit kalınlığının 3 mm ve altında olması önerilmektedir.
- Uzaysal rezolüsyon ve piksel boyutu:** Yüksek uzaysal rezolüsyon lezyonun görünüm özelliklerinin (sınır, şekil, içyapı vs.) daha iyi belirlenmesini sağlar. Dar görüntüleme alanı (Düşük FOV), ince kesitler ve düşük piksel boyutu uzaysal rezolüsyonu arttıran faktörlerdir. Optimal görüntüleme için piksel boyutu 1 mm'nin altında olmalıdır. Ancak uzaysal rezolüsyonu yüksek kesitlerin uzun süreli (4-5 dak ) sekanslarla elde edilebileceği de unutulmamalıdır.

g) *Temporal rezolüsyon*: Temporal rezolüsyon zaman içindeki kontrast madde tutuluşu ile belirlenmektedir. Malign lezyonlar ilk 90–120 sn arasında kontrast tutulumlarının tepe noktasını verdiklerinden; temporal rezolüsyon lezyonların 2 dakika altındaki kontrast tutulum kinetiğini belirleyecek şekilde olmalıdır. Yani hızlı sekanslar uygulanarak, önce kontrastsız kesitler alınmalı, ardından 6–7 dakika süreyle kontrast madde enjeksiyonu sonrası aynı bölgeden tekrar tekrar görüntüler elde edilmelidir (Dinamik inceleme). Meme MR incelemesi gerçekleştirilirken temporal ve uzaysal rezolüsyon arasında bir dengenin gözetilmesi gerekmektedir. İnce kesitli uzaysal rezolüsyonu yüksek kesitlerin lezyon saptama ve karakterize etmedeki başarıları yüksektir. Ancak bu sekanslarda SNR ve temporal rezolüsyon düşük olacaktır. Temporal rezolüsyon daha büyük piksel boyutu ve kesit kalınlığı ile elde edilmiş ardışık hızlı kesitler gerektirir. Yeni geliştirilen puls sekanslar artık daha yüksek temporal ve uzaysal rezolüsyon ve SNR olanağı sağlamaktadırlar. 3 D kesit ile çalışılması da uzaysal rezolüsyondan kayba uğramaksızın her planda veri elde edilmesini, çıkarmalı ve MIP (Maximum Intensity Projection) görüntülerin alınmasını sağlamaktadır.

#### B. Meme MRG incelemesinin endikasyonları

##### 1. Tümörün preoperatif lokal evrenmesi

Meme tümörünün cerrahi tedavisi günümüzde eğer olgu uygunsu meme koruyucu cerrahidir. Olguyu mastektomiye yönlendiren en önemli faktörler ise meme kozmezisi yönünden sorun yaratacak büyük kitleler ve multisentrik tümörlerin varlığıdır. MR memede tümörün sayısı, gerçek boyutu, çevre doku ilişkilerini en doğru olarak tanımlayan tanı yöntemidir. Yapılan çalışmalarda multifokal veya multisentrik oldukları konvansiyonel yöntemlerle belirlenemeyen %26–37 olgunun MRG ile tanı aldığı, %3–5 olguda ise senkron gelişen karşı meme tümörünün evreleme amaçlı incelemelerde MR ile saptandığı bildirilmektedir. Özellikle invaziv lobuler karsinom doğası gereği infiltratif paterni nedeniyle sınırları güç değerlendirildiği gibi multisentrik ve bilateral olma olasılığının yüksek oluşu nedeniyle de dikkatli incelenmesi gereken bir tümördür. MR bu konuda da diğer tanı yöntemlerine üstün görünmektedir (99). Sonuçta %11–51 olguya tedavi yaklaşımı MR inceleme ile değişebilmektedir (91,94,100,101).

Ancak MR incelemelerinde kontrastlanan her odak tümöre ait olmayabilmektedir. Meme tümörü olgularında kontrast tutan bu odaklarda malignite oranı %35 olarak bildirilmektedir. En önemli sorun bu odakların biyopsiye kılavuzluk eden mamografi ve ultrasonografi gibi konvansiyonel yöntemlerle her durumda gösterilememesidir (102,103).

##### 2. Primer tümör araştırması

Meme tümörlerinin az da olsa bir kısmı (%0,3- 0,8) diğer yöntemler ile gösterilmeksizin aksiler lenf tutulumu ile ortaya çıkabilmektedir (104). Bu olguların üçte birinde mastektomi spesimenlerinde tümör saptanamadığı düşünüldüğünde, bu sıkıntılı durumda tümörün görüntülenmesinin önemi anlaşılabilir. MR %75–86 olguda primer odağı bularak meme koruyucu tedaviye olanak

sağlamaktadır. Ayrıca karşı memede olası senkron bir tümörü de gösterebilme potansiyeli taşımaktadır (104–107).

##### 3. Meme koruyucu tedavi sonrası izlem

Meme postoperatuvar MR incelemesi eksizyonel biyopsi sonrası rezidü tümör araştırılması veya nüks-yağ nekrozu-skar dokusu ayırımı amacıyla gerekli olabilmektedir. Meme koruyucu tedavinin en önemli başarısızlık nedeni yetersiz cerrahi eksizyondur. Bu nedenle memede tümör yükünün varlığı mutlaka belirlenmelidir. Memede biyopsi sonrası oluşan ödem, doku distorsiyonu ve postoperatuvar koleksiyonlar mamografinin uygulanabilirliğini ve tanı değerini düşürmektedir. Özellikle biyopsi öncesi incelemelerin yetersiz olduğu olgularda uygulanması planlanan reeksizyon işlemine karşı MRG gerekli olabilmektedir. MR kalıntı tümör dokusunun değerlendirilmesinde diğer tanı yöntemlerine göre daha başarılıdır. Bu konudaki duyarlılık %61–92 arasında değişmektedir (108,109). Meme koruyucu tedavi sonrası nüks kitle-skar ayırımında MR'in duyarlılığı %93–100, özgüllüğü ise %88–100 arasında değişmektedir (94). Özellikle radyoterapi sonrası 12. Aydan sonra MR'in özgüllüğü daha yüksektir (110).

##### 4. Yüksek risk taşıyan kadınlarda tarama yöntemi olarak kullanımı

Özellikle yoğun meme dokusu taşıyan kadınlarda yapılan çalışmalar bu grupta MR'in tanı duyarlılığının diğer yöntemlere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle tümör angiogenezisini göstermekteki başarısı nedeniyle MR diğer yöntemlere üstün görünmektedir (111).

##### Tarama yöntemi olarak meme MRG

Yakın zamana kadar, MRG'nin memede kullanımı sınırlı tutulmaktayken MRG'nin "**meme kanseri riski artmış olan kadın alt gruplarında**" yaygınlaşan kullanımıyla bu görüş değişmiştir. Meme kanserinde risk artışı (a) kişisel meme kanseri öyküsüne; (b) radial skar gibi "sınırdaki" biyolojik davranış, in situ karsinoma in situ ya da atipik duktal hiperplazi gibi bir meme biyopsisi öyküsüne; (c) Hodgkin hastalığı nedeniyle mediastinal ışınlama öyküsüne; (d) ailesel meme ve/veya ovarian kanser yoğunlaşmasına bağlı olabilir. Tüm bu alt gruplarda, mamografik ve ultrasonografik olarak saptanamaz durumdaki olgularda MRG başarıyla kullanılmaktadır (112–114). Ancak yüksek düzeyli kanıta dayalı prospektif çoklu merkezli kohort çalışmaları yalnızca son grup için söz konusudur (Örneğin, ailesel ya da kalıtsal meme kanserleri).

Tüm kanserlerin %5-10'u meme kanseri eğilimi gen mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Bilinenleri BRCA1 ve BRCA2'dir; bu genlerin mutasyonu tüm ailesel kanserlerin %40- 50'sinden sorumludur. Geri kalanları ise henüz ortaya konmamış, varlığı bilinen, ancak sınırlanmamış diğer eğilimli genlere bağlıdır. Bu durum da, BRCA mutasyonları negatif olan ama güçlü ailesel öyküleri olan kadınların hâlâ BRCA olmayan ailesel kanser olma riski içinde olduklarını düşündürür. BRCA mutasyon taşıyıcıları meme kanserlerinde %60–80 ve over kanserlerinde %40 ortalama yaşamboyu riskle karşılaşacaklardır (92).

**“Ailesel ya da kalıtsal meme kanseri için tarama” güç bir iştir.** İlk olarak, ailesel meme kanseri kişinin yaşamında erken gelişen bir durumdur: Sıklık doruğuna BRCA1 taşıyıcılarında 40 yaşlarında erişilir ve olguların yarısı 50 yaş altında gelişir. Dolayısı ile, taramanın ortalama meme yoğunluğunun yüksek olduğu 30 ya da daha genç yaşlarda başlatılması gerekir. Mamografi de duyarlılığı oldukça yüksek bir yöntem olmasına karşın özellikle bu grup genç olgularda sergilenen yoğun meme yapısında lezyonları saklama eğilimi gösterecektir.

İkinci olarak, BRCA1 varlığı ile birlikte olan meme kanserleri iyicil morfolojik özelliklere sahip olma eğilimindedir ve son derece ender olarak kalsifikasyonlarla birlikte dirler. BRCA1’in eşlik ettiği kanserlerin fibroadenom ya da kolabe olmuş kistlerle bile ayırımında mamografi ve USG güçlük yaşanabilir (115–117).

Üçüncü olarak, ailesel meme kanseri olguları tarama aralıklarının kısa tutulmasını gerektiren saldırgan bir biyolojik davranış (yüksek nükleer evre, negatif reseptörler) gösterirler.

Dördüncü olarak, BRCA1 mutasyonu ile artmış radyo duyarlılık arasında bağlantı vardır. Buna bağlı olarak, kısa tarama aralıkları gereği ve erken tarama başlangıcına bağlı artmış yaşam boyu doz birikimine karşın özellikle BRCA1 mutasyonlu olgularda iyonizan radyasyonun son derece özenli kullanımı öğütlenmektedir. Tüm bu öğeler ailesel meme kanseri mamografik taramasında başarı oranını etkileyecektir. Ailesel meme kanserli olgularda mamografik tarama sonuçlarında duyarlılığın düşük oluşu ve interval kanser oranı (%43–60) uyarıcı olmuştur.

MRG'nin rolünü değerlendiren tek ya da çok merkezli birkaç prospektif çalışma aynı anda yürütülmüştür. Tüm bu çalışmaların sonuçları MRG taramada kullanıldığında kanserde erken tanının geliştirilebildiği sonucu ile uyumludur. Kanserler yayımlanmış duyarlılık oranları %79–98 arasında değişmek üzere prognostik olarak arzulanan bir evrede tanınmıştır (28).

Sonuç olarak, MRG günümüzde **ailesel meme kanseri kuşku-su olan kadınlarda** tarama programının bütünlüyci bir parçası olarak kabul edilmektedir. Taramada MRG'nin spesifitesine ve olumlu prediktif değerine ilişkin veriler daha az uyumludur: Birkaç çalışmada yüksek oranda yanlış pozitif tanı bildirilmiştir. Warner ve arkadaşlarıncı yapılan çalışma olası bir açıklama yapmaktadır: İlk yılda (MR tarama sürecinin başlangıcında) yanlış pozitif MR tanıları oranı yüksekken, oran yıldan yıla düşmekte 4 yıldan sonra MRG ve mamografi eşit olumlu prediktif değerler gösterecek şekilde bir düzeye geriler. Bu durum daha çok taramadaki meme MRG konusundaki sınırlı deneyimden kaynaklanmaktadır (118). Her ne kadar, Kriege (119) ve arkadaşlarıncı yayımlanan bir çalışma MRG'de yanlış negatif olan ama yalnızca mamografik anormalliklere dayanarak tanınan meme kanserlerini yansıtsa da, bu yüksek orana diğer çalışmalarda rastlanmamıştır. Ancak, bugün, yüksek riskli kadınlarda taramada mamografinin kaçınılmaz bir yöntem olduğunu ortaya çıkmaktadır. Tek ayrıcalık, mamografide duyarlılığın

düşük olduğu BRCA1 mutasyonu belirlenmiş olgulardır. Artmış riskli genç kadınlar için olası bir tehdit de her bir bakıdaki mamografik görüntülemelerin sayısının azaltılmasıdır.

MRG ile sağlanan erken tanının iyileştirilmiş hastaliksız ve toplam sağkalım sağlayıp sağlamayacağı hâlâ netleşmemiştir. Yine, ortalama riske ve yüksek risk arasına hangi noktada çizgi çekileceği de belirsizdir. Warner ve arkadaşlarının çalışması bir yana bırakıldığında, diğer çalışmalar yalnızca yüksek riskte kadınları değil aynı zamanda orta riskteki kadınları da içermektedir. Bu iki grup arasındaki ortalama risk farkı %20'dir. Ayrı olarak ele alındığında, sonuçlar MRG'nin bu alt grupta da erken tanıyı kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Bu durum önemlidir çünkü bu sonuçlar çok daha geniş bir kadın popülasyonunu simgelemektedir (yüksek risk taşıyan kadın sayısı veya mutasyonu taşıyıcılar orta risk taşıyanlardan çok daha az sayıdadır) (92).

*Yüksek riskli olgularda;* MR ve mamografinin birlikte kullanıldığı prospektif, nonrandomize çalışmalar (11 çalışma) yapılan sistematik review'lar tek başına mamografiye göre birlikte kullanımın (MG+MR) kanseröz lezyonları daha iyi ortaya çıkardığını göstermektedir (120,121).

#### 5. Cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi gören olguların izlemi

Kemoterapinin indüklediği fibrozis nedeniyle klinik meme muayenesinde tümör normalden daha büyük ölçülmekte; mamografi yoğun doku nedeniyle sorunlar yaşarken US ise genellikle tümör boyutunu normalden küçük olarak saptamaktadır. Klinik muayene ve mamografinin tersine MRG, fibrozis ve canlı tümörü ayırt edebilmekte ve doğruluğu da meme yapısının yoğunluğundan etkilenmemektedir (122). Tümörün gerçek boyutlarını MR tüm yöntemlerden daha üstün olarak belirleyebilmektedir (123–126). Tümör yanıtı volümdeki değişikliğe göre değerlendirilmektedir. Ancak bu yanıtın tümördeki fizyolojik değişikliklere sekonder geliştiği bilinmektedir. Yeni gelişen tümör dokusunun 1 mm küpün üzerinde büyüdükçe beslenme ve oksijenizasyonunu sağlamak için yeni damarlara gereksinimi vardır. Bu işlem “anjiojenesis” olarak adlandırılır. Yeni gelişen bu damarlar da normal dokuya göre daha geçirgen olduklarından dinamik kontrastlı MRG incelemesinde normal dokuya göre daha yoğun sinyal intensite artımı gösterirler. Bu patofizyolojik yanıt tümörün gerçek uzanımının belirlenmesinde esastır (122).

Londero ve ark. (123) tümörün tedaviye tam yanıtını MR nin %100, mamografinin ise ancak %86 oranında belirleyebildiğini, sınırların ise MR ile %80 doğrulukla, mamografi ile %53 doğrulukla belirlenebildiğini bildirmektedirler. MR'ın mamografiye bu alanda en önemli üstünlüklerinden biri olan multifokal tümör saptanabilme oranı ise bu çalışmada MR ile %66,7, mamografi ile %33,3 olarak verilmektedir.

Balu-Maestro ve ark (124) da tümör boyutunu en güvenilir oranda MRG nin saptadığını belirtmektedirler. MR, klinik meme muayenesi, mamografi ve US ile doğruluk oranları sırasıyla %63, %52,

**Tablo 4.** Memede BI-RADS MR sınıflaması.

BI-RADS Sınıflaması	Açıklama
BI-RADS 0	Teknik yönden yetersiz inceleme , kinetik değerlendirme veya diğer tanı yöntemleri ile karşılaştırma gereken olgular
BI-RADS 1	MR'da normal dışı kontrast alımı yok
BI-RADS 2	Benign lezyon Kist, hyalinize kontrast tutmayan fibroadenom, eski skar dokusu, yağ içeren lezyonlar
BI-RADS 3	Olasılıkla benign lezyon- yakın izlem gerektirir Düzensiz sınırlı, yavaş kontrastlanan kitleler, bölgesel kontrastlanma, rastlantısal odaklar (UBO)
BI-RADS 4	Malignite yönünden kuşku lezyon -Biyopsi
BI-RADS 5	Malignite yönünden yüksek kuşku - Biyopsi İşinsal sınır, çevresel kontrastlanma, kinetik eğride hızlı yıkanma
BI-RADS 6	Bilinen malignite Biyopsi ile kanıtlı olgularda evreleme, kalıntı tm saptanması, tedaviye yanıt değerlendirilmesi

%38, %43 olarak verilmektedir. Ancak diğer tanı yöntemlerinde olduğu gibi lobuler karsinom tedavi sonrası tanımlanmasında sorun yaratabilmektedir. Tedavi öncesi kontrastlı dinamik MR de başarıyla sınırları belirlenirken, izlemde ayırt edilemeyebilmektedir. Bu durum tümörün neovaskülaritesindeki belirgin azalmaya ve oluşturduğu yapısal distorsiyona bağlanmaktadır (125). Aynı zamanda çizdirilen tümörün zamana göre kontrastlanmasını gösteren zaman/ intensite eğrisinin tedavide basıklaşması da önemli bulgulardandır. Az ve yavaş kontrastlanmayı göstermektedir (126). Ayrıca Londero ve ark. (123) bu eğrinin aynı zamanda sağa kayma gösterdiğini yani lezyonun daha geç kontrast aldığını da bildirmektedirler. Dinamik kontrast artımı parametrelerinin ölçümlenmesi tedaviye yanıt ve yanıtız olguların ayırt edilmesinde kullanılmaktadır. K trans ve ADC değerlerinin tümördeki longitudinal değişiklikleri belirlemede duyarlı olduğu ve K trans ve K ep yanıtız ve yanıtız olguların ayırt edilmesinde başarılı olduğu araştırmacılarca bildirilmektedir (127,128). Dinamik kontrastlı tekniğin yanı sıra MRG de spektroskopik ve fonksiyonel MRG yöntemleri de bu alanda kullanıma girmiştir. Lokal ileri meme kanserinde tedaviye yanıt MR spektroskopideki kolin konsantrasyonundaki ve su/yağ oranındaki değişiklikten yararlanılarak değerlendirilebilmektedir (129–131). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme de yanıt değerlendirmede kullanılmaktadır. Özellikle erken dönemdeki ADC (Görünüştteki difüzyon katsayısı) değerleri yanıtı belirlemede 2. kür sonrası yapılan boyut ölçümlerinden daha güvenilir bulunmuştur (132). Spektroskopik ve fonksiyonel MR yöntemleri henüz pilot çalışma aşamasındadır (131,132).

#### 6. İmplantlı memenin değerlendirilmesi

Meme implantlarının sağlamlığı, fibröz kapsülün durumu, implantın yer değişikliği ve silikon kaçışının varlığının saptanmasında MR en duyarlı yöntemdir. Bu alanda incelemenin duyarlılığı %74–100, özgüllüğü ise %63–100 olarak bildirilmektedir (133). MR ayrıca protezli memedeki meme dokusunu da başarıyla değerlendirebilmekte ve protez tarafından saklanması olası lezyonları mamografi ve ultrasona göre daha iyi görüntüleyebilmektedir (134,135).

#### 7. Problem çözücü yöntem olarak MR

Mamografik incelemenin yüksek duyarlılığına, kullanılan ek pozisyonlar ve ultrasonografinin desteğine karşın yukarıdaki endikasyonlara ek olarak çözülemeyen yeni sorunlarla da karşılaşmaktadır. Örneğin yoğun bir memede lokal asimetri veya yapısal bozulma, olası bir sorun yönünden soru işareti oluşturabilmektedir. Bunlar BI-RADS sınıflamasına göre guruplandırıldığında 1–4 arasında yer alabilmektedir. MR bu durumlarda gerekli yaklaşımın belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir. Yine eksizyonel biyopsi sonrası kuşku nedbe dokusu- tümör ayırımında ve mammografide tek pozisyonda gözlenen lezyonların varlığının kanıtlanması ve yerleşiminin belirlenmesinde yararlıdır. Ancak bu amaçla MR'ın kullanımında gözden kaçırılmaması gereken bir takım noktalar söz konusudur. Özgüllüğü yeterli düzeyde olmayan bu yöntemin yanlış- pozitif oranı oldukça yüksek olup, tanısal yönden kuşku doğurabilecek yüksek intensiteli yeni odaklar göstererek, yöntemin kendisi yeni sorunlar yaratabilmektedir. Bu nedenle, diğer yöntemlerle tanı alan olgularda ek yöntem olarak kullanılması maliyeti bir yana, getirebileceği bu ek sorunlar nedeniyle de uygun değildir. İğne biyopsisi ile çözülebilecek sorunlarda da MR'a gerek yoktur. MR diğer yöntemlerle gösterilmiş lezyonların karakterizasyonu için kullanılmamalıdır (136–140).

#### C. MR raporlama

MR raporlamada standardizasyon mamografi ve ultrasonda olduğu gibi ACR tarafından hazırlanan BI-RADS sınıflaması ile sağlanmaya çalışılmaktadır (137). Lezyonun kontrastlanması malignite tanısında yeterli olmayıp, morfolojik ve farmakokinetik özelliklerinin birlikte değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu özellikler Tablo 4'de tanımlanmaktadır (137,138).

#### a. Tanı ölçütleri

##### 1. Morfolojik Ölçütler

Sağlıklı morfolojik değerlendirme ancak yüksek uzaysal rezolüsyonlu görüntülerin elde edilebilmesi ile olasıdır. Son yıllardaki teknik gelişmeler ile kinetik değerlendirme 1990'lı yıllardaki

çalışmalarda ön planda iken 2000'li yıllarda teknik gelişmelerin sağladığı yüksek rezolüsyonlu görüntüler morfolojik değerlendirilmenin önemini arttırmıştır.

Tanımlamada kullanılan terimler (137)

#### 1. Odak / kitle

Kitle üç boyutu ile tanımlanan, çevre dokulardan ayırt edilebilen yer kaplayan oluşumdur. Patolojik bir oluşumu temsil eder. Odak ise yer kaplayan oluşum olarak tanımlanamayan değerlendirilebilmek için çok küçük boyutta olan, tek veya çok sayıda, non-spesifik kontrastlanma alanlarıdır.

#### 2. Şekil /sınır

Tanımlanan şekil ve sınır özellikleri analizi ilk postkontrast görüntüde yapılmalıdır. Sonraki görüntüler kontrastın yıkanması veya çevre dokunun kontrast alımı ile tanıyanılgılarına yol açmaktadır. Işınsal sınırlı veya belirsiz sınırlara sahip lezyonlar sıklıkla malign tanı alırken, düzgün sınırlar benign lezyonlar için belirleyici olmaktadır. Ancak küçük malign lezyonlar da MR'ın rezolüsyon yetersizliği nedeniyle düzgün sınırlı olarak tanımlanarak yanılgılara yol açabilmektedir.

#### 3. Kitlede iç yapı

Kitlenin iç yapısı kontrast sonrası homojen, heterojen olabilir, periferik halkasal veya santral kontrast tutulumu gösterebilir. Bazı olgularda siyah bazılarında parlak septalar gözlenebilir. Heterojen iç yapı, periferik kontrast alımı veya parlak septaların varlığı malign lezyonu düşündürürken, benign lezyonlar daha homojen iç yapıya sahiptir. Hyalen içerik nedeniyle bazı fibroadenomlar kontrast almazken iç yapıdaki siyah septalar fibroadenomlar için neredeyse tipik kabul edilmektedir. Enflamatuvar kistler ve yağ nekrozlarının da periferik halkasal parlaklaşma göstererek yanlış malign tanıya yol açabileceği unutulmamalıdır.

#### 4. Kitle dışı (bölgesel) sinyal artımı

Çevre dokulardan keskin sınırlar ile ayrılamayan alanlardır. Hem normal hem de patolojik yapıyı temsil edebilir. İyapıda normal fibroglanduler yapı seçilebilir. Lineer kontrast alımı sıklıkla duktal sistemle ilintilidir. Ancak duktusun normal trasesinde izlenmeyen non-spesifik çizgisel sinyaller de görülebilir. Segmental sinyal artımı tepe noktası meme başına doğru yerleşen üçgen şeklinde bir yapıyı tanımlar ve tek bir duktus sistemini tutan DCIS için anlamlı olabilir. Bölgesel sinyal artımı birden fazla duktal sistem ile ilintili olabilir. Kümeleşen sinyal odakları "kaldırım taşı" görünümü oluşturabilir ve yine DCIS olgularında gözlenebilir. Bazan bölgesel olarak 1-2 mm çaplı parlak odaklar gözlenebilir veya bunlar tüm memeyi kaplayabilir. Bu olgularda fibrokistik değişiklikler düşünülebileceği gibi multisentrik DCIS de göz önünde bulundurulmalıdır.

#### b. Kinetik eğrilerin (intensite/zaman eğrileri) değerlendirilmesi

Dokuda zaman içerisindeki sinyal intensite değişikliklerini gösterir. Özellikle kontrast enjeksiyondan sonraki ilk 2 dakikadaki ölçümler önem taşımaktadır. Geç dönem ölçümleri de eğrinin şeklinin belirlenmesinde önemlidir. Olanak varsa lezyonda birden fazla alandan ölçüm yapılarak eğri çizdirilmeli ve kullanılan ROI (Region

of interest) 3 pikselden küçük olmamalıdır. Eğri iki bölüm halinde değerlendirilir. İlk 2-3 dakika içerisinde lezyon yavaş, orta derece veya hızlı sinyal artışı gösterebilir. Daha sonraki aşamada Tip I eğride sinyal ilerleyici olarak artış gösterirken, Tip II eğride plato şekli gözlenir. Tip III eğride ise kontrast dokudan hızla uzaklaşır ve eğri aşağı eğimlenir. Malign lezyonlarda sinyal intensitesi hızlı artış göstermekte ve ilk 120 sn'de iki katına çıkabilmektedir. Ancak bazı olgularda bu artışın %50 düzeyinde de kalabildiği unutulmamalıdır (139,140).

Tip I eğri sıklıkla benign lezyonlarda, tip III eğri ise malign lezyonlarda gözlenmektedir. Tip II eğrinin ise hem malign hem de benign olgularda görülebildiği bilinmektedir. Kuhl ve ark (64) Tip I eğrinin %83 benign, %6 malign olguda, Tip II eğrinin %34 malign %12 benign olguda, tip III eğrinin ise %6 benign, %57 malign olguda görüldüğünü bildirmektedirler. Kinetik eğrilerin değerlendirilmesinde lobuler karsinom, fibröz içeriği yüksek invaziv duktal karsinom ve tubuler karsinomda, ayrıca kemoterapi sürecindeki olgularda yanlış negatif sonuçlar alınabilmektedir. Bazı fibroadenomlar, taze nedbe dokusu, enfeksiyon, atipik duktal hiperplazi, sklerozan adenozis, papillomlar, radial skar, yağ nekrozları da yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (98,141).

#### Bulguların değerlendirilmesi ve sonuç

Değerlendirmeye T2 ağırlıklı görüntüler ile başlanarak bu serilerde yüksek intensite oluşturacak kist, meme içi lenf bezi ve miksoid tip fibroadenom gibi yapıların dışlanması uygun olacaktır. Kontrast öncesi T1 ağırlıklı görüntüler de yüksek sinyal intensitesi oluşturacak hemorajik veya proteinöz içerikli kistlerin, içi sekresyon ile dolu genişlemiş kanalların ayırıcı tanısı için yararlıdır. Kontrast sonrası dinamik, çıkarmalı görüntüler ve T1 ağırlıklı imajlar kitle ve kitle dışı sinyal artımı gösteren odakların morfolojik ve kinetik özelliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar.

Öncelikle saptanan lezyonun *morfolojik özellikleri* değerlendirilir. Işınsal veya düzensiz sınır özellikleri malignite yönünden yüksek kuşku nedeniyle biyopsiyi gerektirir. Periferik halkasal kontrastlanma da maligniteyi gösteren önemli bulgulardan olmakla beraber, düzgün sınır özelliği enfekte kist veya yağ nekrozunun ayırıcı tanısını gerektirir. Yine düzensiz veya guruplaşan odakların oluşturduğu duktal sinyal artımı da biyopsiyi gerektiren bulgulardandır ve çoğunlukla DCIS tanısı ile sonlanır.

Lezyon düzgün sınırlı, homojen kontrastlanan benign lezyonu düşündüren morfolojiye sahip ise kinetik eğriler yardımcı olacaktır. Tip I eğri benign lezyonu belirler. Ancak tip II veya III eğri olası malign tanı ile biyopsiyi gerektirir.

Kitle dışı bölgesel sinyal artımı da hem benign hem de malign değişikliklerde görülebildiğinden kinetik eğrilerin değerlendirilmesi yararlı olacaktır (96-100).

BI-RADS sınıflaması meme MR incelemelerini standardize etmeye yönelik önemli bir sınıflama olmasına karşın, sonuçta



**Tablo 5.** Ele gelen kitlelerde İİAB ve kor biopsinin değeri.

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Doğruluk (%)	Negatif Prediktif Değer (%)	Pozitif Prediktif Değer (%)
İİAB	66	81	75	90	100
KOR	92	94	93	100	100

tanımlamalar uzaysal rezolüsyon ve inceleme planlarına bağlı olarak değişebilmekte ve veri kalitesi kullanılan teknikten etkilenebilmektedir. Ayrıca uygulamada kişisel farklılıklar da gözlenebilir. Sınıflamada kesin ölçütlerin henüz oluşturulmadığı deneyimler ile geliştirilecek yararlı bir raporlama sistemidir. Yine de standardizasyon sağlamaya yönelik disiplinler arası anlaşmayı kolaylaştıracak şu anda alternatifi de olmayan bu sınıflama MG ve US'da olduğu gibi kullanılması en uygun raporlama biçimi olarak görülmektedir.

#### V. Cerrahi tanı

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanserdir. Sadece 2005 yılında meme kanserinden 40 000 kadının hayatını kaybedeceği bildirilmiştir (142). Günümüzde meme kanseri ile ilgili bilinçlenme ve bunun yanı sıra tarama programlarının da devremeye girmesi ile birlikte meme kanserinde daha erken tanı koyma olanağı doğmuştur (143). Ancak ülkemizdeki durum ise maalesef hala istenilen düzeyde değildir.

#### A. Memede kitleye yaklaşım

##### a) Ele gelen kitlelere yaklaşım

i. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

ii. Kor biyopsi (Tru-cut)

iii. Cerrahi biyopsi (insizyonel, eksizyonel biyopsi)

##### b. Ele gelmeyen (nonpalpabl) kitlelere yaklaşım

i. Ameliyat öncesi tel yerleştirme

ii. ROLL (Radionuclide guided occult lesion localization)

#### A.a.i. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)

İlk kez 1930 yılında Ellis ve Stewart tarafından yapılmıştır (144). Günümüzde en yaygın kullanılan tanı metodudur.

#### Biyopsi yöntemi için gereklilikler

Yöntem hastaya detaylı şekilde anlatılır ve lokal anestezi yapmaya gerek yoktur. On veya 20 cc enjektör, 22–25 gauge (kalibre) iğne ve 2 adet lam yeterlidir. Temel mantığı kitleden hücre alma prensibine dayanır. Alınan materyal lama yayılır, alkolle tesbit edilir ve patolojiye yollanır. Orell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre duyarlılığı %66, özgüllüğü %81, yanlış pozitiflik oranı %1,1, yanlış negatiflik oranı %6,7 ve doğruluk oranı %93,4 olarak bulunmuştur (145). Yanlış pozitiflik deneyimli patoloğlarda %0–0,4 e kadar inmektedir (146).

#### Avantajları:

Basit, çok ucuz, poliklinik ve muayehaneye uygun, komplikasyon oranı çok düşüktür. Özel cihazlar gerektirmez, doğruluk oranı yüksektir.

#### Dezavantajları

Özellikle deneyimli patolog gerektirir, çok az histolojik bilgi verir veya hiç vermez, hücresel materyal azdır, ER, PR ve c-erb 2 saptaması çok zordur. İn situ-invaziv kanser ayırımı yapması çok zor, yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranı yüksektir (147,148). Yanlış pozitiflik oranının yüksek olması özellikle mastektomi yapılacak olgularda çok ciddi bir tehlike olarak karşımıza çıkar. Buna yol açan en sık nedenler proliferatif meme hastalıkları, atipi bulguları gösteren laktasyondaki meme, radyoterapi görmüş meme ve yağ nekrozudur (149–151). Üçlü tanı testi ile beraber değerlendirilirse bu dezavantajları asgariye indirilebilir (149). Yanlış pozitifliği önlemek için gelişmekte olan ülkelerde üçlü testi öneren yayınlar vardır.

Ucuz olması, kolay uygulanabilir olması, özel cihazlar gerektirmemesi gibi birçok avantajı olmasına rağmen özellikle deneyimli patolog gerektirmesi ve ülkemiz koşullarında bu özel konuda uzmanlaşmış yeterli sayıda patolog olmaması, histolojik bilginin yeterli olmaması, reseptör durumu hakkında bilgi verememesi gibi nedenlerden dolayı hastanın ikinci bir invaziv girişime mecbur kalmasından, İİAB'nin birinci basamak tanı testi olarak kullanılması akılcı olarak durmamaktadır.

#### A.a.ii. Kor biyopsi (Tru-cut)

Kor biyopsisi malign hastalık tanısında son yıllarda daha çok kullanılan ve çoğu zaman bir kez yapılarak erken tanı sağladığı ve tedaviye geçiş süresini kısalttığı için tercih edilen bir uygulamadır.

#### Biyopsi yöntemi için gereklilikler

Kor iğneleri, örnek toplama aracı olan iç trokar ve bunu çevreleyen kesici bir kanülden oluşur. 14–16 gauge (kalibre) iğnelerle doku sütunu alımına olanak sağlar. Ateşleme yapan özel tabancası bulunur. 1.5–2 cm uzunluğunda doku alımını mümkün kılar.

#### Uygulama şekli

Lokal anestezi gerektirir. İğneler kalın olduğu için iğnenin geçeceği kadar bir cilt kesisi yapmak gerekir. İğne ucu kitle sınırına gelince ateşleme yapılmalıdır. Hematom ve pnömotoraks komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir. Hematom riski, iğnenin patolojik doku dışında memede en az yolu katetmesi ile asgariye indirilir. Kitle göğüs duvarına yakın ise olası pnömotoraksı önlemek için iğne yönü göğüs duvarına paralel olmalıdır. Kor biyopsinin duyarlılığı %90–97, özgüllüğü %98–100 ve doğruluk oranı %97–98 arasında değişmektedir (152–155).

#### Dezavantajları

Daha pahalı ve daha invazivdir.

#### Avantajları

Daha fazla materyal alınabilmektedir. Histolojik tanı şansı yüksektir. ER, PR, C-erb 2 belirlenmesine olanak sağlar. Deneyimli patolog zorunluluğu yoktur. Ayrıca yanlış pozitifliğe neden olmaması, tümör tipinin tayin edilebilmesi, prognostik ve prediktif değerlendirmelerin yapılabilmesi İİAB'ne üstün yönleridir (145-151,156,157). Açık biyopsiye göre daha ekonomik ve daha az invazif yöntemdir. Bu uygulama ile açık biyopsiden farklı olarak, lenfatikler sağlam kaldığı için sentinel lenf nodülü haritalama ve meme koruyucu ameliyat yapma olasılığı artar (158,159). Sauven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ince iğne aspirasyonuna tercih edilen kor biyopsisi ile yıllar içinde preoperatif kanser tanısı oranının %63'den %87'ye çıktığı gösterilmiştir (160).

Ele gelmeyen kitlelerde de kor biyopsi kullanılmaktadır. Ele gelmeyen kitlelerde kor biyopsi İİAB'den daha iyidir. Ancak ele gelen kitlelerde de kor biyopsi İİAB'ye çok daha üstündür (Tablo 5). Kor biyopsinin birinci basamak tanı testi olarak kullanılması bütün bu avantajları düşündüğünde daha akılcı görünmektedir.

#### A.a.iii. Cerrahi biyopsi (insizyonel, eksizyonel biopsi)

Memedeki kitlenin bir kısmı veya tümünün cerrahi eksizyonla çıkarılmasıdır. Tanı amaçlı bir bölümünün çıkarılmasına insizyonel biyopsi, kitlenin tümünün çevre sağlam doku ile çıkarılmasına eksizyonel biyopsi denir. İnsizyon muhtemel mastektomi sınırları içinde olmalıdır. Minimum kozmetik hasar için Langer deri hatları kullanılmalıdır. Cerrahi biyopsi maligniteyi ekarte etmek için tanı amaçlı olarak İİAB'nin yetersiz kaldığı olgularda kullanılmalıdır.

#### Tel ile işaretleme

MG ve US ile saptanabilen ele gelmeyen lezyonlar tel ile işaretleme tekniği ile çıkarılırlar. Lokalizasyon işlemlerinde kıvrık uçlu (Spring hook wire-Ghitas, Sadowski, Manan) kılavuz teli kullanılabilir. Telin ucunun lezyonun içinde ya da 1 cm'ye kadar komşuluğunda olması halinde işaretleme başarılı kabul edilir. Olgulara işaretleme yapıldıktan sonra ameliyathane ortamında genel anestezi altında cerrahi eksizyon uygulanır. Telle işaretli alan en az 1cm sağlam çevre doku ile birlikte çıkartılmalıdır. Spesimen grafisi alınarak işaretlenen lezyonun, yeterli çevre dokusu ile birlikte tam olarak çıkarılıp çıkarılmadığı, işaretlemeyi yapan radyolog tarafından kontrol edilmelidir.

#### Dezavantajları

Yoğun memelerde yerleştirme güçlüğü, yerleştirme sonrası telin yer değiştirmesi, insizyon hattının belirlenmesinde zorluk ve işaretleme ile biyopsinin aynı gün yapılması gereksinimi.

#### Avantajları

Daha ucuz olması, özel donanım gerektirmemesi, yüksek doğruluk oranları. Günümüzde nonalpable lezyonların lokalizasyonunda kullanılan standart teknik tel ile işaretleme tekniğidir. Şüpheli

bir mikrokalsifikasyon odağının veya palpe edilemeyen bir lezyonun tanısının ortaya konması tel işaretleme biyopsisinin en sık endikasyonunu oluşturur. Nonpalpabl lezyon nedeniyle biyopsi yapılan ve malignite saptanan hastaların %67'sinin tedavi edilebilecek lenf noduna ve %98'inin hastalısız sağ kalıma sahip oldukları tespit edilmiştir.

#### A.b.ii. ROLL (Radionuclide guided occult lesion localization)

Son iki dekatta kadınların bilinçlenmesi ve tarama yöntemlerinin daha sık kullanılması sayesinde palpe edilemeyen lezyonların sayısında artışa neden olmuştur. Palpe edilemeyen lezyonlarda tel ile işaretlemeye alternatif olarak en çok kullanılan tekniktir. Tekniğin temel prensibi lezyon içine çevre dokulara dağılmayan teknesyum 99 ile işaretlenmiş makroagregat albuminin ultrason veya mamografi altında lezyon içine verilmesi ve gama prob yardımı ile lezyonun çıkarılmasıdır.

#### Avantajları

İşaretleme bir gün önce yapılabilir, daha az meme dokusu çıkarılması, cerrah ve radyologlar için daha kolay olması, lezyonun santalde kalma olasılığı daha yüksek, cerrah ve radyolog için daha kolay ve preoperatif tanı yoksa aynı anda frozen + sentinel lenf nodu yapılmasına olanak sağlamasıdır (SNOLL).

#### Dezavantajları:

Gama prob, nükleer tıp uzmanı gerekliliği, radyonüklid maddeye maruz kalma ve daha pahalı olması.

Günümüzde palpe edilmeyen lezyonların eksizyonel biyopsisinde kullanılan standart teknik tel ile işaretlemedir. Bu tekniğin alternatifi olan ROLL sonuçların tel kadar iyi olması ve sentinel lenf nodu biyopsisi için kullanılabilmesinden dolayı tel ile işaretlemeye iyi bir alternatif olabilir.

#### VI. Meme karsinomunda patolojik inceleme standartları

Bu bölümde ileri evre dışındaki meme karsinomları ile ilgili, değerlendirme ve raporlama standartlarından bahsedilecektir. Patolojik materyalin patoloji laboratuvarına gönderilmesinden başlayarak, patoloji raporunda bulunan klinik, makroskopik ve mikroskopik ögeler sırasıyla yer alacaktır.

#### A. Materyalin patoloji laboratuvarına gönderilmesi

Hasta kimlik bilgileri, memenin tarafı (sağ-sol), yapılan cerrahi girişimin türü ve hastayla ilgili diğer bilgileri kapsayan bir klinik gönderme formu eşliğinde materyal laboratuvara iletilmelidir. Diğer bilgiler duruma göre değişebilmekle birlikte ailevi kanser ya da meme kanseri öyküsü, daha önce meme karsinomu yönünde geçirilen cerrahi tedaviler, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ya da hormonal tedavi öyküsü mutlaka patoloğa bildirilmesi gereken, eksik olduklarında patolojik değerlendirmeyi yetersiz hale getirebilecek durumlardır.

Meme koruyucu cerrahi materyalleri ya da aksillası ayrıca gönderilen modifiye radikal mastektomi materyalleri yön oryantasyonu açısından cerrah tarafından işaretlenmeli, işaretlerin anlamları uygun bir şekilde gönderme formunda yazılı olmalıdır. Aksiller küraj materyalinin seviyeli olarak incelenmesi isteniyorsa bu materyal de işaretlenmelidir. Sentinel lenf gangliyonu uygulamalarında, sentinel lenf gangliyonunun hangi yöntemle saptandığı (mavi boya, radyoizotop) belirtilmeli sentinel lenf gangliyonuna eşlik eden non-sentinel ya da parasentinel olarak tanımlanan lenf gangliyonları ayrılarak gönderilmelidir. Memede palpe edilebilen kitle olmaksızın sadece radyolojik yöntemle saptanan lezyonlara ait materyaller genellikle telle işaretli (bazen de radyoizotopik maddeyle işaretli) olarak çıkarılır. Bu materyallerin uygun şekilde değerlendirilebilmesi için spesimen radyografisi ile birlikte gönderilmelidir.

#### Materyalin fikse edilmesi

Tru-cut, insizyonel, eksizyonel biyopsiler ve lumpektomi materyalleri cerrahi işlemten hemen sonra hacminin en az iki katı miktarda %10'luk tamponlu formalin içerisine konarak gönderilmelidir. Mastektomi gibi büyük hacimli materyaller ise ideal olarak **taze** ve ameliyattan sonraki **ilk yarım saat içinde** gönderilmelidir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda sadece mastektomi materyallerine sınırlı olmak kaydıyla pektoral yüzden başlayan tümörden geçen kranyokaudal yönde tek bir kesi yapılmalı ve materyal hacminin iki katı %10'luk tamponlu formaline konup en kısa sürede patoloji laboratuvarına gönderilmelidir (161).

#### B. Patoloji raporunun öğeleri

a-Hastaya ait kimlik bilgileri ve klinik bilgilerin bulunduğu bölüm: Burada hasta adı soyadı, yaşı, kısa klinik öyküsü, hastane protokol no'su, patoloji protokol no'su, memenin sağ ya da sol taraf olduğu, yapılan cerrahi girişimin türüne ilişkin bilgiler bulunur.

b- Makroskopik bulgular

c- Mikroskopik bulgular.

2. Grup olan Tanı ve Tarama grubunda patolojik incelemenin çok fazla detaylarına girilmeyip sadece tanıdan bahsedilecektir.

#### 1. Kor biyopsi (tru-cut) ve vakumlu biyopsi materyallerinin incelenmesi

Lezyonun tümüyle çıkarılması söz konusu olmayan bu tür biyopsiler günümüzün patoloji uygulamaları arasında önemli yer tutmaktadır. Doku düzeyinde bilgi vermesi ve kuşkulu kategorideki lezyonların az sayıda olması nedeniyle kor biyopsiler, patologlar tarafından ince iğne aspirasyon biyopsilerine tercih edilirler. Kor biyopsi değerlendirmesinde:

Malign lezyonun olup olmadığı belirtilmeli

İn situ duktal karsinom varlığında invaziv komponent olasılığı klinisyen tarafından bilinmeli

Grade, tip tayini yapılabilir, ancak operasyon materyalinde uyumsuzluk olabileceği bilinmelidir.

Ayrıca istendiği takdirde bu materyal üzerinde de immunhistokimyasal inceleme yapılabilir

#### 2. İnce iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) materyallerinin incelenmesi

Kor biyopsilerin kullanımının yaygınlaşması ile birlikte daha az başvurulan bir yöntem olmasına rağmen, hastane donanımının durumuna göre günümüzde de malign ya da benign meme lezyonlarının preoperatif tanısında kullanılabilir. İİAB materyallerinin değerlendirilmesi konusunda dikkat edilmesi gereken konular şöyledir:

Standart tanı kategorileri belirtilmeli

- 1- yetersiz
- 2- benign
- 3- atipi (kuşkulu) olasılıkla benign
- 4- atipi (kuşkulu) olasılıkla malign
- 5- malign

Fiksasyon türü konusunda patoloğun seçimi belirleyicidir

Hücre bloğu hazırlanması standart olarak önerilmez

İİAB materyalinde invazyon, tümör tipi, grade türü değerlendirmeler standart olarak önerilmemektedir

İİAB materyalinde sadece invazyondan emin olduğumuz durumlarda reseptör –C erb B2 tayini gibi immunhistokimyasal yöntem kullanılabilir.

#### ULUSAL ÖNERİLER

1. "Meme kanserlerinin erken tanısı ve/veya tanısı için klinik meme muayenesinin yapılması önerilir."

1. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, Nygren P et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. Evidence Review Update No 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality;2009.
2. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer (review). Cochrane Database Syst Rev. Issue 3: CD003373, 2008.
3. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. CA Cancer J Clin 2004; 54:327-344.
4. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. CA Cancer J Clin 2004;54:345-361.
5. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:141-169.
6. Bancej C, Decker K, Chiarelli A et al. Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. J Med Screen 2003;10:16-21.

7. Improving Outcomes in Breast Cancer: Manual Update. National Institute for Clinical Excellence, 2002. www.nice.org.uk
8. Oestreicher N, White E, Lehman CD et al. Predictors of sensitivity of clinical breast examination (CBE). Breast Cancer Res Treatment 2002;76:73-81.
9. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A et al. Detection method and breast carcinoma histology. Cancer 2002;95:470-477.
10. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13 year results of a randomised trial in women aged 50-59 years. J Natl Cancer Inst. 2000;92(18):1490-1499.
11. Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752081 clinical breast examinations reported from 1995 through 1998. J Natl Cancer Inst 2000;92:971-976.
12. Borton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: Should it be done? How? JAMA 1999;282:1270-1280.
13. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:27-30
14. Smart CR, Byrne C, Smith RA et al. Twenty year follow up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. CA Cancer J Clin 1997;47:134-149.
15. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. Can Med Assoc J. 1992;147:1459-1476.
2. "Klinik meme muayenesi, klinik meme muayenesi eğitimi alan tm sağlık personeli tarafından uygulanabilir."
  1. Guideline for the early detection and screening of breast cancer. EMRO Technical Publication Series 30. 2006. WHO. Edit. Khatib O.M.N, Modjtabei A.
  2. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. CA Cancer J Clin 2004;54:345-361.
  3. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. CA Cancer J Clin 2004; 54:327-344.
  4. Lannotti RJ, Finney LJ, Sander AA et al. Effect of clinical breast examination training on practitioner's perceived competence. Cancer Detection Prev 2002;26:146-148.
  5. Fletcher SW, O'Malley MS, Bunce LA. Physicians abilities to detect lumps in silicone breast models. JAMA 1985; 253:2224-2228.
  6. Campbell HS, Fletcher SW, Lin S. Improving physicians' and nurses' clinical breast examination: a randomised controlled trial. Am J Prev Med 1991;7:1-8.
  7. Benincasa TA, King ES, Rimer BK et al. Results of an office-based training program in clinical breast examination for primary care physicians. J Cancer Ed 1996;11:25-31.
  8. Smith RL, Hanchak NA, Bloom H et al. The effectiveness of post-graduate education on the clinical breast examination skills of primary care physicians. Am J Man Care 1996;2:989-995.
  9. Campbell HS, McBean M, Mandin H et al. Teaching medical students how to perform a clinical breast examination. Acad Med 1994;69:993-995.
  10. Costanza ME, Luckmann R, Quirk ME et al. The effectiveness of using standardized patients to improve community physician skills in mammography counselling and clinical breast exam. Prev Med 1999;29:241-248.
  11. Baines CJ, Miller AB, Basset AA. Physical examination: its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. Cancer 1989;63:1816-1822.
3. "Klinik meme muayenesi, herhangi bir nedenle sağlık kurumlarına başvuran her kadına, yılda bir kez yapılmalıdır."
  1. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatssos C, Chan B, Nygren P et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. Evidence Review Update No 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality; 2009.
  2. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. CA Cancer J Clin 2004;54:345-361.
  3. Guideline for the early detection and screening of breast cancer. EMRO Technical Publication Series 30. 2006. WHO. Edit. Khatib O.M.N, Modjtabei A.
  4. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. CA Cancer J Clin 2004; 54:327-344.
  5. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. CA Cancer J Clin 2003;53:141-169.
  6. The Susan G. Komen Breast Cancer Foundation. Early detection and screening: Clinical breast exam.
  7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary and preventive care: periodic assesment. ACOG, 2000.
  8. Morrison BJ. Screening for breast cancer in Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada; 1994:788-795.

4. "Klinik meme muayenesi,
  - Klinik öykü + inspeksiyon + Palpasyon üçlüsü ile,
  - Hem oturur hem de yatar pozisyonda,
  - Aksiller, supraklavikuler ve infraklavikuler lenf nodlarının muayenesi ile birlikte tüm meme ve kuyruğunu içine alacak şekilde
  - Aksilla üst-dıştan başlanarak, sternumun alt ucuna-ortaya doğru VERTİKAL tarzda,
    - 2.3.4. parmakların ucu ile,
    - Küçük dairesel hareketlerle ve
    - 3 farklı düzeyde palpe edilerek uygulanır."
1. Guideline for the early detection and screening of breast cancer. EMRO Technical Publication Series 30. 2006. WHO. Edit. Khatib O.M.N, Modjtabai A.
2. Guidelines for management of breast cancer. EMRO Technical Publication Series 31. 2006. WHO.
3. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. CA Cancer J Clin 2004;54:345-361.
4. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. CA Cancer J Clin 2004; 54:327-344.
5. Coleman EA, Heard JK. Clinical breast examination: an illustrated educational review and update. Clin Excell Nurse Pract 2001;5:197-204.
6. Borton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: Should it be done? How? JAMA 1999;282:1270-1280.
7. Bates B. A guide to physical examination and history taking Philadelphia. PA:JB Lippincott C.1998.
8. Goodson WI. clinical breast examination. West J Med 1996;164:355-358.
9. Henderson MA, Cawson JM, Bilous M. Breast Cancer: getting the diagnosis right. Med j. Austral 1995;163:494-499.
10. Penny paker HS, Pilgrim AC. Achieving competence in clinical breast examination. Nurse Pract Forum 1993;4:85-90.
5. "Görüntüleme yaklaşımlarından mamografi, sağlıklı kadında tarama için tek başına yeterlidir."
  1. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1644-56.
  2. Shapiro S. Screening: assessment of current studies. Cancer. 1994;74:231-8.
  3. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. Online J Curr Clin Trials. 1993;32
  4. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Cancer 2001; 91:1724-31.
  5. Duffy SW, Tabár L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. Cancer 2002;95:458-69.
  6. Smigel K. Breast cancer death rates decline for white women. J Natl Cancer Inst 1995 1;87:173
  7. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. Lancet 2003;361:1411-7.
  8. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, Tange UB, Blichert-Toft M, Rank F, Mouridsen H, Lynge E. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. BMJ 2005;330:220.
6. "Mamografik tarama CC ve MLO olmak üzere iki pozisyonda gerçekleştirilmelidir."
  1. Sickles EA, Kopans DB. Deficiencies in the analysis of breast cancer screening data. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1621-4.
  2. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85:1644-56.
7. "Sağlıklı kadında tarama mamografisi 40 yaşında başlamalıdır. Kırk yaş sonrası taramada fayda görülmektedir."
  1. Duffy SW, Tabar L, Chen H-H, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties: a collaborative evaluation. Cancer. 2002;95:458-469.
  2. Feig SA. Increased benefit from shorter screening mammography intervals for women ages 40-49 years. Cancer 1997;80:2035-9.
  3. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. J Natl Cancer Inst. 1988;80:1125-32.
  4. Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Sävve-Söderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. Cancer 2003;97:2387-96.

5. Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Erikson O, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Säwe-Söderberg J. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:53-5.
6. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH 3rd, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:87-92.
8. "Sağlıklı kadında tarama en erken 70 yaşına kadar devam ettirilmelidir."
  1. [http://screening.iarc.fr/doc/cancer\\_screening.pdf](http://screening.iarc.fr/doc/cancer_screening.pdf)
9. "US ve MR, sağlıklı, riski olmayan kadında, tarama için rutin önerilmez."
  1. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, ve ark. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 2008;299:2151-63.
  2. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. BMC Cancer. 2009 20;9:335.
  3. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. Radiology. 2007 Aug;244(2):356-78
  4. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. Radiology. 2007 Sep;244(3):672-91.
10. "Meme görüntülemesi için kullanılan yöntemlerde teknik ve raporlamada ulusal standartların belirlenmesi ve akreditasyon programlarının yürürlüğe girmesi gereklidir."
11. "Meme MR incelemeleri (implant değerlendirmesi dışında) en az 1 Teslalık cihazla, meme koili kullanılarak yapılmalı; mutlaka kontrastlı dinamik inceleme yapılarak gerçekleştirilmelidir."
12. "Tanı amaçlı kullanımda MR, aşağıdaki endikasyonlar için önerilir:
  1. Gerekli olgularda tümörün preoperatif lokal değerlendirilmede; Konvansiyonel görüntüleme ve kliniğin yeterli olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.
  2. Okkült meme tümörünün araştırılması (MMG ve US ile bulunamamış olgularda)
  3. MKC sonrası izlemede konvansiyonel görüntüleme ile bx kararı verilememiş ara olgularda skar- nüks ayırımında kullanılır.
  4. Lokal ileri evrede MKC uygulanması planlanan olgularda izlemede kullanılmalıdır (MMG ve US ile çözümlenemeyen olgularda).
  5. Meme protezi olan olgularda:
    - Rüptür semptomu olan olgularda MG ve US sonrası gerekirse kontrastsız MR ile rüptür araştırılabilir.
    - Kitle vb semptomu var ve MMG ve US sonrası gerekirse kontrastlı MR meme parankimi değerlendirilebilir.
13. "Uzak metastaz taramasında, PET-BT klasik taramalara tek başına alternatif olamaz."
14. "Klinik ve/veya radyolojik olarak meme kanseri şüphesi olan kadınlarda tanı için iğne biopsileri tercih edilmelidir."

#### Kaynaklar

1. Silva I.S. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. IARC, WHO. Lyon, 1999.
2. Özyayın A.N. Kadın Sağlığı için Önemli Tarama Testleri, 6. Ulusal Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongre Kitabı, 23-25 Nisan 2009, Ankara, s:131-132.
3. Tezcan S. Epidemiyoloji. Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi. Halk Sağlığı Vakfı, Yayın No:92/1, Ankara, 1992.
4. Çakır B. Epidemiyolojide Özelleşmiş Konular: Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2006.
5. Erken tanı ve tarama alt kurulu raporu (meme kanseri). Meme Kanseri Tarama Programlarının Organizasyonu /24.01.2009
6. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of screening a disease. Public Health Papers 34. Geneva. World Health Organization 1968.
7. Council of Europe: Committee of Ministers. On screening as a tool of preventive medicine. Recommendation No R(94)11. Strasbourg.
8. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth edition, N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf, S. Törnberg, R. Holland, L. von Karsa. European Communities, 2006.
9. Hackshaw Ak et al. Breast self examination and death from breast cancer: a meta-analysis. Bri J Cancer 2003;88:1047-1053.
10. Thomas DB et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Final results. J of National Cancer Inst 2002;94:1445-1457.
11. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer (review). Cochrane Database Syst Rev. Issue 3: CD003373, 2008.
12. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:27-30.

13. Smart CR, Byrne C, Smith RA et al. Twenty year follow up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997;47:134-149.
14. McDonald S, Saslow D, Alciati M.H. Performance and reporting of clinical breast examination: A review of the literature. *CA Cancer J Clin* 2004;54:345-361.
15. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian National Breast Screening Study-2: 13 year results of a randomised trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490-1499.
16. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatssos C, Chan B, Nygren P et al. Screening for Breast Cancer: Systematic Evidence Review Update for the US Preventive Services Task Force. Evidence Review Update No 74. AHRQ Publication No. 10-05142-EF-1. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality; 2009.
17. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M et al. Clinical Breast Examination: Practical Recommendations for Optimizing Performance and Reporting. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:327-344.
18. Improving Outcomes in Breast Cancer: Manual Update. National Institute for Clinical Excellence 2002. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
19. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2007-2008. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2008. 1-36.
20. National Cancer Institute. Screening Mammograms: questions and answers. 2007.
21. Schwartz GF, Hughes K, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME. Proceedings of the International Consensus Conference on Breast Cancer Risk, Genetics, Risk Management, April, 2007. *The Breast Journal* 2009;15:4-16.
22. Sarvazyan A, Egorov V, Son JS, Kaufman CS. Cost-Effective Screening for Breast Cancer Worldwide: Current State and Future Directions. *Breast Cancer* 2008;1:91-99.
23. Brown ML, Goldie SJ, Draisma G, Harford J, Lpscomb J. Health Service Intervention for Cancer Control in Developing Countries. In: Jamison DT et al. Editors. *Diseases Control Priorities in Developing Countries*. Vol 2nd. Oxford University Press; 2006. 569-589.
24. Ohnuki K, Kuriyama S, Shoji N, Nishino Y, Tsuji I, Ohuchi N. Cost-Effectiveness Analysis of screening modalities for breast cancer in Japan with special reference to women aged 40-49 years. *Cancer Science* 2006;97:1242-1247.
25. Okonkwo QL, Draisma G, Kinderen A, Brown ML, Koning HJ. Breast Cancer Screening Policies in Developing Countries: A cost-effectiveness Analysis for India. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1290-1300.
26. Knutson D, Steiner E. Screening for Breast Cancer: Current Recommendations and Future Directions. *Am Family Physician*. 2007;75:1660-1666.
27. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L. Periodic screening for breast cancer. The Health Insurance Plan Project and its sequelae, 1963-1986. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988:59-83.
28. Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977;39: 2772-2782.
29. Connor RJ, Chu KC, Smart CR. Stage-shift cancer screening model. *J Clin Epidemiol*. 1989; 42: 1083-1095.
30. Tabár L, Gad A, Holmberg L, Ljungquist U. Significant reduction in advanced breast cancer. Results of the first seven years of mammography screening in Kopparberg, Sweden. *Diagn Imaging Clin Med*. 1985;54:158-164.
31. Tabár L, Gad A. Screening for breast cancer: the Swedish trial. *Radiology* 1981;138:219-222.
32. Fagerberg G. Experience from randomized controlled breast screening with mammography in Östergötland county, Sweden: a preliminary report. *Recent Results Cancer Res*. 1984; 90:117.
33. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O, Ljungquist U, Lundström B, Månson JC, Eklund G, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*. 1985;1:829-832.
34. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-1731.
35. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials [published erratum appears in *Lancet*. 1993;342:137. *Lancet* 1993;341:973-978.
36. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Ranstam J, Sigfússon B. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297:943-948.
37. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997;22:63-67.
38. Frisell J, Glas U, Hellström L, Somell A. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast Cancer Res Treat*. 1986; 8:45-54
39. Bjurstam N, Björnelid L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, Walker N, Cahlin E, Eriksson O, Hafström LO, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Salander H, Säve-Söderbergh J, Wahlin T. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003;97: 2387-2396.
40. Bjurstam N, Björnelid L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Erikson O, Lingaas H, Mattsson J, Persson S, Rudenstam CM, Säve-Söderberg J. The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 53-55.
41. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, Muir BB, Prescott RJ, Smith A. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353:1903-1908.
42. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992;147:1459-1476.
43. Miller AB, Baines CJ, Sickles EA. Canadian National Breast Screening Study. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:1133-1134.
44. Baines CJ, McFarlane DV, Miller AB. The role of the reference radiologist. Estimates of inter-observer agreement and potential delay in cancer detection in the national breast screening study. *Invest Radiol* 1990; 25:971-976.
45. Baines CJ, Miller AB, Kopans DB, Moskowitz M, Sanders DE, Sickles EA, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: assessment of technical quality by external review. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:4.
46. Kopans DB, Feig SA. The Canadian National Breast Screening Study: a critical review. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:755-760.
47. Kopans DB, Halpern E, Hulka CA. Statistical power in breast cancer screening trials and mortality reduction among women 40-49 years of age with particular emphasis on the National Breast Screening Study of Canada. *Cancer* 1994;74:1196-1203.
48. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study 2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1490-1499.
49. Kopans DB. NBSS: opportunity to compromise the process. *CMAJ* 1997;157:247-248.
50. Bailar JC 3rd, MacMahon B. Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: a review for evidence of subversion. *CMAJ* 1997;156:193-199.

51. Tarone RE. The excess of patients with advanced breast cancer in young women screened with mammography in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1995;75:997-1003.
52. Baker LH. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report. *CA Cancer J Clin* 1982;32:194-225.
53. Smart CR, Byrne C, Smith RA, Garfinkel L, Letton AH, Dodd GD, Beahrs OH. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 1997;47:134-149.
54. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:1644-1656.
55. Shapiro S. Screening: assessment of current studies. *Cancer* 1994;74:231-238.
56. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials* 1993;32
57. Duffy SW, Tabar L, Chen H-H, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties: a collaborative evaluation. *Cancer* 2002;95:458-469.
58. Sickles EA, Kopans DB. Deficiencies in the analysis of breast cancer screening data. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1621-1624.
59. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-1731.
60. Kopans DB. Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2002;94:580-581
61. Duffy SW, Tabár L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002;95:458-469.
62. Smigal K. Breast cancer death rates decline for white women. *J Natl Cancer Inst* 1995 1;87:173
63. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of populationbased mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417.
64. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen MB, Tange UB, Blichert-Toft M, Rank F, Mouridsen H, Lynge E. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ* 2005;330:220.
65. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-134.
66. Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-1342.
67. Hayes C, Fitzpatrick P, Daly L, Buttner J. Screening mammography re-evaluated. *Lancet* 2000;355:749
68. de Koning HJ. Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet*. 2000 8;355:80-81.
69. Kopans DB, Halpern E. Re: All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:863.
70. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:1125-1132.
71. Moskowitz M. Breast cancer: age-specific growth rates and screening strategies. *Radiology* 1986;161:37-41.
72. Tabár L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987;55:547-551.
73. Feig SA. Increased benefit from shorter screening mammography intervals for women ages 40-49 years. *Cancer* 1997;80:2035-2039.
74. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1125-1132.
75. Tabár L, Duffy SW, Chen HH. Re: Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish Breast Cancer-Screening Trials. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:52-55.
76. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH 3rd, Smart CR. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:87-92.
77. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A. Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen* 1995;2:94-98.
78. Smith-Bindman R, Chu PW, Miglioretti DL, Sickles EA, Blanks R, Ballard-Barbash R, Bobo JK, Lee NC, Wallis MG, Patnick J, Kerlikowske K. Comparison of screening mammography in the United States and the United Kingdom. *JAMA* 2003;290:2129-2137.
79. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:2053-2060.
80. Bjurstram N, Björneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003; 97:2387-2396.
81. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos B, Chan BK, Humphrey L. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-737.
82. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/index.html#under50>
83. [www.cancer.org/.../NWS\\_1\\_1x\\_Updated\\_Breast\\_Cancer\\_Screening\\_Guidelines\\_Release.asp](http://www.cancer.org/.../NWS_1_1x_Updated_Breast_Cancer_Screening_Guidelines_Release.asp)
84. [http://screening.iarc.fr/doc/cancer\\_screening.pdf](http://screening.iarc.fr/doc/cancer_screening.pdf)
85. By Yu Shen, Marvin Zelen. Screening Sensitivity and Sojourn Time From Breast Cancer Early Detection Clinical Trials: Mammograms and Physical Examinations. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:3490-3499.
86. Duffy SW, Day NE, Tabár L, Chen HH, Smith TC. Markov models of breast tumor progression: some agespecific results. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:93-97.
87. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:516-526.
88. John EM, Phipps AI, Knight JA, Milne RL, Dite GS, Hopper JL, et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer* 2007;121:386-394.
89. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-2163.
90. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009 20;9:335.
91. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007 Sep;244:672-691.



92. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology*. 2007 ;244(2):356-378.
93. Rausch DR, Hendrick RE. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on Your 1.5-T system. *Radiographics* 2006;26:1469-1484.
94. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001;220(1):13-30.
95. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast.. *Radiol Clin North Am* 2004 ;42: 919-934.
96. Heywang-Kobrunner SH, Haustein J, Beck R, et al. Contrast-enhanced MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1994; 191:639-646.
97. Orel SG. MR Imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2000;38:899-913.
98. Coulthard A, Potterton AJ. Pitfalls of breast MRI. *British J Radiol* 2000; 73:665-671.
99. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, Schild HH. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997;203:137-144.
100. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, Walmsley K, Thurell W, Kissin MW, Taylor I. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *Am J Roentgenol* 1997;169:417-424.
101. Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, Van Zee KJ, Dershaw DD. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer.. *Am J Roentgenol* 2003 ;180:333-341.
102. Brown J, Smith RC, Lee CH. Incidental enhancing lesions found on MR imaging of the breast. *Am J Roentgenol* 2001;176(5):1249-1254.
103. Bartella L, Liberman L, Morris EA, Dershaw DD. Nonpalpable mammographically occult invasive breast cancers detected by MRI. *Am J Roentgenol* 2006;186:865-870.
104. Orel SG, Weinstein SP, Schnall MD, Reynolds CA, Schuchter LM, Fraker DL, Solin LJ. Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. *Radiology* 1999;212:543-549.
105. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, Van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997; 205:437-440.
106. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990-2005.
107. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. *Eur Radiol* 2003;13:2128-2132.
108. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *Am J Roentgenol*. 2000;175:1577-1584.
109. Lee JM, Orel SG, Czerniecki BJ, Solin LJ, Schnall MD. MRI before reexcision surgery in patients with breast cancer. *Am J Roentgenol*. 2004;182:473-480.
110. Heywang-Köbrunner SH, Schreer I, Dershaw DD. Diagnostic breast imaging. 2.nd ed. Stuttgart. New York, Thieme, 2001,pp 103-127.
111. Kuhl CK. MR imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006;14(3):391-402.
112. Bedei L, Falcini F, Sanna PA, et al. Atypical ductal hyperplasia of the breast: The controversial management of a borderline lesion: experience of 47 cases diagnosed at vacuumassisted biopsy. *Breast* 2006;15:196-202.
113. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma- situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005;23:5534-5541.
114. Patterson JA, Scott M, Anderson N, Kirk SJ. Radial scar, complex sclerosing lesion and risk of breast cancer: analysis of 175 cases in Northern Ireland. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:1065-1068.
115. Armes JE, Egan AJ, Southey MC, et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study. *Cancer* 1998;83:2335-2345.
116. Lakhani SR, Jacquemire J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1138- 1145.
117. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008;246:58-70.
118. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-1325.
119. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-437.
120. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008 6;148:671-679.
121. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleser S, Griffiths A, Parker S, Houssami N. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007 ;43:1905-1917.
122. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:1-10.
123. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004;14:1371-1379.
124. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:145-152.
125. Julius T, Kemp SE, Kneeshaw PJ, Chaturvedi A, Drew PJ, Turnbull LW. MRI and conservative treatment of locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:1129-1134.
126. Chang YC, Huang CS, Liu YJ, Chen JH, Lu YS, Tseng WY. Angiogenic response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy evaluated with parametric histogram from dynamic contrast-enhanced MRI. *Phys Med Biol* 2004;49:3593-3602.
127. Yankeelov TE, Lepage M, Chakravarthy A, Broome EE, Niermann KJ, Kelley MC, Meszoely I, Mayer IA, Herman CR, McManus K, Price RR, Gore JC. Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging* 2007;25:1-13.

128. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:1-10.
129. Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, Bliss RL, Gulbahce E, Everson LI, Nelson MT, Emory TH, Tuttle TM, Yee D, Garwood M. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (1)H MR spectroscopy--a pilot study at 4 T. *Radiology* 2004;233:424-431.
130. Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, Halpern EF, Kopans DB, Garrido L. Invasive ductal breast carcinoma response to neoadjuvant chemotherapy: noninvasive monitoring with functional MR imaging pilot study. *Radiology* 2003;228:63-69.
131. Manton DJ, Chaturvedi A, Hubbard A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: early response prediction with quantitative MR imaging and spectroscopy. *Br J Cancer* 2006; 13;94:427-435.
132. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging*. 2006;24:843-847.
133. Holmich LR, Fryzek JP, Kjoller K, Breiting VB, Jorgensen A, Krag C, McLaughlin JK. The diagnosis of silicone breast-implant rupture: clinical findings compared with findings at magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg* 2005;54:583-589.
134. Reynolds HE, Buckwalter KA, Jackson VP, Siwy BK, Alexander SG. Comparison of mammography, sonography, and magnetic resonance imaging in the detection of silicone-gel breast implant rupture. *Ann Plast Surg* 1994;33:247-255.
135. Gorczyca DP. MR imaging of breast implants. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994;2:659-672.
136. Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, Hlawatsch A, Thelen M. Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. *Am J Roentgenol*. 2003;181:655-662.
137. American Collage of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 4.edition. Reston (VA): American Collage of Radiology; 2003.
138. Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
139. Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 1997;7:1231-1234.
140. Morris EA. Breast MR imaging: Performance, reporting with BI-RADS, and pitfalls in interpretation. In *Breast Imaging: RSNA categorical course in diagnostic radiology* 2005:175-184.
141. Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-110.
142. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
143. Honig SF. 'Incidence, trends, and the epidemiology of breast cancer' Spear SL (Ed). *Surgery of the breast*, Philadelphia, Lippincott William & Wilkins (2006), cilt 1, syf 3-26.
144. Schwartz GF. Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: Current update. *The Breast Journal* 2004; 10: 85-88
145. Orell SR, Farshid G. False positive reports in fine needle biopsy of the breast lesions. *Pathology* 2001; 33: 428-436.
146. Ishikawa T, Hamaguchi Y, Tanabe M, et al. False positive and false negative cases of fine needle aspiration cytology for palpable breast lesions. *Breast Cancer* 2007; 14 : 388-392
147. Clough KB, Nos C, Bourgeois D: Indications for diagnosing nonpalpable breast lesions. *Arch Anat Cytol Pathol*, 1998; 46: 223-225.
148. Ernst MF, Roukema JA: Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. *The Breast* 2002; 11: 13-22.
149. Naylor B. Fine needle aspiration cytology of the breast. An overview. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 54-61.
150. He Q, Fan X, Yuan T, et al. Eleven years of experience reveals that fine needle aspiration cytology is still a useful method for preoperative diagnosis of breast carcinoma. *Breast* 2007; 16: 303-306.
151. Wilkonson EJ, Masood S. 'Cytologic needle samplings of the breast: Techniques and Results' Bland KI, Coopeland EM (Eds), *The Breast*, WB Saunders Company (1998), cilt 1, syf 705-735.
152. Fajardo LL, Pisano Ed, Caudry DJ, et al. Radiologist Investigators of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V: Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions. Results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V Study. *Acad Radiol* 2004; 11: 293-308.
153. Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL, et al. Stereotactic core needle breast biopsy: A multi-institutional prospective trial. *Radiol* 2001; 218: 866-872
154. Verkooijen HM, Core Biopsy after Radiological Localisation (COBRA) study group. Diagnostic accuracy of stereotactic large core needle biopsy for nonpalpable breast disease. Results of multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002; 99: 853-859.
155. Britton PD. Fine needle aspiration or core biopsy. *Breast* 1999; 8:1-4.
156. Choi YD, Choi Yh, Lee JH, et al. Analysis of fine needle aspiration cytology of the breast: a review of 1297 cases and correlation with histologic diagnosis. *Acta Cytol* 2004; 48: 801-806.
157. Usami S, Moriya T, Kasajami A, et al. Pathological aspects of core needle biopsy for non-palpable breast lesions. *Breast Cancer* 2005; 12 (4): 272-278.
158. Ernst MF, Roukema JA: Diagnosis of non-palpable breast cancer: a review. *The Breast* 2002; 11: 13-22.
159. Lind SD, Minter R, Steinbach B: Stereotactic core biopsy reduces the reexcision rate and the cost of mammographically detected cancer. *J Surg Res* 1998;78: 23-26.
160. Sauven P, Bishop H, Patnick J, Walton J, Wheeler E, Lawrence G: The National Health Service Breast Screening Programme and British Association of Surgical Oncology audit of quality assurance in breast screening 1996-2001. *Br J Surg* 2003; 90: 82-87.
161. Patoloji Dernekleri Federasyonu Meme Çalışma Grubu. *Meme Patolojisi Rehberi*, 2008.

#### İletişim

Kemal Atahan

Tel : 0(232) 244 44 44

E-Posta : kemalatahan@yahoo.com.tr