



**T.C**

**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**

**EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİ OLGULARINDA**

**ÇOK KESİTLİ BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE**

**MEDİASTİNAL KALSİFİYE LENFADENOPATİ**

**SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serpil Çelik**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Doç. Dr. Yasemin GÜNDÜZ**

**NİSAN - 2021**

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.10.2018 tarihinde 71522473/050.01.04/233 sayılı etik kurul onayı olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

19/01/2021

Dr. Serpil ÇELİK

## TEŞEKKÜR

İhtisasımın sonuna yaklaşırken;

Bu süreçte bilgisini, tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, yanında çalışmaktan onur duyduğum, kişiliği ve hekimliğiyle her zaman bana örnek olan ve bu zorlu süreçte göstermiş olduğu hoşgöründen dolayı çok değerli hocam ve tez danışmanım **Doç. Dr. Yasemin GÜNDÜZ'** e;

Uzmanlık eğitimim sürecinde desteğini hiç esirgemeyen saygıdeğer hocam, kliniğimizin anabilim dalı başkanı **Prof. Dr. Mehmet Halil ÖZTÜRK'** e;

Uzmanlık eğitimimde yardımlarını esirgemeyen **Doç. Dr. Onur TAYDAŞ'a**, **Dr. Öğretim Üyesi Alper KARACAN'a** , **Dr. Öğretim Üyesi Asım ESENKAYA'ya**, **Dr. Öğretim Üyesi Fuldem MUTLU'ya**, **Dr. Öğretim Üyesi Gürkan DANIŞAN'a**, **Dr. Öğretim Görevlisi Mustafa ÖZDEMİR'e**;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım Uz. Dr. Akif ERGÜVEN, Uz. Dr. Yakup Ersel AKSOY, Uz. Dr. Kıyasettin ASİL, Uz. Dr. Ömer Faruk ATEŞ, Uz. Dr. Burak Tanrıverdi, Uz. Dr. Özlem KİTİKİ KAÇIRA, Uz. Dr. Ekrem TEKİN' e;

Bir dönem birlikte çalıştığımız ve kliniğimizden ayrılan değerli ablam Uz. Dr. Laçın TATLI AYHAN' a, Uz. Dr. Furkan Ertürk URFALI' ya ve Uz. Dr. Bahattin ÖZKUL'a ve değerli kıdemlim Uz. Dr. Mehmet Ersavaş'a;

Birlikte çalıştığım için çok mutlu olduğum asistan arkadaşlarım Dr. Mahmut CİNER, Dr. Erbil ARIK, Dr. Osman KINDIR, Dr. Ömer Faruk SEVİNÇ, Dr. Chyngyz ZHYLCHYEV, Dr. Ahmet Burak KARA, Dr. Zeynep YILDIZ, Dr. Zehra KURT, Dr. Onur PAŞA, Dr. Ramazan PAMUKÇU ve Dr. Mehmet Ali DURMUŞ' a;

En başta annem olmak üzere beni bu günlere getiren aileme;

Bu zorlu süreçte her anlamda beni hep destekleyen ve hayatımı anlamlandıran eşim Ali' ye ve oğlumuz Yusuf Ali' ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Serpil Çelik

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR .....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	x
RESİMLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2. MEME ANATOMİSİ.....	3
2.3. MEME HİSTOLOJİSİ.....	4
2.4. MEMENİN FİZYOLOJİSİ .....	5
2.5. MEMENİN VASKÜLER YAPILARI VE İNNERVASYONU.....	6
2.6. MEMENİN LENFATİK DRENAJİ.....	8
2.7. LENFATİK SİSTEM .....	9
2.7.1. Lenfatik Sistemin Gelişimi.....	9
2.7.2. Lenfatik Sistemin Fonksiyonu.....	10
2.7.3. Lenfatik Sistemi Oluşturan Yapılar .....	10
2.7.3.1. Lenf Kapillerleri .....	11
2.7.3.2. Lenfatik Damarlar.....	11

2.7.3.3.	Duktus Torasikus .....	12
2.7.3.4.	Duktus Lenfatus Dexter .....	12
2.7.3.5.	Sisterna Şili (Pecquet Sisternası) .....	13
2.7.3.6.	Lenf Nodülleri.....	13
2.7.3.7.	Timus .....	13
2.7.3.8.	Tonsilla .....	14
2.7.3.9.	Dalak.....	14
2.7.4.	Lenf Nodunun Radyolojik Değerlendirmesi .....	14
2.7.4.1.	Ultrasonografi .....	14
2.7.4.2.	Kesitsel Görüntüleme .....	15
2.7.5.	Lenfadenopati .....	16
2.7.5.1.	Tanımı.....	16
2.7.5.2.	Lenf nodu sitolojisi .....	17
2.7.5.3.	Lenfadenopati sitopatolojisi.....	18
2.7.5.4.	Lenfadenopati tipleri ve nedenleri .....	19
2.7.5.5.	Lenf nodları lokalizasyonları .....	21
2.7.5.6.	Kalsifiye lenfadenopati .....	22
2.8.	MEDİASTEN ANATOMİSİ.....	22
2.9.	MEDİASTİNAL LENF NODU İSTASYONLARI .....	23
2.10.	MEDİASTİNAL LENFADENOPATİLER.....	26
2.10.1.	Mediastinal Lenfadenopati Etyolojileri.....	27
2.11.	MEDİASTİNAL GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR .....	29
2.11.1.	Tüberküloz.....	29
2.11.1.1.	Tüberküloz Etkeni ve Patofizyolojisi .....	29
2.11.1.2.	Klinik Tanı.....	30

2.11.1.3.	Radyolojik Tanı .....	30
2.11.2.	Sarkoidoz .....	31
2.11.2.1.	Tanım ve epidemiyoloji .....	31
2.11.2.2.	Pulmoner Sarkoidoz .....	31
2.11.2.3.	Tanı .....	31
2.11.2.4.	Radyolojik Değerlendirme .....	32
2.11.2.5.	Bilgisayarlı Tomografi .....	32
2.11.3.	Silikozis .....	32
2.11.4.	Diğer sebepler .....	33
2.12.	MEDİASTİNAL KALSİFİYE LENFADENOPATİ YAPAN MALİGN HASTALIKLAR .....	33
2.13.	MEME KANSERİ .....	34
2.13.1.	Epidemiyoloji .....	34
2.13.2.	Risk Faktörleri .....	34
2.13.2.1.	Cinsiyet .....	34
2.13.2.2.	Aile Öyküsü .....	34
2.13.2.3.	Genetik ve Kalıtsal Nedenler .....	34
2.13.2.4.	Kalıtsal Sendromlar .....	35
2.13.2.5.	Menarş Yaşı ve Menopoz .....	35
2.13.2.6.	Hamilelik – Laktasyon – Düşükler .....	35
2.13.2.7.	Oral Kontraseptifler .....	36
2.13.2.8.	Hormon Replasman Tedavisi .....	36
2.13.2.9.	Beslenme .....	36
2.13.2.10.	Vitaminler .....	36
2.13.2.11.	Alkol Alımı .....	36

2.13.2.12.	Radyasyona Maruz Kalma .....	37
2.13.2.13.	Sigara.....	37
2.13.3.	Memenin Benign Lezyonları.....	37
2.13.3.1.	Fibrokistik Hastalık.....	37
2.13.3.2.	Fibroadenom .....	37
2.13.3.3.	İntraduktal Papillom.....	38
2.13.3.4.	Fibroadenolipom (Hamartom) .....	38
2.13.3.5.	Sklerozan Adenozis.....	38
2.13.3.6.	Radyal Skar .....	38
2.13.3.7.	Yağ nekrozu .....	38
2.13.3.8.	Mastit ve Abse .....	39
2.13.4.	Memenin Malign Lezyonları- Karsinoma İn Situ .....	39
2.13.4.1.	Duktal Karsinom İn Situ.....	39
2.13.4.2.	Lobüler Karsinoma İn Situ .....	40
2.13.5.	Memenin Malign Lezyonları – İnvaziv Kanserler .....	41
2.13.5.1.	İnvaziv Duktal Karsinom .....	41
2.13.5.2.	İnvaziv Lobüler Karsinom.....	42
2.13.5.3.	Tübüler Karsinom.....	43
2.13.5.4.	Medüller Karsinom.....	43
2.13.5.5.	Müsinöz Karsinom .....	44
2.13.5.6.	Metaplastik Karsinom .....	44
2.13.5.7.	İnflamatuar Karsinom.....	45
2.13.5.8.	Filloides Tümör .....	45
2.13.5.9.	Memenin Diğer Malign Tümörleri .....	46
2.13.6.	Memede Görüntüleme Yöntemleri.....	47

2.13.6.1.	Mamografi .....	47
2.13.6.2.	Ultrasonografi.....	49
2.13.6.3.	Manyetik Rezonans Görüntüleme .....	50
<b>2.13.7.</b>	<b>Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BİRADS) .....</b>	<b>51</b>
2.13.7.1.	Mamografik BİRADS .....	51
2.13.7.2.	Ultrasonografik BİRADS.....	55
2.13.7.3.	Meme MRG Raporlama ve BİRADS Sınıflaması .....	55
2.13.8.	Memede Biyopsi Teknikleri .....	56
2.13.8.1.	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB).....	56
2.13.8.2.	Kor Biyopsi .....	57
2.13.8.3.	Vakum Destekli Biyopsi.....	57
2.13.8.4.	Preoperatif Lezyon Lokalizasyonu ile Eksizyonel Biyopsi.....	58
2.13.9.	Meme Kanseri Evrelemesi.....	58
2.13.9.1.	Meme Tümörleri ve Lenf Nodu Tutulumu.....	59
2.13.10.	Meme Kanserinde Tedavi .....	61
3.	GEREÇ VE YÖNTEM .....	62
4.	BULGULAR .....	63
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ .....	65
	KAYNAKLAR .....	73
	EKLER.....	89
	EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	89



## KISALTMALAR

<b>BT</b>	:	Bilgisayarlı Tomografi
<b>Cm</b>	:	Santimetre
<b>DKİS</b>	:	Duktal Karsinoma İn Situ
<b>DSÖ</b>	:	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EUS</b>	:	Endoskopik Ultrasonografi
<b>İİAB</b>	:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>LAP</b>	:	Lenfadenopati
<b>LKİS</b>	:	Lobüler Karsinoma İn Situ
<b>M</b>	:	Mikobakterium
<b>MM</b>	:	Mamografi
<b>MRG</b>	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PET</b>	:	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>TB</b>	:	Tüberküloz
<b>TDLU</b>	:	Terminal Duktolobüler Ünite
<b>US</b>	:	Ultrasonografi
<b>YRBT</b>	:	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Lenfadenopati nedenleri .....	20
Tablo 2. Meme kanserinde lenf nodu evrelemesi.....	60
Tablo 3. BİRADS sisteminde (5. edisyon) dört tip meme paterni ve tanısal doğruluk üzerine etkileri.....	51
Tablo 4. BİRADS Mamografi (5.edisyon) terminolojisi, kalsifikasyon tanımlayıcıları .....	52
Tablo 5. Mamografik BİRADS (5.edisyon) terminolojisi .....	53
Tablo 6. BİRADS değerlendirme kategorileri .....	53
Tablo 7. Ultrasonografik BİRADS (5.edisyon) terminolojisi .....	55
Tablo 8. ACR BİRADS Atlası 5. baskı, MRG Terminolojisi .....	56
Tablo 9. Meme Kanseri TNM Sınıflandırması, AJCC Kanseri Sınıflama Dokümanı .....	59
Tablo 10. Çalışmaya katılanlarda meme kanseri, yaş, BT' de mediastinal kalsifiye LAP, LAP boyutu, Uzak organ metastazı ve Menopoz oranları .....	63
Tablo 11. Çalışmaya katılanların yaş ve LAP boyutu ortalamaları .....	63
Tablo 12. Meme kanseri ile yaş gruplarının karşılaştırılması .....	64
Tablo 13. Meme kanseri ile BT'de mediastinal kalsifiye LAP karşılaştırılması .....	64
Tablo 14. Meme kanseri ile LAP boyutunun karşılaştırılması.....	64
Tablo 15. Meme kanseri ile menopoz durumunun karşılaştırılması .....	65
Tablo 16. Meme kanseri ile Subkarinal, Alt paratrakeal, Üst paratrakeal ve Diğer istasyonların karşılaştırılması .....	65

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Lenf nodları lokalizasyonları .....	21
Şekil 2. Amerikan Toraks Topluluğu'nun bölgesel istasyon şeması .....	26

## RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Benign özellikli bir lenf nodunun sonografik görünümü .....	15
Resim 2. Aortokaval bölgede santralinde yağ dansitesi izlenen benign lenf nodunun kontrastlı abdomen BT tetkikinde görünümü.....	16
Resim 3. Toraks BT' de tomurcuklanmış ağaç imajları.....	30
Resim 4. Tüberkülozda kaba kalsifikasyon içeren bilateral mediastinal lenf nodları	31
Resim 5. Akciğer parankimindeki çok sayıda milimetrik çaplı nodülün aksiyal ve koronal BT imajlarında görünümü .....	33

## ÖZET

**Amaç:** Meme kanserinin müsinöz alt tipi sık olmasa da mediastinal kalsifiye lenfadenopatiye neden olabilir. Bu çalışmada meme kanseri olgularında bilgisayarlı tomografide kalsifiye mediastinal LAP sıklığının değerlendirilmesi ve mediastinal kalsifiye lenfadenopati varlığı ile meme kanseri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Metod:** Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği'ne Ekim 2017 ile Kasım 2018 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden toraks bilgisayarlı tomografisi çekirmek için gönderilen 200 meme kanseri hastası ile kanser saptanmayan 200 kadın hastanın (kontrol) tomografi görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Katılımcıların yaş ortalaması  $52,15 \pm 14,23$  yıldır. BT'de mediastinal kalsifiye LAP olan 63 hasta vardır. Meme kanseri olanlarda BT'de mediastinal kalsifiye LAP oranı ( $n=52$ ; %26) meme kanseri olmayanlara ( $n=11$ ; %5,5) göre anlamlı olarak daha yüksektir. Meme kanseri olup BT'de mediastinal kalsifiye LAP olanların 38'inde uzak organ metastazı varken, 14'ünde uzak organ metastazı yoktur. Ortalama LAP boyutu  $15,22 \pm 3,92$  mm olarak bulundu. LAP boyutu 10-15 mm arasında olan 35 hasta, 15-20 mm arasında olan 21 hasta ve  $>20$  mm olan 7 hasta vardı. Meme kanseri ile mediastinal LAP boyutu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

**Sonuç:** Meme kanseri olanlarda BT' de kalsifiye LAP daha sıklı ancak meme kanseri ile mediastinal LAP boyutu arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Meme kanseri ile subkarinal, alt paratrakeal, üst paratrakeal ve diğer istasyonlar oranları arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Sonuç olarak, meme kanseri ile LAP lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki yoktur.

**Anahtar Kelimeler:** lenfadenopati, meme, subkarinal, tomografi

## ABSTRACT

**Aim:** Although the mucinous subtype of breast cancer is uncommon, it may cause mediastinal calcified lymphadenopathy. In this study, it was aimed to evaluate the frequency of calcified mediastinal LAP in patients with breast cancer on computed tomography and to investigate the relationship between the presence of mediastinal calcified lymphadenopathy and breast cancer.

**Method:** The tomography images of 200 breast cancer patients and 200 female patients (control) without cancer who were sent to the Ministry of Health Sakarya University Training and Research Hospital Radiology Clinic between October 2017 and November 2018 to have thorax computed tomography were analyzed retrospectively.

**Results:** The average age of the participants was  $52.15 \pm 14.23$  years. There are 63 patients with mediastinal calcified LAP on CT. Mediastinal calcified LAP rate on CT ( $n = 52$ ; 26%) was significantly higher in patients with breast cancer than those without breast cancer ( $n = 11$ ; 5.5%). Of those with breast cancer and mediastinal calcified LAP on CT, 38 had distant organ metastasis, while 14 had no distant organ metastasis. The average LAP size was found to be  $15.22 \pm 3.92$  mm. There were 35 patients with LAP size between 10-15 mm, 21 patients between 15-20 mm and 7 with  $> 20$  mm. No significant relationship was found between breast cancer and mediastinal LAP size.

**Conclusion:** On CT, mediastinal calcified LAP was more than in patient with breast cancer than those without breast cancer. No significant relationship was found between breast cancer and mediastinal LAP size. There was no significant relationship between breast cancer and the rates of subcarinal, lower paratracheal, upper paratracheal and other stations. In conclusion, there is no significant relationship between breast cancer and LAP localization.

**Keywords:** lymphadenopathy, breast, subcarinal, tomography

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite olup; kadınlarda görülen bütün kanserlerin yaklaşık %30'unu ve kansere bağlı mortalitelerin yaklaşık %18'ini oluşturmaktadır (1).

Meme kanseri gelişmekte olan ülkelerde hızla artış göstermektedir. Bu sebeple meme kanserinin erken tanısı ve tedavisi, etyolojisi ve genetik alt yapısına yönelik bir çok araştırma yapılmaktadır (2). Yapılan çalışmalar her 8-10 kadından bir tanesinin hayatı boyunca meme kanserine yakalanacağını göstermektedir (3).

Mediastinal lenfadenopatiye (LAP) neden olan durumlar oldukça fazladır. En sık görülen sebepleri inflamatuvar, enfeksiyöz hastalıklar ve primer veya metastatik akciğer tümörleridir (4-6).

Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), mediastinal LAP'ların incelenmesinde öncelikli görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografinin; lenfadenopati lokalizasyonu, sayı ve ebatlarının saptanmasında oldukça yüksek bir tanısal doğruluğu bulunmaktadır (9-12). Bununla birlikte Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) yardımcı modalitelerdir (7,8).

Meme kanseri nedeniyle tedavi edilen hastaların %2' sinde mediastinal istasyonlarda LAP gelişmektedir. Takip sırasında yapılan görüntüleme tetkiklerinde yeni gelişen mediastinal LAP' lar öncelikle metastaz olarak kabul edilmelidir (13).

Meme kanserinin müsinöz alt tipi mediastinal kalsifiye lenfadenopatiye neden olabilir ancak sık izlenmemektedir (14, 15).

Biz bu çalışmada BT' de meme kanseri olan hastalarda BT'de mediastinal kalsifiye LAP sıklığını tespit etmek ve meme kanseri olmayan olgularla karşılaştırmak, mediastinal kalsifiye lenfadenopati varlığı ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MEME EMBRİYOLOJİSİ

Meme bezleri, özelleşmiş ve modifiye apokrin bir ter bezidir. İntrauterin ilk 6 hafta boyunca, meme tomurcukları epidermisten altındaki mezenşime doğru büyümeye başlar ve 6. haftada gövdenin anterolateralindeki ektodermden mezenşime doğru penetrasyon ile meme gelişimi başlar. Bu değişikliklerin nedeni, mezenşimden kaynaklanan indüktif etkidir (16).

Meme bezleri epidermisen bant tarzında kalınlaşması sonucu çizgi şeklinde gelişir. Bu çizgi 7 haftalık bir embriyoda, gövdenin her iki yanında ektodermal katlantı şeklinde uzanır (17).

Beşinci aydan itibaren 15-20 tane solid kordon, dermisen konnektif dokusundan içeri doğru tomurcuklanıp büyür. Primer meme tomurcuklarının her biri kısa süre içinde sekonder meme tomurcuğunu oluşturur, bunlar da büyüyüp süt kanallarını meydana getirir. Fetal hayat süresince primitif süt kanalları büyümeye devam eder. Bu kanallaşma fetal dolaşıma katılan seks hormonları ile indüklenir. Bu şekilde doğumda sayıları yaklaşık 15-20' yi bulan meme duktusları oluşmuş olur (18).

Fetal yaşamın sonunda epitelyal filizler kanal haline gelip laktiferöz duktusları oluşturur. Solid tomurcuklanmalar ise küçük duktuslarını ve alveolusları oluşturur. Doğumdan hemen sonra laktiferöz duktusların açıldıkları çukurlar, alt taraftaki mezenkimin proliferasyonu ile meme başını oluşturur (18).

Fetal hayatın 32-40. haftaları arasında meme dokusunda lobüloalveolar yapılar meydana gelir, areolar kompleks gelişip pigmente olur. Öncesinde kabarık olan primordiyum yassılaşıp keratinleşir, sonrasında duktusların açıldığı ve daha sonra meme başını oluşturacak çöküntü meydana gelir (16, 19).

Yenidoğanlarda meme uçları çukur şeklinde olup iyi gelişmemiştir. Genellikle doğumdan sonra kısa süre içinde meme çukurlarından yukarı yükselir. Bu duruma, areolanın çevresindeki bağ dokusunun proliferasyonu neden olur. Yenidoğanlarda süt kanallarının aksine alveoller bulunmaz. Kanalların dallanması puberte öncesinde azdır. Puberte boyunca kızlarda hızlı büyüme gösterir. Bu durum hem meme

bezlerinin gelişimine hem de yağ dokusu ve stromal dokunun birikmesine bağlı oluşur. Erkeklerin ise süt kanalları rudimenter şekilde kalır (16).

## 2.2. MEME ANATOMİSİ

Kadınlarda meme anterior göğüs duvarının subkutanöz tabakası ile pektoralis majör kası arasında bulunmaktadır. Üst sınırı ikinci veya üçüncü kostanın üst kısmı, alt sınırı ise altıncı kosta hizasıdır. Dış sınırı ön ya da orta aksiller hatta olup iç sınırı sternumun kenarına denk gelir (20, 21).

Serratus anterior, pektoralis majör, rektus abdominis kasının kranial parçasının fasyası ve eksternal oblik kaslar ile posteriorda ilişkisi vardır (22).

Meme üst dış kadranda Spence'in aksiller kuyruğu olarak pektoralis major kasının inferior kenarı boyunca aksillaya doğru uzanır. Bu uzantı el ile hissedilebilen kitle oluşturabilir. Meme dokusundan orjin alan kitleler genellikle üst dış kadranda izlenmektedir (21, 23, 24).

Derin kısımda, memenin yaklaşık %75' lik kısmı majör pektoral kasın üzerinde bulunmaktadır (20, 25).

Meme yüzeysel kısımdan derine doğru 4 kısımdan meydana gelir. En yüzeysel kısımda cilt, areola ve papilla bulunmaktadır. Sonra sırası ile cilt altı tabaka, glanduler doku ve retromammarian doku bulunur. Meme cildinin kalınlığı 0.5-2 mm arasında değişmektedir (22).

Memenin dış kesiminin orta-aşağı tarafında 'papilla mamma' bulunur. Bu çıkıntının üzerinde gözle görülebilen süt kanallarının açıldığı yaklaşık 15-25 adet orifis bulunur. Papillanın çevresinde pigmente görünümde ve 1-2 cm genişliğinde 'areola mamma' vardır. Areolanın yüzeyindeki multipl ve düzensiz kabarcıklar 'Montgomery tüberkülleri' olarak adlandırılmaktadır (22, 26).

Memenin cilt- cilt altı dokusundan sonraki kısmı üçgen görünümdeki meme parankimidir. Meme parankiminde salgı elemanları, bağ ve yağ dokusu bulunur. Bu dokuları makroskopik ayırt etmek zordur (20).



Yüzeyel fasyanın yüzeyel veya subkutan tabakasından başlayan fibröz lifler cilde ve meme başına uzanmaktadır. Bu lifler memenin üst tarafında Cooper ligamentlerini meydana getirir (20).

Cooper ligamanları cilt ile yüzeyel fasyanın süperfisiyel katmanı arasında uzanıp meme parankimini saran, cilde dik şekilde yönelen fibröz bantlardır. Üçgen şeklindeki bu yapılar lob ve lobülleri, diğer ismiyle ‘glandula mamma’yı cilde bağlar. Bu yapıların uzantılarına ‘‘Duret Crestleri’’ adı verilir (20).

Malign tümörlerin Cooper ligamanlarını infiltre etmesinin sonucu olarak veya başka sebeplerle gelişen fibrozis nedeniyle deride içe çekilmeler meydana gelir ve bu portakal kabuğu görünümünü oluşturur. Malignitelere cevap olarak oluşan bu desmoplastik reaksiyon yakın duktuslarda duvar kalınlaşmaları oluşturur. Zamanla kısalmalar meydana gelir ve meme başında çekintiler ve şekil değişiklikleri oluşur (21).

Mammografi değerlendirmesinde Cooper ligamanlarında ve arteriyel yapılardaki kalsifikasyonların meme kanseri ile karıştırılmamaları önemlidir (21).

Normal meme dokusu bilateral ve simetrik yapıdadır, simetride bozulma görülmesi meme kanserine işaret edebilir (27).

### **2.3. MEME HİSTOLOJİSİ**

Meme dokusu histolojik olarak, farklı boyutlarda ve değişken dağılım gösteren, yaklaşık 15-20 lobdan meydana gelen, birbirleri ile keskin sınırları olmayan modifiye bir ter bezidir. Lobların her biri lobar duktus, dallanan lobül ve duktuslar denilen parankimal elemanlardan, yağ ve fibröz doku denilen destekleyici stromal dokulardan meydana gelir. Terminal duktalobüler ünite (TDLU) memenin fonksiyonel ünitesidir ve lobüllerin ekstraterminal duktusundan meydana gelir. Meme kanserlerinin birçoğu bu üniteden köken almaktadır. Lobar duktuslarda ektazi, duktal papillom görülebilir. Salgı kanalları papilla mamma çevresinde radyal şekilde yerleşmiş olup ön kadranda daha az sayıda bulunur. Bu kanallar proksimalde bulunan kanallara göre daha geniş olup ‘sinüs duktus laktiferi’ olarak adlandırılmaktadır (28).

Yüzeyelden derin bölgeye doğru meme üç bölgeye ayrılır. Yüzeyelde premmamme ya da diğer adıyla subkutan bölge bulunur. Bu bölgeden ağırlıklı olarak sebace kist, lipom gibi cilt lezyonları orjin alır, gerçek meme lezyonlarının görülmesi beklenmez. Ortadaki bölüm mamme bölge olarak adlandırılır. Mamme fasyaların ön ve arka kısımları arasında yer alır. Bu bölgede duktuslar ve dalları, terminal duktalobüller ünitelerin çoğu ve stromal fibröz elemanlar bulunur. En derinde ise retromamme bölge bulunur, bu bölge vasküler, lenfatik damarlar ve yağ dokusundan zengindir. Ultrasonografi sırasında mamografiden farklı olarak bası nedeniyle yassılaşıp göğüs duvarına yaklaşır. Gerçek meme lezyonlarının çoğu mamme bölgeden orjin alıp diğer bölgeleri sekonder olarak etkiler. Mamme fasya memeyi sarar ve oldukça sert yapıdadır. İnvaziv maligniteye stromal fibröz dokulara kıyasla daha dirençlidir. Mamme fasyanın anterior bölümü Cooper ligamanı olarak devam eder (28).

#### **2.4. MEMENİN FİZYOLOJİSİ**

Memenin fizyolojik durumu yaşa bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Her bir meme lobu bağımsız birer birleşik alveoler bezdir. Her lobun bağımsız bir ekskretuar kanalı, her kanalın da papillada ayrı birer açılış deliği bulunmaktadır. Bu kanallar meme başı düzeyinde yüzeye dik olup periferde doğru gidildikçe radyal tarzda açılarak ilerler ve areolanın altında sinüs laktiferi denilen bölgede genişlerler. Geride kalan kanallar alt dallara bölünerek ekstralobüller terminal duktuslar vasıtasıyla lobüllere bağlanmaktadır. Doğum yapmamış bir kadının meme parankiminde lobüller birbirlerinden uzak ve periferik yerleşimlidirler. İstirahat halindeki meme dokusunda lobüller içerisinde az sayıda asinüs bulunmaktadır (28).

Meme kanallarının epitel dokusu her menstrüel siklusta hormonal etkiyle farklılıklar gösterir. Siklusun 8. gününden itibaren meme dokusu büyümeye başlar ve premenstrüel dönemde yaklaşık %50' lik bir hacim artışı meydana gelir. Bu hacim artışından vasküler yapılarıdaki dolgunluk ve interlobüller ödem sorumludur. Ödem siklusun yaklaşık 8. gününde çözülür, meme en küçük boyutuna ulaşır (28).

Gebelik gerçekleşirse implantasyon ile birlikte memenin hem histolojik hem de makroskopik yapısında değişiklikler meydana gelir. Meme gebelik boyunca büyümeye devam eder ve boyutunun 2-3 katına ulaşabilir. Areola belirgin hale gelir ve renginde koyulaşma izlenir. Bu pigmentasyon areolanın komşuluğunda da

görölmeye başlar ve ‘sekonder areola’ oluşumuna neden olur. Areolada montgomery tüberkülleri meydana gelir. Dolgunlaşan venler meme cildinde görünür hale gelmeye başlar (28).

Meme dokusunda terminal ve loböler kanalların epiteli öncelikle korpus luteum hormonları, sonrasında ise plasental hormonlar sayesinde proliferer olur ve yeni kanallar meydana gelir. Bu kanallar çok sayıda asinüs torbacığı içermektedir. Meme lobölleri hem sayıca artış gösterir hem de boyutları artar. Böylelikle yağ ve bağ dokunun yerini alır. Asinüslerde bulunan glandöler hücreler 6. ayın sonunda kolostrum salgılamaya başlar, bu sıvı protein yönünden oldukça zengindir. Kolostrum, içerdiği maternal antikorlar sayesinde yenidoğanlarda pasif immünite sağlar. Gebelik boyunca östrojen ve progesteron hormonlarının etkisi ile prolaktin ve dolayısıyla süt sekresyonu baskılanır. Bu baskı doğumdan hemen sonra ortadan kalkar ve süt üretimi başlar. Süt salgılanması emme ile koreledir. Emme ile meme başı uyarılır, ön hipofizden prolaktin, arka hipofizden oksitosin salgılanır. Prolaktin sütün üretilmesinden, oksitosin ise sütün dışarı atılmasından sorumludur. Oksitosin bunu meme duktuslarını saran miyoepitelyal hücreleri kontrakte ederek gerçekleştirir. Emzirme sonlandığında ise glandöler yapılar regrese olur ve meme dokusu yavaş yavaş eski haline döner ancak asla doğum yapmamış bir kadın memesi gibi olmaz (28).

Doğum sonrası 2 veya 3. günde asinüs hücreleri gebelik öncesindeki gibi küboidal şekline geri döner. Areola küçölmeye ve pigmentasyonu azalmaya başlar. Meme dokusunda menopoza sonra yavaş yavaş senil involüsyon meydana gelir. Bu involüsyon tamamen olmaz, bazı loböller küçölüp dağınık yerleşimli hale gelir (28).

## **2.5. MEMENİN VASKÖLER YAPILARI VE İNNERVASYONU**

Meme internal torasik (mammarian) arterden, aksiller arterlerin dallarından (lateral torasik arter, üst torasik arter, torakoakromial trunkusun pektoral dalları ve subskapuler arter) ve posterior interkostal arterlerden beslenir (29).

İnternal mammarian arterin 2, 3 ve 4. interkostal aralıktan çıkan dalları memenin medial kısmını besler. Eksternal mammarian (lateral torasik) arter, superior torasik arter, posterior interkostal arterin 2, 3 ve 4. interkostal aralıktaki dalları ve torakoakromial arter memenin lateral kısımlarını besler (30).

Areola ve meme başı 3-5. seviyedeki anterior interkostal arterlerden beslenir (31). Subareolar venöz pleksus memenin venöz drenaj sisteminin temelini oluşturup arter traselerini izleyip memeyi drene eder. Memenin süperfisiyel fasyasının altında bulunan subkutanöz venler iki farklı şekilde dizilim gösterir. Transvers şekilde dizilim gösterenler vena torasika internaya, longitudinal şekilde dizilim gösterenler ise boynun alt kesimindeki yüzeysel venlere dökülürler. Memenin medial kesimindeki venler vena torasika internaya, lateraldeki venler ise aksiller vene drene olur. Posterior interkostal venler ve subkutan yüzeysel venöz pleksus da memenin drenajına katkı sağlamaktadır (32).

Memenin derin kısmında bulunan venler 3 ana gruba ayrılır;

1. Memenin en büyük veni vena torasika internanın 1, 2 ve 3. interkostal aralıktaki perforan dallarıdır. Akciğere venöz emboliler bu yolla meydana gelir.
2. Aksiller vene boşalanlar memenin arterlerine eşlik eden venlerdir.
3. Memenin bazı venleri, üst interkostal venlere ve dolayısıyla superior vena kavaya boşalır (32).

Meme kanserinin uzak metastazlarını belirleyebilmek için memenin venöz drenaj sistemini ve dağılımlarını bilmek önemli yere sahiptir (26).

Bastmon, vertebral venlerin femurun üst kesimlerini, pelvisi, omuz eklemine oluşturan kemikleri ve kranyumu da drene ettiklerini göstermiştir. Meme kanseri bu yolla kan sistemik dolaşıma katılmadan kafa kemiklerine, pelvise ve vertebralara metastaz yapabilmektedir. Bu venöz sistemde kapakçıklar bulunmamaktadır. Dolayısıyla akım her iki yönde olabileceği gibi staz gelişimi de oldukça kolaydır. Meme kanseri portal ven sistemi ile sistemik venlerin yaptığı anastomozlar nedeniyle karaciğere metastaz yapabilir. Bu anastomozlar vena gastrika sinistra ile özefagus alt ucundaki azigos veni ve ligamentum falsiforme hepatis venleri ile epigastrik ven arasındadır. Memenin innervasyonu genellikle 4-6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral dalları ile olmaktadır. Serratus anterior kasını innerve eden nervus torasikus longus aksiller diseksiyonda oldukça önemlidir. Hasarlanması durumunda serratus anterior kasının paralizisine ve “skapula alata ” durumunun oluşmasına yol açabilir (26).

## 2.6. MEMENİN LENFATİK DRENAJI

Memenin lenfatik drenajı esas olarak aksiller lenf nodlarına doğrudur. Ancak internal mammarian arter boyunca lokalize lenf nodlarına da akım mevcuttur. Yapılan çalışmalarda sadece aksillaya drenaj %80-97, aksilla ve internal mammarian lenf nodlarına drenaj %20-25, sadece internal mammarian lenfatik zincire akım ise %3-6 oranında saptanmıştır. Lenfatik sistemi temel olarak yüzeyel ve derin lenfatik sistem olmak üzere ikiye ayırabiliriz. Memede yüzeyel lenfatik pleksuslar, interlobüler bağ dokusunda, subareolar bölgede ve laktifer duktusların duvarlarında bulunmaktadır. Bu bölgede subepitelyal veya dermal pleksus ve subdermal pleksus olmak üzere iki adet lenfatik ağ mevcuttur. Dermal pleksusda kapak bulunmamaktadır, dolayısıyla lenf akımı her yöne olabilir. Subdermal pleksusda kapak bulunduğundan akım tek yönlüdür. Lenfatik drenajın yönü subareolar pleksustan internal mammarian ve aksiller lenf nodlarına doğrudur (26).

Memenin derin lenfatikleri: Periduktal lenfatikler meme lobüllerinin çevresinde sekiz adet ince bir ağ meydana getirir. Bu ağdan orjin alan çok sayıda toplayıcı lenfatik trunkus bulunur. Meme içindeki lenf akımı derin subkutanöz lenfatik sistemden sentrifugal şekilde aksiller ve internal mammarian lenf nodlarına doğru olduğu şeklindedir (28).

Aksiller lenf nodları: Memeden gelen lenf akımının en önemli istasyonu aksiller lenf nodlarıdır. Aksiller lenfatik sistem meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla altı alt gruba ayrılarak incelenebilir (26):

1. Mammaria eksterna lenf nodları: Majör pektoral kasın lateral kenarında bulunur. Bu lenf nodlarından çıkan efferent lenfatikler genellikle santral lenf nodlarına ulaşmaktadırlar.
2. Skapuler nodlar: Subskapular venin orjininden latissimus dorsi kası ile birleşim yerine ulaşır ve göğüs duvarının lateralinde bulunurlar.
3. Santral nodlar: Aksillanın santralinde bulunan büyük çaplı lenf nodlarıdır. Bu sayede kolayca palpe edilebilirler. Metastazlar sıklıkla bu lenf nodlarına doğru olmaktadır. Bunun sebebi diğer lenfatik grupların drenajının bu nodlara olmasıdır.

4. İnterpektoral (Rotter) nodlar: Majör ve minör pektoral kasların arasında bulunurlar.

5. Aksiller ven nodları: Bu nodlar aksiller veni çevrelerler.

6. Subklavikuler nodlar: Aksillanın en üst kısmında torakoakromial venin orjininin medial tarafında bulunan birkaç adet lenf nodudur.

Cerrahlar lenf nodlarını üç düzeye ayırmış olup isimlendirme aksiller ven ve minör pektoral kas ile olan ilişkilerine göre yapılmıştır. Düzey I lenf nodları minör pektoral kasın lateralinde, aksiller venin inferior kısmında bulunurlar. Düzey II lenf nodları minör pektoral kasın arkasında, aksiller venin medialinde bulunurlar. Düzey III lenf nodları ise minör pektoral kasın mediali ile 1. kostanın arasında bulunan apikal lenf nodlarıdır (29).

Mamaria interna lenf nodları: Diafragmanın üst kısmındaki preperikardial lenf nodlarından orjin alır. Toplayıcı lenfatik sistem yoluyla falsiform ligament üzerinden karaciğerin ön-üst kısmı, diafragmanın anterioru, rektus abdominis kasının üst kısmı ve rektus kılıfı, meme parankiminin alt-iç kadranı preperikardial lenf nodlarına drene olmaktadır. Preperikardial lenf nodlarından orjin alan internal mammarian lenfatikler sternumun her iki yanından yukarı doğru çıkarlar. Parasternal alandaki interkostal ekstraplevral yağlı doku içindeki internal mammarian lenf nodlarında sonlanırlar. Drenajları sol tarafta duktus torasikusa, sağda ise duktus lenfatikusa olmaktadır (28).

## **2.7. LENFATİK SİSTEM**

Lenfatik sistem esas olarak drenaj sistemidir. Hücre ve dokuların arasındaki sıvıları drene ederek venöz sisteme aktarır ve kardiyovasküler sisteme destek olur. Lenfatik sistemi, lenfatik dokular ve lenf damarları meydana getirir. Lenfatik damarlar epidermis, kıl, tırnak, kemik, kemik iliği, kıkırdak, merkezi sinir sistemi, beyin zarı, kornea, orbita, iç kulak dışında tüm organlarda bulunur. Lenfatik dokuları esas olarak lenf nodları, timus ve dalak oluşturur. Lenfatik sistem immunolojik savunmada oldukça önemlidir (33, 34).

### **2.7.1. Lenfatik Sistemin Gelişimi**

Lenfatik sistem gestasyonun 6. haftasının sonuna doğru kardiyovasküler sistemden sonra gelişmeye başlar. Lenfatik damarlar ven endotelinin kese şeklindeki

oluşumlarından ya da bölgesel mezenkimal dokudan kaynaklanır. Sonuç olarak ikişer tane iliak ve juguler, birer tane retroperitoneal ve sisterna şili olmak üzere total olarak altı adet primer lenf kesesi meydana gelir. Lenfatik keseler sayısız lenf kanalları ile birleşir. Bu kanallar anastomoz yaparak duktus torasikus meydana getirir. Duktus torasikus ise venöz sistemle bağlantısı vardır (16, 35).

Mezenşimal hücreler lenfatik keselere girip ağ şeklinde bölünür ve lenf sinüslerini meydana getirir. Çevrede bulunan diğer mezenşim hücreleri de lenf nodlarının kapsülünü ve çevredeki konnektif dokuyu oluşturur (36, 37).

### **2.7.2. Lenfatik Sistemin Fonksiyonu**

Hücre ve dokular arasındaki sıvının oluşumuna kapillerlerden doku aralığına geçiş yapan sıvı katkı sağlamaktadır. Fazla sıvı lenfatik damarlar ile venöz sisteme döner. Bu döngü ile hücre ve dokuların arasındaki sıvının basıncı dengede tutulur. Karaciğerde ve ince barsakta üretilen büyük moleküllü maddeler ve proteinler doku sıvısına geçip lenfatik damarlar vasıtasıyla kan dolaşımına geri alınır. Normal şartlarda günlük lenf akımı 2-4 litre arasında değişir. Bu sayede bir günde sistemik dolaşıma dönen protein miktarı toplam plazma proteinlerinin yaklaşık %50' sine denk gelir (38).

Lenf sıvısı kan plazmasına benzeyen, lökosit içeren renksiz bir sıvı olup lenf akışını sağlamaktadır. Kan plazmasına kıyasla tuz ve albüminden fakirdir. Hücreler arası sıvının lenfatik kapiller endotelinden geçişi sonucu meydana gelir. Lenfatik sıvının oluşumunu arttıran esas faktör doku içi basınç artışıdır. Lenfatik sıvının içeriği lenfatik sistemin reaksiyonlarına, fizyolojik olaylara ve buldukları anatomik bölgeye göre değişiklik gösterir. Barsaklardan gelen "lakteal" isimli lenfatik damarının içindeki sıvı "şilus" adı verilen beyaz ve bulanık görünümde, emülsiyon şeklinde yağ tanecikleri içerir. Lenfatik sıvı venöz sisteme dökülmeden önce sinüsler tarafından süzülerek temizlenmektedir (35, 38).

### **2.7.3. Lenfatik Sistemi Oluşturan Yapılar**

Lenf akımı öncelikle kapillerlerde başlayıp lenfatik damarlarda devam eder ve venöz sisteme aktarılır. Lenfatik doku ve organlar timus, tonsilla, lenf nodları ve dalaktır (40, 41).

### **2.7.3.1. Lenf Kapillerleri**

Lenf kapillerleri hücreler ve dokular arası sıvı iletiminin temelini oluşturur, perifer kısımlarda kan damarları ve dokular arasındaki sıvı ile bağlantısı bulunmamaktadır. Lümenleri düzensiz ve kan kapillerlerinden daha geniştir. Duvarı molekül yapısı büyük maddelerin geçmesine izin verecek özelliktedir. Lenf kapillerleri kapakçık bulundurmeyen ağlar şeklinde birleşirler. Bu ağlar lenfatik damarlara açılıp lenf nodlarına doğru seyir gösterir. Cilt ve cilt altı doku, müköz ve seröz membranlar, gland yapıları ve sinovyum lenf kapillerleri açısından oldukça zengindir (35, 42, 43).

### **2.7.3.2. Lenfatik Damarlar**

Küçük çaplı venlere benzeyen lenfatik damarlar lenf kapillerlerinin birleşmesi ile oluşur. Duvar yapısı vene göre daha ince olup düz kas ve bağ dokusu içerir. Kapak sayısı venlere göre daha fazladır ve bu sayede lenf sıvısının akımı merkeze doğru olmaktadır. Lenfatik damarların her biri ayrı olarak ilerleyip lenf nodlarına açılırlar. Afferent lenfatik damarlar lenf nodlarına gelerek kapsülü deler ve daha küçük dallara ayrılır. Lenfatik sıvı lenf nodunun kanallarında süzülüp partiküllerinden arındırılır. Efferent lenfatik damar ise lenf sıvısını lenf nodundan boşaltır, afferent lenfatikler ile benzer yapıda olup çapları daha geniştir (35, 43- 46).

Lenfatik damarlar yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır:

1. Yüzeysel lenfatik damarlar: Cilt- cilt altı dokuda seyrederek, birbirleriyle birleşerek derin lenfatik damarlara açılırlar. İnsan vücudunda bulunan yüzeysel lenfatik damarlar üç gruba ayrılır. Birinci grubu baş, boyun ve yüzden gelenler oluşturur ve bunlar servikal lenf nodlarına gider. İkinci grupta üst ekstremité ile gövdenin umblikusun yukarısında kalan kısmından gelenler bulunur, bunlar da aksiller lenf nodlarına açılırlar. Üçüncü grubu, gövdenin umblikus hizasının aşağısından, alt ekstremité ve dış genital organlardan gelen lenfatikler oluşturup inguinal lenf nodlarına açılırlar (35, 38, 39).

2. Derin lenfatik damarlar: Yüzeysel ve derin fasyanın arasında bulunur. Büyük çaplı kan damarlarına komşu olarak seyrederek. Duvar yapıları yüzeysel lenfatiklere göre daha kalın olup bağ ve düz kas dokusu içerir. Başlangıç noktaları genellikle eklemlerin sinovyal membranlarıdır. Büyük çaplı lenfatik damarların lümeni



tamamen dolu değildir, kronik bir tıkanıklık varsa o zaman tamamen dolu hale gelir (34, 38, 39).

Lenfatik damarlar birleşerek daha büyük çaplı lenfatik damarlara drene olan trunkusları meydana getirir. Duktus torasikus, duktus lenfatikus dexter ve sisterna şili insan vücudunda bulunan başlıca büyük lenfatik damarlardır (35).

### **2.7.3.3. Duktus Torasikus**

Yetişkin bir insanda çapı 38-45 cm arasında değişir. Seyri genellikle kıvrıntılı olup belli bölgelerde boğumlanarak devam eder. Başlangıç noktası 1. ve 2. lumbal vertebra hizasında olup buradan boyun köküne uzanım göstermektedir. Seyri boyunca çok sayıda dallara ayrılır ve ağ şeklinde bir görünüm kazanır. Duktus torasikus çok sayıda kapakçık içerir ancak en önemlisi sonlandığı bölgede bulunan ve lenfatik sıvının kan akımına karışmasını önleyen kapakçıktır. En sık karşılaşılan varyasyonu çift duktus torasikustur (46- 48).

Duktus torasikus, sağ akciğer, sağ kalp, karaciğerin diafragmatik yüzü ve baş-boyun haricindeki vücut bölgelerinden lenfatik sıvıları toplar (47).

Duktus torasikus seyri boyunca dört bölüme ayrılır. Bunlar pars servikalıs, arkus duktus torasis, pars torasika ve pars abdominalistır (37-39, 46- 48).

Pars torasikanın posterior komşuluğunu vertebral kolon ve sağ interkostal arterler, anterior komşuluğunu ise diafragma, özefagus ve perikard oluşturmaktadır (46).

Duktus torasikus, diğer ismiyle Pirogow açısı olan angulus venosus sinistraya açılmaktadır. Burası aynı zamanda subklavyen ven ile internal juguler venin birleşim lokalizasyonudur (35, 43).

### **2.7.3.4. Duktus Lenfatikus Dexter**

Boyun kökünde bulunan, yaklaşık 1.3 cm uzunluğundaki lenfatik damardır. Sağ angulus venosusa drene olur (46).

Duktus lenfatikus dexter, baş ve boynun sağ kısmından trunkus jugularıs dexter ile, sağ üst ekstremiteden trunkus subklavius dexter ile, toraksın sağ yarısından, sağ akciğerden, sağ kalpten ve karaciğerin bir kısmından trunkus bronkmediastinalıs dexter ile lenf almaktadır (37, 47).

### **2.7.3.5. Sisterna Şili (Pecquet Sisternası)**

Duktus torasikus ile kıyaslayınca daha geniş olan kese benzeri bir yapıdır. Birinci ve ikinci lumbal vertebra seviyesinde bulunur. Trunkus intestinalis, trunkus lumbalis dexter ve sinisterin birleşmesi ile meydana gelir. Yaklaşık 6–7 cm uzunluğundadır. Trunkus lumbalisler pelvik organlardan ve pelvik duvardan, alt ekstremitelerden, böbreklerden, adrenal glandlardan ve karın duvarının bir kısmından gelen derin lenfatikleri toplamaktadır. Trunki intestinales ise karın içi organların çoğundan gelen lenfatikleri toplar. Bazı durumlarda varyasyonel olarak sisterna şili bulunmaz. Bunun yerine birkaç kök olarak başlayan duktus torasikus aynı görevi üstlenir (34, 42).

### **2.7.3.6. Lenf Nodülleri**

Lenf nodülleri oval şekilli, boyutları 1-25 mm aralığında ve kapsüllü yapılar olup lenfatik damarların seyri boyunca dizilirler. Aksiller, servikal ve inguinal bölgede, büyük damarların çevresinde ve mezenterde genellikle gruplar halinde bulunurlar. Büyük olan lenf nodlarında efferent lenfatiklerin çıktığı hilum bulunur, buradan aynı zamanda kan damarları da geçmektedir (41, 49, 50).

Lenf nodlarının korteksi ve medullası bulunur. Bu iki tabakayı retiküler bağ dokusu doldurur. Korteks lenf foliküllerini içerir. Bu foliküller ise lenfoblastların bulunduğu germinal merkezleri içermektedir (42).

Lenf nodülleri bol miktarda makrofaj, T ve B lenfosit içererek antikor oluştururlar. Ayrıca partikülleri süzen bir filtre görevi görür. Malign hücreler, patolojik ve enfekte yapılar lenf nodüllerinin içerisindeki akım yavaş olduğundan buralarda tutunup inflamasyon oluştururlar (50-52).

Lenf sistemini genel olarak incelediğimizde lenfatik sıvı ana lenfatik kanala ulaşana dek en az bir lenf nodundan geçer. İstisna olarak özefagus, karaciğerin ligamanları ve tiroid glanddan çıkan lenfatik damarlar lenf nodlarına uğramadan direkt olarak duktus torasikusa drene olurlar (38, 39).

### **2.7.3.7. Timus**

Göğüs boşluğunda ön-üst mediastinumda bulunan, üçüncü yutak kavsinden orjin alan primer lenfoid organdır. Manubrium sterninin posteriorunda, perikardın anteriorunda yer alır. Timusun boyutlarında yaşla birlikte küçülme meydana

gelmektedir. Bu küçülme özellikle puberteden sonra belirginleşir. Timusun parankimi azalmaya başladıkça yerini adipöz doku almaktadır (40, 52-54).

Timusun görevi kemik iliğinde üretilen lenfositleri T lenfositlere dönüştürmektir. Bu şekilde hücrel immunitiyi oluşturur. Medullasından lenfopoetin salgılayarak lenfosit üretimine katkı sağlar. Yenidoğanlarda lenfoid organların gelişmesi için önemli yere sahiptir (40).

#### **2.7.3.8. Tonsilla**

Tonsillalar gözle görülebilen mukozal lenfoid dokulardır. Tonsillalar nazofarenks ve orofarinkste bulunurlar (39, 41).

#### **2.7.3.9. Dalak**

Lenfoid organlar arasında en büyük olanıdır. Diafragmanın altında ve intraperitoneal yerleşimlidir. Hilusu dışında tüm kısımları periton ile örtülüdür. Vasküler yapılarca zengindir (55, 56).

Fibröz yapıda bir kapsül ile çevrili olup parankiminde lenfatik damar içermemektedir (55).

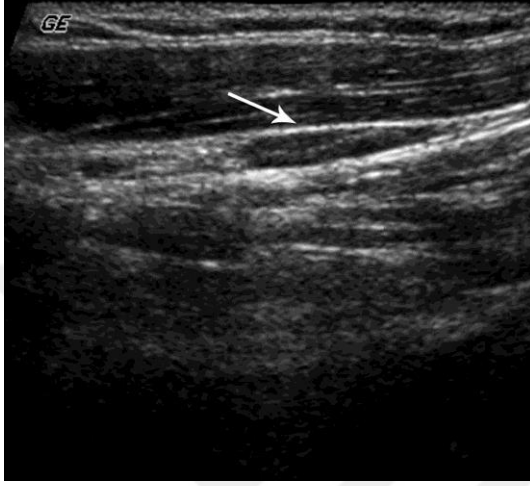
Dalak parankimi kırmızı ve beyaz pulpadan oluşmaktadır. Beyaz pulpa, santral arter çevresinde bulunan, dalağın T ve B lenfositler içeren lenfoid dokusudur. Kırmızı pulpa ise eritrosit içeren venöz sinüzoidlerden meydana gelmektedir. Dalağın lenfatik damarları periarteriyel dokudan başlayıp hilustan dalağı terk eder (55, 56).

### **2.7.4. Lenf Nodunun Radyolojik Değerlendirmesi**

#### **2.7.4.1. Ultrasonografi**

Ultrasonografi aksiller, servikal lenf nodları gibi yüzeysel bölgelerin değerlendirilmesinde oldukça faydalı olmasına karşın retroperiton, mediasten ve derin pelvik bölge gibi alanlarda sınırlı kullanım alanına sahiptir. Aksiller ve servikal lenf nodlarının değerlendirilmesinde benign-malign ayrımı %89- %94 oranında yapılabilir. Ultrasonografide normal bir lenf nodu poligonal ya da oval şekilli izlenmelidir. Hilumunda yağ ekojenitesi bulunmalıdır. Lenf nodunun korteksi ince olmalı, ekojenitesi homojen ve hipoekoik görülmelidir (Resim 1). Doppler ultrasonografi değerlendirilmesinde hiler vaskülarite bulunmalıdır. Lenf nodunun

boyut değerlendirmesinde kısa çap ölçümü esas alınır. Mediastinal istasyonlarda parakardiak bölgede 8 mm, subkarinal bölgede 12 mm, retrokural bölgede 6 mm, geri kalan mediastinal istasyonlarda sınır 1 cm kabul edilir. Aksiller ve servikal lenf nodlarının kısa çapı en fazla 10 mm olmalıdır (57).

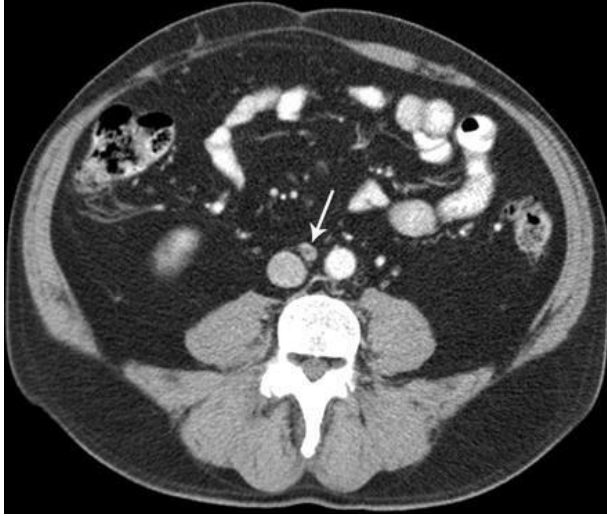


Resim 1. Benign zellikli bir lenf nodunun sonografik görünümü (57).

#### 2.7.4.2. Kesitsel Görüntüleme

Lenf nodlarının anatomik değerlendirmesinde BT ve MRG önemli yere sahiptir. Bunun en önemli nedeni değerlendirmenin uygulayan kişiden bağımsız yapılabilmesidir. BT ya da MRG değerlendirmelerinde lenf nodunun morfolojisi, boyutu, sinyal intensite ve dansite farklılıkları, kontrastlı tetkiklerde ise kontrastlanma paternleri incelenmelidir (57).

Normal lenf nodu kesitsel görüntülemelerde keskin kenarlı ve düzgün sınırlı, uniform kalınlıkta görünmelidir. Kortekslerinin dansitesi veya intensitesi homojen olmalıdır. Çoğu benign özellikli lenf nodunun kesitsel görüntülemelerinde santral bölgesinde yağlı hilus izlenmektedir (Resim 2). Benign lenf nodlarının şekli genellikle ovaldir ancak buldukları lokalizasyona göre farklılık gösterebilir. Malign zellikli lenf nodları oval şeklini kaybetmeye başlar ve yuvarlaklık indekslerinde artış izlenir. Kortekslerinde ekzantrik hipertrofi görülür (57).



Resim 2. Aortokaval bölgede santralinde yağ dansitesi izlenen benign lenf nodunun kontrastlı abdomen BT tetkikinde görünümü (57).

### **2.7.5. Lenfadenopati**

#### **2.7.5.1. Tanımı**

Lenfadenopati, bir antijene yanıt olarak normal lenfositlerde ve makrofajlarda bir artışa ikincil gelişen, retiküloendotelial sistemi içeren lenf nodlarındaki büyümeyi ve kıvamındaki değişimi yansıtır. Çocuklarda lenfadenopatilerin çoğu, viral enfeksiyonlar gibi benign, kendi kendini sınırlayan hastalıklara bağlı gelişir. Lenfadenopatiden sorumlu olan daha az yaygın diğer etyolojiler, lenf nodundaki bir enfeksiyona (lenfadenit), neoplastik lenfositlere veya makrofajlara (lenfoma) veya depo hastalıklarında (Gaucher hastalığı) metabolit yüklü makrofajlara yanıt olarak enflamatuvar hücrelerin nodal birikimini içerir (58, 59).

Lenf nodları, dalak, tonsiller, adenoidler ve Peyer plakları ile birlikte, antijeni hücre dışı sıvıdan filtreleyen oldukça organize, bağışıklık sisteminin merkezi olarak değerlendirilir. Yüksek konsantrasyonda lenfosit ve antijen sunan hücrelerle dolu olan lenf nodu, deri veya gastrointestinal sistem yoluyla erişim sağlayan antijenleri almak için ideal bir organdır. Lenf nodları önemli ölçüde büyüme ve değişim kapasitesine sahiptir. Lenf nodunun boyutu, kişinin yaşına, vücutta bulunduğu konuma ve önceki immünolojik olaylara bağlıdır. Yenidoğanlarda lenf nodları zar zor algılanır, ancak çocukluğun ilerleyen dönemlerine kadar toplam lenf nodu kütlelerinde progresif bir artış görülür (58, 59).

Yetişkinlerde lenfadenopati, genellikle bir veya daha fazla lenf nodunun kısa ekseninin 10 mm' den büyük boyuta sahip olması olarak kabul edilmektedir. Palpe edilebilen supraklaviküler, popliteal ve iliak lenf nodları ve 5 mm' den büyük epitroklear lenf nodları anormal kabul edilir. Sert veya keçeleşmiş lenf nodları, malignite veya enfeksiyona işaret edebilir. Çoğu çocuğun anterior servikal, inguinal ve aksiller bölgelerde, yetişkin standartlarına göre değerlendirildiğinde lenfadenopati olarak nitelendirilebilecek palpe edilebilen lenf nodlarına sahip olduğu bilinmelidir. Lenfoid kitle doğumdan 8-12 yaşına kadar sürekli artar ve ergenlik döneminden itibaren ilerleyici atrofiye uğrar. Küçük çocuklarda 2 cm kadar büyük ön servikal lenf nodları, 1 cm kadar büyük aksiller lenf nodları ve 1,5 cm çapında inguinal lenf nodları normal kabul edilir ve genellikle ileri değerlendirme gerekli değildir. Bununla birlikte, daha küçük (<0,5 cm) supraklaviküler veya epitroklear lenfadenopatinin varlığı malignite ile ilişkili olabilir ve daha ileri değerlendirmeyi gerektirir. Yenidoğanlarda genellikle küçük lenfadenopatiler (<0.5 cm) mevcuttur ancak inflamasyon odağı ile ilişkili olmayan daha büyük lenf nodları daha ileri değerlendirme yapılması için bir göstergedir (58, 59).

#### **2.7.5.2. Lenf nodu sitolojisi**

Lenf nodlarının sitopatolojisinden önce, normal lenf nodu sitolojisini tanımlamak gerekir. Normal lenf nodlarından gelen aspiratlar, küçük lenfositlerin baskın hücre olduğu (tüm hücrelerin yüzde 80'inden fazlası) karışık hücre popülasyonları içerir. Küçük lenfositler, soluk bazofilik sitoplazma ve yuvarlak, yoğun boyanmış nükleuslar içeren yaklaşık 8 ila 10 µm çapındaki yuvarlak hücrelerdir. Nükleolus nadiren görülür. Prolenfositler, normal lenf nodlarında en yaygın ikinci hücre tipini oluşturur. Prolenfositler daha büyüktür (10 ila 15 µm çapında) ve daha fazla veziküler nükleus ve daha bol miktarda bazofilik sitoplazma içermektedir. Küçük lenfositlerde olduğu gibi nükleoluslar görülmez. Lenfoblastlar, görülen tüm hücrelerin %1 veya daha azını oluşturur ve prolenfositlerden bile daha az yaygındır. Lenfoblastlar, tek ila çoklu nükleolusların görüldüğü, büyük soluk veziküler nükleuslar içeren büyük hücrelerdir (çapı 30 µm'ye kadar). Sitoplazma nispeten yetersiz ve bazofiliktir (60).

Lenfositik hücelere ek olarak lenf nodu aspiratlarında az sayıda başka hücre tipleri de görülebilir. Plazma hüceleri, mast hüceleri ve makrofajların tümü düşük sayılarda görülebilir. Makrofajlar genellikle çok aktiftir ve hücresele birikintiler veya kahverengi-siyah hemosiderin (demir) granülleri içeren sitoplazmik vakuoller içerir. Nadiren nötrofiller de görülebilir (60).

### **2.7.5.3. Lenfadenopati sitopatolojisi**

Hiperplastik lenf nodları morfolojik olarak normal lenf nodlarına benzerdir çünkü yukarıda bahsedilen popülasyonların tümü görülür. Bununla birlikte, farklı hücre türlerinin göreceli sayılarında bir değişiklik vardır. Küçük lenfositler baskın olmaya devam eder, ancak genel olarak hücre popülasyonları 'sola kaymıştır'; artan sayıda prolenfosit ve lenfoblast mevcuttur. Ayrıca normal lenf nodu aspiratlarında nadiren karşılaşılan mitotik figürler biraz daha sık görülmektedir. Basit lenf nodu hiperplazisi nadiren görülür. Çok daha yaygın olarak gözlemlenen bir fenomen, reaktif lenf nodu hiperplazisidir. Reaktif hiperplazi, ilgili lenf nodunun antijenik uyarılması anlamına gelir. Sitolojik olarak reaktif hiperplazi, basit hiperplazinin tüm özelliklerini sergiler. Bununla birlikte, çarpıcı özellik, çok sayıda plazma hücelinin ve plazmasitoid prolenfositlerin ve lenfoblastların varlığıdır. Yani, plazma hücelerine farklılaşan öncüler bulunur. Bazı durumlarda, çok sayıda vakuol (muhtemelen immünoglobulin ile dolu) içeren plazma hüceleri gözlenir. Ayrıca immünoglobulin kristalleri içeren hücreler de gözlemlenebilir (60).

Lenf nodlarının enflamatuar lezyonları (lenfadenit), lenf nodunu infiltre eden baskın enflamatuar hücre tipine göre nötrofilik, mikst, makrofajik veya granüloamatöz olarak sınıflandırılabilir. Nötrofilik lenfadenit aspiratları çok sayıda nötrofil içerir ve bu durumlarda bakteriyel ajanlardan her zaman şüphelenilmelidir. Mikst lenfadenit hem nötrofil hem de makrofaj sayısında artış sergiler ve genellikle nötrofilik enflamasyona göre daha az şiddetli irritasyonla ilişkilidir. Mikst lenfadenite genellikle lenfoid elementlerin reaktif hiperplazisi eşlik eder. Makrofajik lenfadenit, nodal makrofaj sayılarında belirgin bir artış ile karakterizedir. Granüloamatöz lenfadenit, enflamatuar dev hücelerin veya epiteloide hücelerin veya her ikisinin varlığı ile karakterize edilen özel bir makrofajik enflamatuar yanıt formudur. Hem

makrofajik hem de granülomatöz lenfadenitte sistemik mikotik ajanlar veya yabancı cisimler gibi etiyolojik ajanlar aranmalıdır (60).

Lenf nodlarındaki neoplastik süreçler, primer veya metastatik olabilir. Primer neoplastik hastalıkta (malign lenfoma) çarpıcı sitolojik özellik, anormal lenfoblastlar veya prolenfositler olarak sınıflandırılabilen, dikkate değer ölçüde homojen bir yuvarlak hücre popülasyonunun varlığıdır. Hücre tipinin bu tekdüzeliği, normal nodlarda ve neoplastik olmayan reaksiyonlarda görülen heterojen hücre popülasyonları ile keskin bir tezat oluşturur. Bu lenf nodları incelendiğinde, değişken hücre boyutu, değişken nükleer boyut, değişken nükleer/sitoplazmik oran, büyük belirgin nükleoluslar ve belirgin sitoplazmik bazofili ve vakuolasyon dahil olmak üzere birçok nükleer ve sitoplazmik malignite kriteri görülebilir. Metastatik neoplastik hastalık, sitolojik olarak lenf nodu aspiratlarında anormal bir hücre popülasyonunun varlığı ile karakterize edilir. Metastatik odaklar, iç şeklindeki hücrelerden (sarkom), yuvarlak veya oval hücrelerin kümelerinden veya tabakalarından (karsinom) veya tek tek yuvarlak veya oval hücrelerden (mastositoma gibi ayrı hücre tümörleri) oluşabilir. Primer neoplastik hastalıkta olduğu gibi, anormal hücre popülasyonunda çeşitli malignite kriterleri tanımlanmalıdır (60).

#### **2.7.5.4. Lenfadenopati tipleri ve nedenleri**

Yıllık açıklanamayan lenfadenopati insidansı %0,6'dır. Bu vakaların yalnızca %1,1'i malignite ile ilişkilidir, ancak bu oran ilerleyen yaşla artar. Kanserler, açıklanamayan lenfadenopatisi olan 40 yaş ve üstü hastaların %4'ünde tanımlanmışken 40 yaşından küçüklerin %0,4'ünde saptanmıştır. Lenfadenopati çoğu hastada benignedir ve kendi kendini sınırlar. Etyolojiler arasında malignite, enfeksiyon ve otoimmün bozuklukların yanı sıra ilaçlar ve iatrojenik nedenler bulunur. Tek başına hikaye ve fizik muayene genellikle lenfadenopatinin nedenini belirler (58).

Nedeni bilinmediğinde, lenfadenopati lokalize veya generalize olarak sınıflandırılır. Lokalize lenfadenopatili hastalar, lenfatik drenaj modellerine göre tipik olarak ilgili bölge ile ilişkili etyolojiler açısından değerlendirilmelidir. İki veya daha fazla ilgili bölge tutulumu olarak tanımlanan generalize lenfadenopati, genellikle altta yatan sistemik hastalığı gösterir. Malignite için risk faktörleri arasında 40 yaş üstü, erkek cinsiyet, beyaz ırk, lenf nodlarının supraklaviküler konumda olması ve ateş, gece



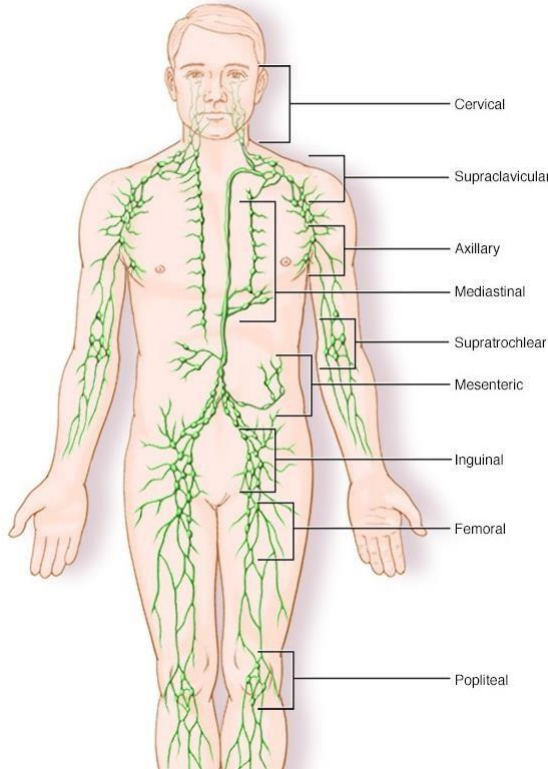
terlemeleri ve açıklanamayan kilo kaybı gibi sistemik semptomların varlığı yer alır. Yaklaşım, klinik prezentasyon, lenfadenopatinin konumu ve altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak kan testleri, görüntüleme ve biyopsiyi içerebilir. Biyopsi seçenekleri arasında ince iğne aspirasyonu, kalın iğne biyopsisi veya açık eksizyonel biyopsi bulunur. Lenfadenopati nedenleri ve ayırıcı tanısı detaylı olarak Tablo 1 1’de verilmiştir (58).

Tablo 1. Lenfadenopati nedenleri

	<b>Ağrılı</b>	<b>Ağrısız</b>
<b>Lokalize lenfadenopati</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deri enfeksiyonu</li> <li>• Farenjit</li> <li>• Oral/genital herpes</li> <li>• Kedi tırmığı hastalığı (tipik olarak servikal veya aksiller adenopati)</li> <li>• Lenfogradüloz venereum (buboes)</li> <li>• Şankroid</li> <li>• Kawasaki hastalığı (genellikle tek taraflı servikal lenfadenopati)</li> <li>• Mononükleoz (bilateral servikal lenfadenopati)</li> <li>• Kızamıkçık (özellikle postauriküler lenfadenopati)</li> <li>• Kabakulak</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tüberküloz</li> <li>• Sarkoidoz</li> <li>• Sistemik lupus eritematoz</li> <li>• Metastazlar</li> <li>• Rezidüel lenf nodları (bir enfeksiyonun iyileşmesinden sonra)</li> </ul>
<b>Generalize lenfadenopati (≥2 komşu olmayan lenf nodu grubu)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viral enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CMV</li> <li>○ HIV</li> <li>○ Kabakulak, kızamık, kızamıkçık</li> <li>○ Suçiçeği</li> </ul> </li> <li>• Bakteriyel enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Listeriyoz</li> <li>○ Bruselloz</li> <li>○ Frengi</li> </ul> </li> <li>• Paraziter enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sıtma</li> <li>○ Şistozomiyaz</li> <li>○ Viseral leishmaniasis</li> <li>○ Toksoplazmoz</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maligniteler <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malign lenfoma (Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma)</li> <li>○ Lösemi</li> </ul> </li> <li>• Otoimmün <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immün kompleks hastalıkları (ilaç veya alerji nedeniyle)</li> </ul> </li> <li>• Sjogren sendromu</li> <li>• Diğerleri <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lizozomal depo hastalığı: Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı, Fabry hastalığı</li> <li>○ Hipertiroidizm</li> <li>○ Amiloidoz</li> <li>○ Sarkoidoz</li> <li>○ Tüberküloz</li> </ul> </li> </ul>

### 2.7.5.5. Lenf nodları lokalizasyonları

Lenf nodları vücudun her yerinde bulunur ve gruplara ayrılır. Erişkinde yaklaşık 450 adet lenf nodu vardır. Aksiller, servikal ve inguinal lenf nodları gibi bazı lenf nodları büyüdüğünde (ve bazen büyümeden de) elle hissedilebilir. Lenf nodlarının çoğu, paraaortik lenf nodları ve trakeobronşiyal lenf nodları gibi vücuttaki diğer ana yapılara bitişik konumda bulunur. Lenfatik drenaj modelleri kişiden kişiye farklılık gösterir ve hatta aynı vücudun her iki tarafında asimetriktir. Kan-beyin bariyeri ile vücuttan ayrılan merkezi sinir sisteminde lenf nodları bulunmaz. Merkezi sinir sistemindeki meningeal lenfatik damarlardan gelen lenf, derin servikal lenf nodlarına drene olur. En sıklıkla büyüyen lenf nodları boyunda (boynun ön tarafında, yanlarında ve kulakların arkasına doğru uzanan şekilde boynun arkasında bir lenf nodu zinciri bulunur), çene altında, aksilla ve inguinal bölgede bulunmaktadır. Ayrıca toraks (mediastinal lenf nodları) ve karın bölgesinde (mezenterik lenf nodları), bazen röntgen veya BT taramalarında saptanan büyük lenf nodu grupları bulunur (61, 62).



Şekil 1. Lenf nodları lokalizasyonları (mayoclinic.org/lypmh-node-clusters)

### **2.7.5.6. Kalsifiye lenfadenopati**

Kalsifiye lenf nodları düzenli veya düzensiz, kaba kenarlı veya karnabahar görünümlü olmak gibi farklı konfigürasyonlara sahip olabilir. Boyutları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişir. Kalsifiye lenfadenopati tipik olarak lenf nodu hastalığının bir belirtisidir ve önceki granümatöz hastalık en yaygın etyolojilerdir. Bununla birlikte hem benign hem de malign süreçler, lenf nodu kalsifikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Benign nedenlerden bazıları histoplasmosis, tüberküloz, koksidiodomikoz ve aspergilloz gibi enfeksiyöz etyolojileri ve silikoz gibi diğer benign enflamatuvar etyolojiler gibi non-enfeksiyöz nedenleri içerir. Kalsifiye lenf nodları için ayırıcı tanıda tedavi edilmiş lenfoma, metastatik tiroid karsinomu, müsinöz adenokarsinom ve nadiren skuamöz hücreli karsinom da bulunmaktadır (63).

Lenf nodu kalsifikasyonları, çoğunlukla önceki granümatöz enfeksiyonlardan, özellikle tüberküloz ve histoplasmosisten kaynaklanır. Daha az yaygın diğer nedenler sarkoidoz, silikoz, amiloidoz ve lenfomaların tedavisine (radyasyon tedavisi veya kemoterapi) ikincil kalsifikasyonlardır. Ancak bazı hastalarda, kalsifikasyonları daha spesifik kılan özelliklere sahip lenf nodu kalsifikasyonları bulunabilir; kalsifikasyonlar, yumurta kabuğu kalsifikasyonları sergileyenler de dahil olmak üzere, çoklu zincirli lenf nodlarını içerebilir. Çoklu zincirleri etkileyen kalsifikasyonlar gözlemlendiğinde, sarkoidoz ve silikozis ayırıcı tanıları listesinin başında gelir. Görüntülemeyle ayırt etmek çok zor olabilir çünkü her iki hastalık da küçük nodüller, kümelenmiş kitleler ve amfizem alanları ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle, silikozlu hastaların çoğunun bu tür bir maruziyetle ilgili mesleki faaliyetlerde bulunduğu göz önüne alındığında, silika tozuna maruz kalmanın klinik geçişini araştırmak çok önemlidir (64).

## **2.8. MEDIİASTEN ANATOMİSİ**

Mediasten yukarıda boyun kökünden aşağıda diafragma kadar uzanır. Her iki yanda plevralar ile sınırlı olan mediasten hareketli bir bölgedir. Anteriyorda sternum, posteriorda torakal vertebralar ile komşudur. Esas olarak inferior ve superior olmak

üzere iki kısma ayrılmaktadır. İnférieur mediasten ise üç bölüme ( ön, arka ve orta) ayrılır (45).

Üst mediasteninin superior sınırını torasik çıkış, inferior sınırını transvers torasik plan, lateral sınırını plevralar, anterior sınırını manubrium sterni, posterior sınırını ise ilk dört torakal vertebra korpusu oluşturur. Üst mediastende trakea, timus, özefagus, arkus aorta, brakiosefalik trunkus, sol subklavyen ve sol ana karotid arter, brakiosefalik venler, vena kava superior, duktus torasikus, her iki taraftaki vagal ve frenik sinirler, kardiyak ve rekürrent laringeal sinir bulunur. Orta mediasteni perikardial kese şekillendirir. Kalp ve büyük damarların çıkışlarını, pulmoner trunkusu, pulmoner venleri ve vena kava superioru, frenik, vagal ve sempatik sinirleri içermektedir (72).

Anterior mediasteninin posterior sınırını perikard, lateral sınırını plevralar, anterior sınırını sternum ve sol 5, 6 ve 7. kostal kartilajlar oluşturmaktadır. Timus, parasternal lenf nodları ve internal torasik vasküler yapıları içerir. Anterior mediastende sinir dokusuna ait herhangi bir yapı bulunmamaktadır. Posterior mediasteninin anterior sınırını perikard, posterior sınırını 5-12. torakal vertebra korpusu, superior sınırını transvers torasik plan, inferior sınırını diafragmanın torasik yüzeyi, lateral sınırını ise plevralar oluşturmaktadır. İçerisinde torasik aort, özefagus, azigos ve hemiazigos veni, vagal sinir ve duktus torasikus bulunmaktadır (72).

## **2.9. MEDIĀSTĪNAL LENF NODU İSTASYONLARI**

Mediasten içerdđđi organlar, vasküler yapılar ve sinirler dışında lenfatik yapılar açısından da zengindir. Bazı mediastinal organların, bazı infradiafragmatik bölgelerin, boyundaki yapıların, meme ve göğüs duvarının lenfatik drenajı mediastinal lenf nodlarına olmaktadır. Mediastinal lokalize inflamatuvar hastalıklarda, uzak organlardan gelen metastazlarda ve primer lenfatik malignitelerde lenfadenopatiler gelişir. Özellikle akciğer ve özefagus kanserlerinde tanı konulması ve tedavinin planlanması açısından mediastinal lenf nodları önemli bir yer sahiptir (72).

Mediastinal lenf nodları lokalizasyonlarına göre 14 tane alt gruba ayrılır (72).

**İstasyon 1 (sol/ sağ): Alt servikal, supraklavikuler ve sternal lenf nodları**

- Üst sınır: Krikoid kartilajın alt sınırı
- Alt sınır: Torasik inlet
- Trakea 1R ve 1L olmak üzere trakea tarafından 2 bölüme ayrılır.

**İstasyon 2 (sol/ sağ): Üst paratrakeal lenf nodları**

- Üst sınır: Akciğer apeksi, torasik inlet
- Trakeanın sol lateral sınırı tarafından sağ ve sol olarak ayrılır.
- 2R' nin alt sınırını sol brakiosefalik ven ile trakeanın ayırımının alt kenarı oluşturur.
- 2L' nin alt sınırını aortik arkusun üst kenarı oluşturur.

**İstasyon 3A/ 3P: Pretrakeal ve retrotrakeal lenf nodları**

- Üst sınır: Torasik inlet
- Alt sınır: Karina
- 3A: Prevasküler alan; sağda superior vena cava, solda sol ana karotid arterin anteriorunda ve sternumun posteriorunda kalan alandır.
- 3P: Retrotrakeal alan

**İstasyon 4 (sağ/ sol): Alt paratrakeal lenf nodları**

- Sağ ve sol bölgenin ayrımı trakeanın sol lateral kenarına göre yapılır.
- 4R: Üst sınırını sol brakiosefalik ven ile trakeanın ayırımının alt kenarı, alt sınırını azigos venin alt kenarı oluşturur.
- 4L: Üst sınırını aortik arkusun üst kenarı, alt sınırını sol ana pulmoner arterin üst kenarı oluşturur.

**İstasyon 5: Subaortik lenf nodları (Aortopulmoner vpencere)**

- Ligamentum arteriosumun lateralinde kalan alandır.
- Üst sınırını aortik arkusun alt kenarı oluşturur.
- Alt sınırını sol ana pulmoner arterin üst kenarı oluşturur.

### **İstasyon 6: Paraaortik lenf nodları, asendan aorta ya da frenik bölge**

- Asendan aorta ve aortik arkusun anterior ve lateralinde kalan alandır.
- Üst sınırını aortik arkusun üst kenarından geçen çizgi oluşturur.
- Alt sınırını aortik arkusun alt kenarı oluşturur.

### **İstasyon 7: Subkarinal lenf nodları**

- Üst sınırını karina oluşturur.
- Alt sınırını solda alt lob bronşunun üst kenarı, sağda bronkus intermediusun alt kenarı oluşturur.

### **İstasyon 8 (sağ/ sol): Paraözefageal lenf nodları (karina altında kalan bölge)**

- Üst sınırını 7. İstasyon oluşturur.
- Alt sınırını diafragma oluşturur.

### **İstasyon 9 (sağ/ sol): Pulmoner ligaman lenf nodları**

- Pulmoner ligament içerisinde uzanan alandır.
- Üst sınırını inferior pulmoner ven oluşturur.
- Alt sınırını diafragma oluşturur.

### **İstasyon 10 (sağ/ sol): Hiler lenf nodları**

- Ana bronş ve hiler damarların köklerinin etrafında bulunan alandır.
- Üst sınırını sağda azigos venin alt kenarı, solda pulmoner arterin üst kenarı oluşturur.

### **İstasyon 11: İnterlobar lenf nodları**

- Lober bronşların orjinlerinin arasında kalan alandır.

### **İstasyon 12: Lobar lenf nodları**

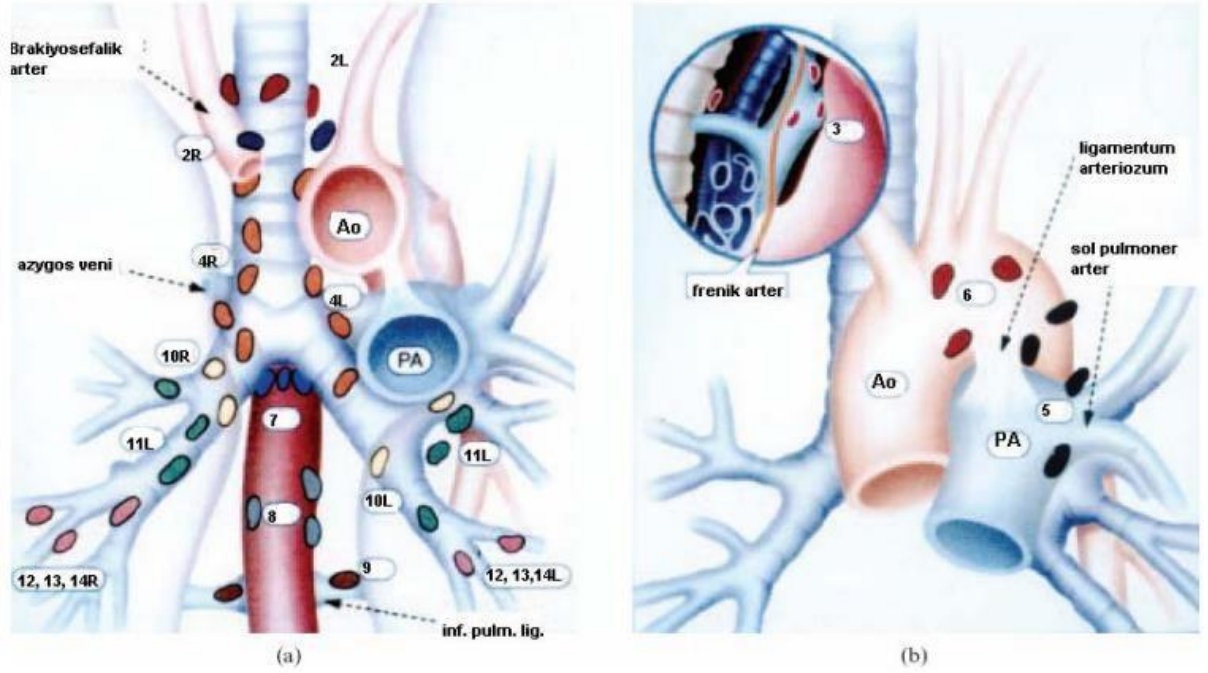
- Lober bronşların kenarında bulunan alandır.

### **İstasyon 13: Segmental lenf nodları**

- Segmental bronşların etrafında bulunan alandır.

### **İstasyon 14: Subsegmental lenf nodları**

- Subsegmental bronşların etrafında bulunan alandır.



Şekil 2. Amerikan Toraks Topluluğu'nun bölgesel istasyon şeması (72)

(a) Mediastinal lenf nodu istasyonlarını frontal projeksiyonda gösteriyor. Ao= arkus aorta, PA= Ana pulmoner arter. (b) Mediastinal lenf nodlarının sol anterior oblik projeksiyonu. İstasyonların açıklaması aşağıda verilmiştir

**X:** supraklavikuler nodlar, **1:** en yüksek mediastinal nodlar **2R:** sağ üst paratrakeal nodlar, **2L:** sol üst paratrakeal nodlar, **3:** prevasküler ve retrotrakeal nodlar, **4R:** sağ alt paratrakeal nodlar, **4L:** sol alt paratrakeal nodlar, **5:** aortapulmoner nodlar, **6:** anterior mediastinal nodlar, **7:** subkarinal nodlar düğümler, **8:** paraözefajial düğümler, **9:** supraklavikuler nodlar, **10R:** sağ trakeabronşial nodlar, **10L:** sol peribronşial nodlar, **11R:** sağ intrapulmoner nodlar, **11L:** sol intrapulmoner nodlar, **12R:** sağ lobar nodlar, **12L:** sol lobar nodlar, **13R:** sağ segmental nodlar, **13L:** Sol segmental nodlar, **14:** superior diyafragmatik nodları

## 2.10. MEDIASTİNAL LENFADENOPATİLER

Mediastinal lenfadenopatiler en sık orta mediastende ve visseral kompartmanda (özellikle aortapulmoner, subkarinal ve sağ alt paratrakeal bölgede) izlenmekle birlikte tüm bölümlerinde görülebilir. Lenf nodunun kapsülünde patolojik bir süreç varsa lenf nodunda boyut artışı izlenir (73).

Mediastinal lenfadenopatiler yumuşak doku dansitesinde olup genellikle yuvarlak şekillidirler. Çevresinde bulunan yapılarla arasında yağ planları bulunmalıdır. Lenfadenopatiler çoğunlukla grup halinde bulunurlar. Malign özellik kazanmaya başlamış bir lenf nodunun santralindeki yağ dansitesi kaybolmaya başlar. Santral

kesiminde nekrozu düşündürecek bir düşük atenüasyon görülmesi fungal enfeksiyonları, aktif tüberkülozu ya da maligniteleri akla getirmelidir (73).

Benign özellikteki bir lenf nodu kontrastlı BT' de minimal bir kontrast tutulumu gösterebilir fakat malign bir lenfadenopatide belirgin bir kontrastlanma beklenir. Hastada renal yetersizlik, iyotlu kontrast madde alerjisi, mediastinal lezyonun vasküler veya göğüs duvarı tutulumu şüphesi varsa, nörojenik tümörlerde "kum saati" tarzında bir intraspinal komponent varsa ve lezyon kistik ise MRG fayda sağlayabilmektedir (73).

### **2.10.1. Mediastinal Lenfadenopati Etyolojileri**

Mediastinal lenf nodları akciğerler, kalp, timus ve torasik özefagus dahil torasik iç organları drene eder. Bu nodlar fiziksel muayene ile doğrudan gösterilemediğinden, patolojileri dolaylı olarak değerlendirilmelidir. Supraklaviküler lenfadenopati sıklıkla mediastinal lenfadenopati ile ilişkilidir. Mediastinal lenfadenopatiler öksürük, hırıltılı solunum, disfaji, hemoptizi ile hava yolu erozyonu, atelektaziye ve superior vena kava sendromunu oluşturan büyük damarların tıkanmasına neden olabilir (59).

Mediastinal lenf nodu büyümesi, kendi başına veya diğer akciğer patolojileri ile birlikte çok çeşitli patolojilerden kaynaklanabilir. Kısa aks çapı 10 mm' yi geçmemelidir. Mediastinal lenfadenopati tabiri, "mediastinal lenf nodu büyümesi" ile birbirinin yerine kullanılsa da bunlar eşanlamlı terimler değildir ve bunun farkında olmak önemlidir. Büyümüş mediastinal lenf nodlarının hepsi değil ama pek çoğu patolojiktir ve bunun tersine normal boyutlardaki bazı mediastinal nodlarda lenfadenopati bulunabilir. Bazı durumlarda mediastinal lenf nodunun bizzat kendisi patoloji barındırmaz ve örneğin bir bakteriyel pnömoniye sekonder, reaktif olarak büyüyebilir. Bu durumda enfeksiyöz ajan nodu infiltre etmez. Ama bundan farklı olarak tüberkülozda mikobakteriler mediastinal lenf nodlarını da infiltre edebilir. Mediastinal lenfadenopati, Hodgkin lenfoma vakalarının %85' inden fazlasında görülürken buna kıyasla non-Hodgkin lenfoma vakalarının %45' inde bulunur. Dahası, Hodgkin lenfomada düzenli ve progresif bir büyüme paterni mevcuttur (65).



Mediastinal lenfadenopati nedenleri çok çeşitlidir ve aşağıdakileri içermektedir (65):

- Sarkoidoz
- Primer akciğer kanseri
- Diğer bölgelerden mediastene metastatik maligniteler
  - Yaygın
    - Özofagus kanseri
    - Meme kanseri
    - Tiroid kanseri
  - Daha az yaygın
    - Malign plevral mezotelyoma
    - Timik epitelyal tümör
- Mediastinal lenfoma
  - Birincil mediastinal büyük B hücreli lenfoma
- Kaposi sarkomu
- Bazı pulmoner lenfoid bozukluklar
  - Castleman hastalığı
  - Lenfomatoid granülomatöz
  - Anjiyoimmünoblastik lenfadenopati (AILD)
- Enfeksiyöz etiyoloji
  - Pulmoner enfeksiyon, ör. Pnömoni, akciğer tüberkülozu
  - Torasik histoplasmosis
- Mesleki akciğer hastalığı
  - Silikoz
  - Kömür işçisi pnömokonyozu
  - Kronik berilyum akciğer hastalığı
- İnterstisyel akciğer hastalığında mediastinal lenfadenopati
- Romatoid artrit pulmoner bulgusu (nadir)
- Skleroderma / CREST sendromu
- Konjestif kalp yetmezliği
- Torasik amiloidoz
- İlaçla ilişkili, ör. fenitoin, metotreksat

Yukarıda sayılan mediastinal lenfadenopati nedenlerinden bazıları mediastende kalsifiye lenfadenopatilere sebep olabilir. Yaygın nedenler arasında enfeksiyöz granümatöz hastalıklar (tüberküloz ve histoplasmosis), sarkoidoz, silikoz ve tedavi edilmiş lenfoma bulunur. Yaygın olmayan nedenler arasında ise Pneumocystis jiroveci pnömonisi, metastazlar [tiroid karsinomu (papiller ve medüller alt tipler), bazı müsinöz tümör metastazları (müsinöz over kistadenokarsinomu, müsinöz kolon adenokarsinomu), osteojenik sarkom, akciğer kanseri (yaygın değildir, metastatik bronşiyal karsinoid tümörlerde görülebilir)], amiloidoz, skleroderma ve Castleman hastalığı bulunmaktadır (66).

## **2.11. MEDIASTİNAL GRANÜLOMATÖZ HASTALIKLAR**

Granümatöz hastalıklar benign mediastinal lenfadenopatinin en sık karşılaşılan nedenidir. Dines ve arkadaşları mediastinal granülom bulunan hastaların %40 oranında asemptomatik olduklarını ortaya koymuştur. Granülomlar genel olarak nekroze, nekroze olmayan ya da yabancı cisim şeklinde sınıflandırılır. Görüntüleme tetkiklerinde solid lezyon şeklinde izlenirler. Kalsifikasyon görülme sıklığı yaklaşık %50' dir (74).

Lenf nodunun endojen ya da eksojen bir ajana karşı vermiş olduğu yanıt sonrası lenfadenopati meydana gelir. Bu ajanlar mikroorganizmalar, yabancı cisimler, immün sistem bozuklukları ve malignitelerdir (74, 75).

### **2.11.1. Tüberküloz**

#### **2.11.1.1. Tüberküloz etkeni ve patofizyolojisi**

Tüberküloz Mycobacterium tuberculosis basilinin neden olduğu enfeksiyöz hastalıktır (62). Mikobakteriler aside dirençli basiller olarak sınıflandırılır (63).

Tüberküloz enfeksiyonunun nasıl sonuçlanacağı konak savunma sisteminin gücüne bağlıdır (69). Enfekte olan hastanın bağışıklık sistemi normal ise basillerin çevresinde granülom meydana gelecektir (70). Hastanın bağışıklık sistemi sağlam ise fibrozis ve akabinde kalsifikasyonlar gelişir. İmmun sistemi baskılanmış bireylerde ise primer ilerleyici tüberküloz gelişir (71, 72).

### 2.11.1.2. Klinik tanı

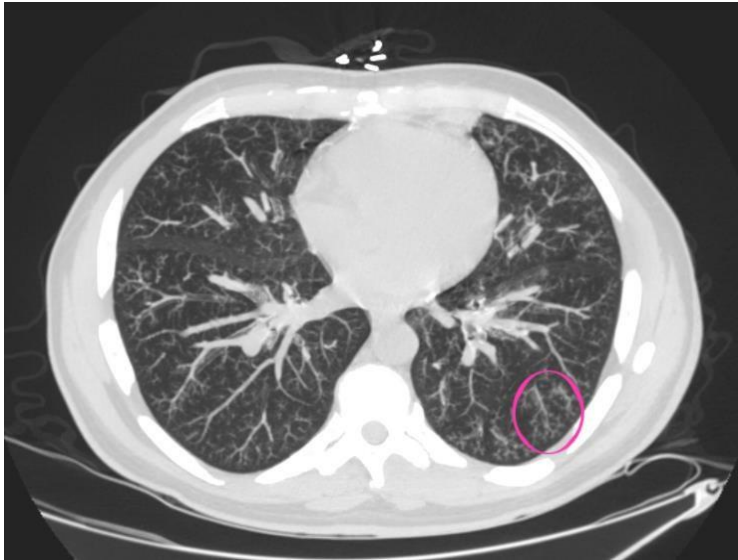
Latent tüberküloz evresinde hastalar asemptomatik olup bulaştırıcı değildirler. Ancak, basiller ömür boyu canlılıklarını korurlar, immun sistem baskılandığında aktif hastalığa yol açarlar (76).

Primer akciğer tüberkülozu subklinik de olsa, basillerin akciğer lenfatiklerine yayılması ile mediastinal LAP görülebilir (66).

### 2.11.1.3. Radyolojik tanı

Radyolojik değerlendirme tüberküloz hastalarının hem takibi hem de komplikasyonların izlenmesi açısından oldukça önemlidir. Pulmoner tüberküloz değerlendirilmesinde ilk görüntüleme yöntemi akciğer radyografisidir. Ancak gözden kaçabilecek lezyonları saptamak veya komplikasyonları görüntüleyebilmek amacıyla BT genellikle gerekmektedir (78).

Toraks BT tüberkülozun etkili tanısı ve tedavisini yönetmek açısından önemli bulgular sağlamaktadır. Toraks BT’ de konsolidasyon veya kavitasyon aktif tüberküloz bulgularıdır. Bunun dışında tomurcuklanmış ağaç bulgusu da aktif hastalığın en önemli radyolojik bulgularındandır (resim 3) (81).



Resim 3. Toraks BT’ de tomurcuklanmış ağaç imajları (96)



Resim 4. Tüberkülozda kaba kalsifikasyon içeren bilateral mediastinal lenf nodları (97)

## **2.11.2. Sarkoidoz**

### **2.11.2.1. Tanım ve epidemiyoloji**

Sarkoidoz, etyolojisi net bilinmeyen ve kazeifikasyon göstermeyen granümatöz inflamasyonlar ile seyreden multisistemik bir hastalıktır (94). En sık akciğer, cilt ve göz tutulumu görülse de bir çok organ ve sistemi tutabilmektedir (95, 96).

### **2.11.2.2. Pulmoner sarkoidoz**

Sarkoidozda en sık tutulan organlar akciğerler ve mediastinal lenf nodlarıdır (70).

### **2.11.2.3. Tanı**

Sarkoidoz tanısı koymak için multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Tanı konabilmesi için 3 kriter kullanılmaktadır. Bunlar klinik ve radyolojik uyumluluk, histopatolojik olarak saptanmış non-kazeifiye granülom varlığı ve benzer bulguları olan başka hastalıkların ekartasyonudur (69, 70).

Görüntüleme olarak posteroanterior akciğer grafisi ve bazı durumlarda da yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) gerekir (69).

Histopatolojik tanı için tutulan organların en az birinden biyopsi alıp non-kazeifiye granülom varlığını göstermek yeterlidir (71).

#### **2.11.2.4. Radyolojik Değerlendirme**

Sarkoidoz tanısı konmuş hastaların yaklaşık %90'ında pulmoner tutulum görülmektedir (72). Hastaların çekilen akciğer radyografilerinde bilateral hiler lenfadenopati görülmesi tipiktir (73).

#### **2.11.2.5. Bilgisayarlı Tomografi**

Tipik lenfadenopati paternleri : Sarkoidozda en sık görülen LAP paterni bilateral, düzgün sınırlı ve simetrik olup ağırlıklı olarak hiler ve sağ paratrakeal yerleşimlidir (79, 80). Hastaların yaklaşık yarısında subkarinal, sol paratrakeal, aortopulmoner pencere ve prevasküler bölgede LAP izlenmektedir (81).

Spesifik bir semptomu ya da bulgusu bulunmayan olgularda bilateral hiler lenfadenopatinin en olası nedeni sarkoidozdur (82).

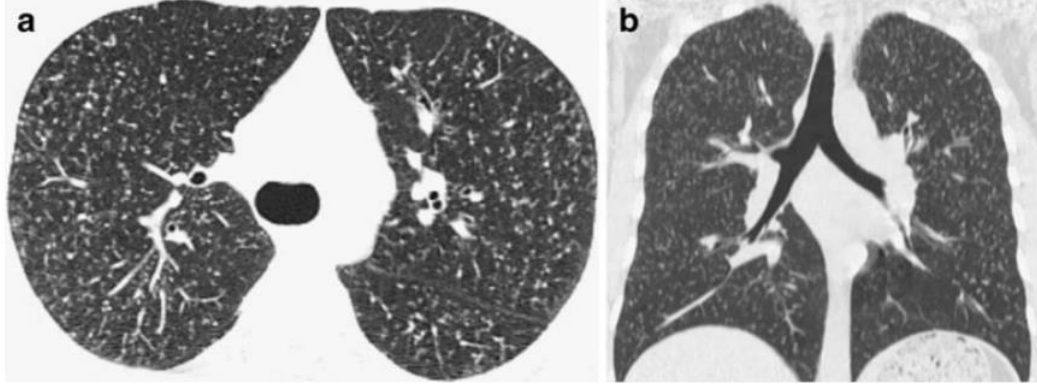
#### **2.11.3. Silikozis**

Silisyum dioksit molekülleri tarafından oluşan silika, yaygın bulunan, kolay ulaşılabilen, ucuz bir mineraldir. Bu moleküller fibrinojenik özellik gösterip özellikle akciğerlerde geri dönüşümsüz fibrozise yol açabilmektedir (86-88).

Solunan havadaki silika partiküllerinin konsantrasyonu silikozis gelişimindeki en önemli etkidir (89). Silikozis, akciğer üst loblarda fibrozise neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (90). Hiler lenf nodu tutulumu çoğu hastada bulunmaktadır (91).

YRBT'de en sık saptanan bulgular 1 cm' den küçük nodüllerdir (resim 5) (92, 107). Bu nodüller birleşme gösterip masif fibrozise kadar ilerleyebilir. En sık izlenen radyolojik bulgulardan bir tanesi ise düzensiz kenarlı dallanmalar gösteren sentrilobüler dansitelerdir (93, 94).

Mediastinal lenfadenopati, özellikle yumurta kabuğu tarzında periferik kalsifikasyon gösteren kalsifiye lenfadenopati, plevral kalsifikasyon ve kalınlaşmalar silikoziste izlenebilecek diğer radyolojik bulgulardır (95-106).



Resim 5. Akciğer parankimindeki çok sayıda milimetrik çaplı nodülün aksiyal ve koronal BT imajlarında görünümü (107).

#### 2.11.4. Diğer sebepler

Mediastinal bölgede granüloamatöz nedenli lenfadenopati yapan diğer nedenler sistemik skleroz, kardiyak yetmezlik ve amiloidozdur (108).

### 2.12. MEDIASTİNAL KALSİFİYE LENFADENOPATİ YAPAN MALİGN HASTALIKLAR

Mediastinal lenfoma, lenfomalar içerisinde görece olarak sık izlenir. Sekonder olarak görülebileceği gibi primer olarak mediastinal kökenli de olabilir. Lenfomaların yaklaşık %10' u primerdir, bunların da büyük kısmını Hodgkin lenfoma oluşturur. En fazla anterior mediasten ve paratrakeal lenf nodları etkilenir. İzole hiler tutulum nadirdir. Lenf nodlarında kalsifikasyon tedavi edilmiş lenfoma olgularında izlenir. Kalsifikasyonların morfolojisi değişkendir, düzensiz ve diffüz tarzda olabileceği gibi yumurta kabuğu şeklinde olabilir (109).

Tiroid papiller karsinomu genellikle bölgesel lenf nodu tutulumu ile gitse de mikrokalsifikasyonlar içeren mediastinal metastaz da yapabilir (110).

Ayrıca müsinöz over kistadenokarsinomu, osteojenik sarkom ve bronşial karsinoid tümörler de mediastinal bölgede kalsifikasyon içeren lenf nodu metastazı yapabilirler (110).

## **2.13. MEME KANSERİ**

### **2.13.1. Epidemiyoloji**

Özellikle son yıllarda meme kanseri dünya çapında epidemiyolojik bir problem haline gelmiştir. Kadınlarda görülen en sık kanserdir; Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle büyük bir toplum sağlığı sorunudur. En fazla mortalite oranı İngiltere'den verilmekte olup 27.7/100000'dir (111). Meme kanseri gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir (112). Dünya genelinde her yıl yaklaşık 500000 kadının meme kanseri nedeniyle yaşamlarını kaybettiği tahmin edilmektedir (113). Mammografinin tarama nedeniyle kullanıma girmesinden sonra meme kanseri tespit hızında artış izlenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde insidans yılda yaklaşık %1 oranında artış göstermiştir (111).

Ülkemizde ise her yıl 10.000'den fazla kadın meme kanserine yakalanmakta ve yılda yaklaşık 4.500 kadın bu nedenle hayatını kaybetmektedir (114).

### **2.13.2. Risk Faktörleri**

#### **2.13.2.1. Cinsiyet**

Kadın olmak tek başına risk faktörüdür. Bunun sebebi meme dokusunun kadınlarda daha fazla olması ve östrojen baskısı ile meme kanseri arasında ilişki bulunmasıdır (115).

#### **2.13.2.2. Aile Öyküsü**

Ailede bir veya birden fazla birinci veya ikinci derece akrabalarında meme kanseri tespit edilmesi kalıtsal meme/over kanseri sendromu olarak adlandırılır. Kız kardeşte, anne veya kızında meme kanseri bulunan kadınların meme kanserine yakalanma riski yaklaşık 2,5-3 kat artmaktadır (115).

#### **2.13.2.3. Genetik ve Kalıtsal Nedenler**

BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcılarının meme ve over kanseri gelişimi açısından risk altında oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir (116, 117). Bu genin ailevi meme ve over kanseri gelişiminde etkili olduğu kabul edilmektedir (118).

#### **2.13.2.4. Kalıtsal Sendromlar**

Hereditör Meme- Over Kanseri Sendromlu kişilerin BRCA 1 geninde mutasyon bulunduğu kabul edilir ve ortalama 70 yıllık yaşam boyunca meme kanseri gelişme riski yaklaşık % 56- 85' tir (104).

BRCA 2 geninde mutasyon olması durumunda meme kanseri premenopozal dönemde erken yaşta ortaya çıkmakta ve genellikle bilateral başlangıç gösterir (108). Li-Fraumeni Sendromu premenopozal meme kanseri, sarkom, beyin tümörleri, lösemi/lenfoma ve adrenokortikal birlikteliğiyle karakterizedir (109). Cowden Sendromu, otozomal dominant nadir bir sendrom olup, multipl mukokütanöz hematom, tiroid tümörü ve memede fibrokistik değişiklikler bir arada görülür. Bu sendroma sahip kadınların yaklaşık yarısında meme kanseri gelişmesi nedeniyle sıkı takip, hatta profilaktik bilateral mastektomi önerilmektedir (110). Meme kanseri ayrıca Muir sendromu ve ataxia-telenjektazi gibi ailesel sendromların bir parçası olarak da görülebilir (111).

#### **2.13.2.5. Menarş Yaşı ve Menopoz**

Meme kanseri riskini artıran nedenlerin çoğu kadınların yaşamındaki jinekolojik ve endokrinolojik olaylarla bağlantılıdır. Menarş yaşı meme kanseri gelişme riskini etkileyen bir faktördür. Erken menarş ve geç menopoz bu sayının artışı anlamına gelmekte ve yaklaşık olarak riski %30- 50 oranında artırmaktadır. Buna karşın geç menarş ve erken menopoz da bu riski aynı oranda azaltmaktadır (119-123).

#### **2.13.2.6. Hamilelik – Laktasyon – Düşükler**

İlk olarak Mac Mahan hamileliğin ve ilk hamilelik yaşının meme kanseri gelişme riski ile ilişkili olduğuna dikkat çekmiş ve hiç doğum yapmamış kadınlarda kanser riskinin doğum yapmış kadınlara göre 1.4 kat fazla olduğunu belirtmiştir. Doğum sayısındaki artışın meme kanseri riskinde hafif bir azalmaya neden olduğu bildirilmiş, her iki doğumda bir riskin %15 azaldığı öne sürülmüştür (113).

Ayrıca 4-12 ay arası emziren kadınlarda riskin %11, iki sene veya daha fazla emzirenlerde ise %25 oranında azaldığı gösterilmiştir (114). Emzirmenin meme kanseri riskini azalttığı bilinmektedir (115). Emzirmeyen kadınlarda meme kanseri riskinin yüksek olduğu da bilinmektedir (116).



### **2.13.2.7. Oral Kontraseptifler**

Oral kontraseptif kullanımının kadınlarda meme kanseri riskini artırdığına dair kesin bir kanıt yoktur (124-128).

### **2.13.2.8. Hormon Replasman Tedavisi**

Hormonların özellikle de östrojenlerin meme dokusunu uzun süre etkilemesinin meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Erken menarş, geç menapoz, doğum yapmama ya da ilk doğumu 30 yaşından sonra yapma östrojenlerin meme dokusunu etkileme sürecini uzatır. Bu nedenle geç menarş, 30 yaş öncesi doğum, emzirme ve erken menopozun meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (129).

### **2.13.2.9. Beslenme**

Dünya üzerinde meme kanseri görülme sıklığının ülkeden ülkeye değişmesi ve göç eden insanlarda artan meme kanseri sıklığının sadece genetik nedenlerle açıklanamaması, dikkatlerin çevresel etkenler ve özellikle beslenme üzerine toplanmasına neden olmuştur (Liften zengin gıdanın biliyer sistemden barsağa dökülen östrojenlerin reabsorbsiyonunu inhibe ederek meme kanseri oluşumuna karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği ileri sürülmüştür. Hayvan çalışmalarında da liften zengin besinlerin meme tümörü sıklığını azalttığı gösterilmiştir (117).

### **2.13.2.10. Vitaminler**

A vitamininin içinde bulunduğu karotenoidler antioksidan özelliklere sahip olduklarında DNA hasarına yol açan reaktif oksijen radikallerine karşı hücrel savunmayı artırabilirler (130). A vitamininin meme kanseri oluşumu konusundaki koruyucu etkisinin değerlendirildiği bir meta analizde A vitamininin anlamlı bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (120). Yine antioksidan etkiye sahip olan E vitamini ile yapılan çalışmalarda meme kanseri konusunda koruyucu bir etki gözlenmemiştir (131). Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan bir çalışmada uzun süre C vitamini alanların 14 yıllık takibi sonucunda risk azalması gözlenmemiştir (132, 133).

### **2.13.2.11. Alkol Alımı**

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda alkol alımının kadınlarda meme kanseri gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir. Bu risk artışı miktara bağlıdır. Erken yaşta alkole başlamak önemli bir risk faktörü olabilir. Premenopozal kadınlarda alkol alımı total

östrojen düzeylerinin ve östrojen biyoyararlanımının artışına yol açar. Alkol alımı ve postmenopozal obezite birlikteliği plazma östrojen düzeylerinde değişikliğe yol açarak meme kanseri gelişme riskine katkıda bulunabilir. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, alkol alımına bağlı meme kanseri gelişme riski artışının folat alımı ile azaltılabileceğini göstermiştir (134).

#### **2.13.2.12. Radyasyona Maruz Kalma**

İyonize radyasyon maruziyeti meme kanseri için bilinen bir risk faktörüdür. Atom bombasına maruz kalanlarda ve doğum sonrası mastit, akne, hirsutizm gibi nedenlerle radyoterapi alanlarda düşük veya orta derece radyasyon dozlarından sonra meme kanseri gelişme riskinde artış gözlenmiştir (134).

#### **2.13.2.13. Sigara**

Sigara dumanında meme kanseri ile ilişkili yirmiden çok etken madde olduğu bilinmektedir. Mevcut araştırmalar, aktif sigara içmenin premenopozal ve postmenopozal meme kanseri riskini arttırdığı, pasif sigara içiminin de premenopozal meme kanseri riskini arttırdığını göstermektedir. Risk artışı, genetik yatkınlığı olan kadınlarda daha fazladır (134).

### **2.13.3. Memenin Benign Lezyonları**

#### **2.13.3.1. Fibrokistik Hastalık**

Meme kistleri 35- 50 yaş aralığındaki kadınlarda en sık karşılaşılan benign meme lezyonlarıdır. Fibröz bağ dokuda aşırı proliferasyon, lobüllerde ve duktus epitelinde hiperplazi izlenir. Kistler radyolojik olarak yuvarlak, düzgün, keskin konturlu ve ovoid şekillidir. Multiloküle kistler ise lobüle konturludur. Basit kistler sonografik olarak tamamen anekoik, internal eko veya septa içermeyen, ince duvarlı lezyonlardır. Kist içerisinde ekojenik partiküllerin bulunması kanamaya ve enfeksiyöz duruma bağlı olabilir, kist duvarında bulunan solid komponentler ise intrakistik papillom ve papiller karsinomu düşündürmelidir (135-138).

#### **2.13.3.2. Fibroadenom**

Memenin en sık görülen benign solid lezyonudur. En sık 20-30 yaşları arasında karşılaşılır. Hormonal farklılıklara duyarlıdır, gebelik döneminde genellikle büyürler. Mamografide fibroadenomlar oval, yuvarlak veya lobüle şekilli, keskin sınırlı

dansiteler şeklinde izlenirler. Kalsifikasyonları genellikle kaba veya patlamış mısır şeklindedir. Genellikle homojendirler, kalsifikasyonu ve hiyalin matriksi fazla ise posterior akustik gölgelenme oluşacağı için maligniteyi dışlamak zorlaşır (138).

#### **2.13.3.3. İntraduktal Papillom**

Genellikle areolaya yakın laktiferöz duktuslar içerisinde ve subareolar bölgede görülürler. Duktal epitelin hiperplastik proliferasyonudur. En sık geç reproduktif ve postmenapozal dönemde karşılaşılr. Seröz veya kanlı meme başı akıntısının en sık karşılaşılan nedenidir (139-141).

#### **2.13.3.4. Fibroadenolipom (Hamartom)**

Çoğunlukla orta yaş kadınlarda görülen yavaş büyüyen mobil lezyonlardır. Lipomatöz doku içerisindeki fibröz ve adenomatöz doku proliferasyonları şeklinde görülürler. Mamografide fibröz ve yağ dokunun birbirinden ayırt edilmesi sonucu görüntüsü patognomoniktir. Genellikle düzgün konturlu olup içeriğine bağlı olarak sonografide heteroejn eko paternde görülür (138).

#### **2.13.3.5. Sklerozan Adenozis**

Terminal duktalobüler ünite içerisindeki epitelyal-myoepitelyal komponentlerin ve bağ dokusunun proliferasyonu sonucu gelişir. Mikrokalsifikasyon içeren parankimal distorsiyon veya kötü sınırlı kitle şeklinde izlenip malign lezyonların ayırıcı tanısına girer (138).

#### **2.13.3.6. Radyal Skar**

Sklerozan adenozisin bir varyantıdır. Çapı 1 cm' den büyük olduğunda kompleks sklerozan lezyon olarak adlandırılır. Mamografide tipik olarak ayrı bir kitle oluşturmayan santral radyolüsen alan, parankimal distorsiyon veya asimetrik dansite şeklinde izlenirler. Spiküle malign lezyonlardan farkı santral radyolüsen alana sahip olmasıdır (138).

#### **2.13.3.7. Yağ Nekrozu**

Genellikle geçirilmiş meme operasyonları sonrası veya travmaya sekonder olarak gelişir. Mamografide düzgün konturlu yağ kistinden düzensiz konturlu kitleye kadar farklı şekillerde izlenebilirler. Meme başında retraksiyona yol açarak meme kanserini taklit edebilir (141).

### **2.13.3.8. Mastit ve Abse**

Akut mastit genellikle laktasyonda görülür. Mamografide parankimde yaygın bir dansite artışı ve ciltte kalınlaşma izlenir. Abse ise mamografide düzensiz konturlu kitle ve çevresinde distorsiyon görülür. Ultrasonografide ise solid- kistik komponentler izlenir ve posterior akustik gölgelenme oluşur (141).

Granülomatöz mastit sebebi bilinmeyen, memenin nadir görülen inflamatuvar bir hastalığıdır. Genellikle genç kadınlarda ve hamilelik sonrası karşılaşılr. Klinik ve radyolojik olarak meme kanserini taklit eder (141).

### **2.13.4. Memenin Malign Lezyonları- Karsinoma İn Situ**

#### **2.13.4.1. Duktal Karsinoma İn Situ**

Duktal karsinoma in situ (DKİS), diğer adıyla intraduktal karsinom, bazal membrana invazyon göstermeyen, meme duktusuna sınırlı malign hücre proliferasyonudur. Farklı biyolojik ve patolojik davranış özellikleri içeren lezyonlardan oluşur (135). Mamografi değerlendirmelerinde meme kanserlerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır (136). DKİS İnvaziv meme kanserinin prekürsör lezyonudur. Lezyonların yaklaşık % 40-45' inin invaziv kansere progrese olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden DKİS'in erken tanısı invaziv tümöre progresyonu ve dolayısıyla mortalite oranlarını azaltır. Tedavisinde cerrahi rezeksiyon uygulanmaktadır (137).

Mammografi incelemelerinde mikrokalsifikasyon şeklinde ortaya çıkar. Mammografinin tarama amaçlı kullanılmasıyla birlikte DKİS tanı sıklığı artmıştır. Saptanan malign lezyonların yaklaşık %30 kadarını in situ lezyonlar oluşturur (135).

DKİS sıklıkla 40-60 yaş arasında görülmektedir. Sıklıkla asemptomatik olup bazı olgularda ele gelen kitle ya da meme başı akıntısı oluşturabilmektedir. Ele gelen kitle lezyon çevresinde oluşan periduktal inflamasyon nedeniyle oluşmaktadır (136).

DKİS bazı olgularda Paget hastalığı şeklinde prezente olabilmektedir. Bu durumda intraduktal veya invaziv duktal kanser meme başında cilt dokusuna ulaşır kaşıntı, eritem, ülserasyon gibi semptomlara yol açmaktadır (136).

DKİS mikroskopik yapısına göre komedo ve non-komedo olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Komedo DKİS en malign formu olup ağırlıklı olarak solid komponent

ve belirgin nekrozdan oluşur. İnvaziv maligniteler gibi davranıp anjiyogenezi indükler (138). DKİS derecelendirme sisteminde lezyonun cerrahi sınıra olan uzaklığı, patolojik özellikleri ve hastanın yaşı olmak üzere 4 ana parametre kullanılır. Bu sayede hastalar lokal rekürrens riski açısından risk gruplarına ayrılır (135).

DKİS farklı meme lobüllerinde mutlipl tutulum yapabilir. Multisentrisite tümör boyutu ile orantılıdır. Belirgin bir DKİS lezyonunda mikroinvazyon izlenebilmektedir. Bu durum lezyonların hem derecesine hem de yaygınlığına bağlıdır. Ayrıca invaziv duktal karsinom ile birlikte de görülebilmektedir (135).

Mikrokalsifikasyonlar hücre nekrozu sonucu oluşan distrofik kalsifikasyonlardır. DKİS “y” şeklinde duktus boyunca uzanıp ince lineer şekilde dallanan mikrokalsifikasyonlar yapabilir ancak, mamografide saptanan her mikrokalsifikasyonu DKİS olarak yorumlamak doğru değildir (139).

Bazı DKİS olgularında küme şeklinde nodüller, yapısal distorsiyon ya da asimetrik opasite gibi başka mamografik bulgular izlenebilir. Radyolojik bulgular DKİS subtipine göre değişkenlik gösterir. Nekroz içermeyen lezyonlarda mamografide bulgu görülmeyebilir (139). Solid lezyon gelişmiş ise USG ile saptanabilir, yüksek frekanslı prob ile bazı olgularda mikrokalsifikasyonlar görüntülenebilir (140).

DKİS’da MRG’nin sensitivitesi %40-100 arasında değişkenlik gösterir. Ancak mamografide şüpheli kalsifikasyon varlığında rutin olarak önerilmez, bu durumda öncelikle biyopsi yapılmalıdır. DKİS lezyonları dinamik kontrastlı MRG’de genellikle kitlesel olmayan kontrastlanma şeklinde bulgu verir. Uygun teknikle yapılan bir MRG incelemede DKİS boyut ve uzanımları daha net değerlendirilir (141).

Kuhl ve arkadaşları DKİS saptamada mamografinin sensitivitesini %56, MRG’ nin ise %92 olarak göstermiştir. Ayrıca MRG sensitivitesinin yüksek dereceli DKİS lezyonlarında daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (142).

#### **2.13.4.2. Lobüler Karsinoma İn Situ**

Lobüler karsinoma in situ (LKİS), DKİS lezyonlarının aksine yüksek riskli olarak değerlendirilir. Genellikle premenopozal dönemde ve insidental olarak saptanırlar. Yaklaşık %80 multisentrisite ve %30-40 oranında bilateralite görülmektedir.

Mamografide genellikle bulgu vermezler. Bazı olgularda lobüler kalsifikasyon odakları izlenebilir. İnvaziv karsinoma dönüşme oranı %25-35' tir (143).

LKİS olgularında gelişen invaziv kanserlerin lobüler kökenli olma riski 3 kat fazla olsa da çoğu yine de invaziv duktal karsinomdur (143). Bu olgular tanı sonrasında yakın takip ve yıllık izlem gerektirir. Aile öyküsü mevcut ise takipleri meme MRG ile yapılmalıdır (135).

### **2.13.5. Memenin Malign Lezyonları – İnvaziv Kanserler**

#### **2.13.5.1. İnvaziv Duktal Karsinom**

Terminal duktal lobüler üniteden köken alan, memenin malign invaziv epitelyal tümörüdür. En sık izlenen invaziv meme karsinomu alt grubu olup tüm meme kanseri olgularının yaklaşık %60-80'inini oluşturur. Büyük çoğunluğu makroskopik olarak irregüler konturlu nodüler lezyon ya da spiküle konturlu kitle lezyonu olarak izlenir (144).

Mamografide sıklıkla spiküle veya nodüler büyüme paternine sahip düzensiz sınırlı kitleler şeklinde bulgu verirler. En sık yüksek dansiteli spiküler, düzensiz sınırlı kitle şeklinde izlenir, mikrokalsifikasyonlar yaklaşık %30 olguda görülür. Yapısal distorsiyon ve meme dokusunda asimetri eşlik edebilir. Cilt kalınlaşması, ciltte veya meme başında çekinti ya da aksiller lenfadenopati gibi sekonder bulgular da görülebilir. USG'de çevresinde desmoplastik reaksiyona bağlı hiperekojen halo izlenebilir. Hipoekoik ve heterojen içyapıda görülebilirler. Göğüs duvarına dik yani vertikal yerleşim gösterirler. Klinik bakı bulgularına paralel olarak USG probu altında hareketli ve elastik olmayan lezyonlardır (145).

Diffüz büyüme paterni gösteren duktal karsinomların görüntüleme yöntemleri ile saptanması güçtür ve mamografik olarak mikrokalsifikasyonun eşlik etme olasılığı düşüktür. Bu zeminde lokalize kitle lezyonu oluşmadığı sürece MM ya da USG ile malignite varlığı saptanamaz ve bu olguların tanısında MRG inceleme önem taşır (146).

MRG ile invaziv duktal karsinomlar sıklıkla spiküle ya da düzensiz konturlu, fokal kontrast tutan kitle olarak izlenirler. Ancak özellikle küçük lezyonlarda yanıtıcı olarak daha düzgün sınır izlenimi alınabilmektedir. Nadiren lobüle veya oval

şekildedirler. Heterojen içyapı ve postkontrast periferik halkasal kontrastlanma sık görülmekte olup, bu özellikler malignite lehinedir. Kinetik değerlendirmede erken dönemde yoğun kontrastlanma ve geç dönemde hızlı yıkanma özelliği veya plato dikkati çeker (144).

### **2.13.5.2. İnvaziv Lobüler Karsinom**

İkinci en sık görülen invaziv kanser tipidir, tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %5-15'ini oluşturur. Olguların yaklaşık %25'inde tümör meme dokusunu diffüz olarak infiltre edip çok az desmoplazi oluşturduğu için mikroskopik olarak ayırt etmek zor olabilir (147).

İnvaziv lobüler karsinomun klinik ve mamografik tanısı duktal tip karsinoma göre daha güçtür. Bu da hastalığın büyüme paterninden kaynaklanır. İnvaziv lobüler karsinomda olguların yaklaşık üçte birinde kitlesel formda lezyon saptanabilmektedir, düzensiz sınırlı ya da konturları örtülen kitle olarak karşımıza çıkabilir. Ancak, bu histolojik tipteki pek çok lezyon sıklıkla yaygın infiltratif büyüme paterni nedeniyle mamografide silik bulgular gösterir. Bazen tek bulgu olarak yapısal distorsiyon izlenebilir. Dansitesi meme dokusuna eş veya daha düşük olduğundan mamografide kolaylıkla gözden kaçabilir (148). Mamografinin duyarlılığı Munot'un sonuçlarında ise %50 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle USG ve MRG lezyonların saptanmasında önemli katkı sağlar (149).

İnvaziv lobüler karsinomda mikrokalsifikasyon çok beklenmez. Saptanan kalsifikasyonlar sıklıkla eşlik eden lezyonlara aittir. Bazı olgularda meme karsinomunun indirekt bulguları görülebilir. MM ve USG bu lezyonun boyutlarını genellikle olduğundan daha küçük olarak değerlendirmektedir. Hastalığın bilateral ve multisentrik olma olasılığı da yüksek olup, %6-8 arasında bildirilmektedir. Tanı anında sık saptanan lenf bezi tutulumu da kötü prognozun göstergesidir. USG, MM'de gizli kalan lezyonları açığa çıkarabilmektedir. Olguların %60'ı USG'de tipik olarak hipoekoik, heterojen iç yapıda, düzensiz sınırlı, posterior akustik gölgelenme gösteren lezyonlardır. Hiperekoik iç yapı görülme oranı invaziv duktal karsinomdan fazladır (145).

İnvaziv lobüler karsinom için duyarlılığı en yüksek olan görüntüleme yöntemi MRG'dir (%88-93). MRG'de şekilsiz, ışınsal sınırlı lezyonlar olarak görülebilir.

Kitlesel olmayan kontrastlanma ile ortaya çıkma oranları daha yüksektir. Kitlesel olmayan kontrastlanma bölgesel, duktal, lineer veya diffüz olabilir. Yine halkasal kontrastlanma ve çevresel ödem de daha seyrek. T2 ağırlıklı serilerde glandüler doku ile izointens veya hipointenstir. Dinamik inceleme sonrası yapılan kinetik incelemede pik intensitenin invaziv duktal karsinoma göre daha geç olduğu ve hızlı yıkınma bulgusunun daha seyrek görüldüğü dikkati çekmektedir (150).

### **2.13.5.3. Tübüler Karsinom**

Tüm invaziv meme karsinomlarının %0,8-2,3'ünü oluşturur. Tümör dokusunun %75'ini tübüler yapıların oluşturduğu invaziv duktal karsinomdur. Prognoz oldukça iyidir. Genellikle yavaş büyür ve metastazları diğer invaziv kanser formlarından daha az sıklıktadır. Uzun spikülasyonlar ve mikrokalsifikasyonlar içeren küçük tümörlerdir (151).

Genelde iyi diferansiye ve iyi prognozlu olan bu lezyonlar mamografik taramada 1 cm altında saptanan, küçük düzensiz sınırlı, konturunda ışınsal uzanımlar gösteren, nadiren de yuvarlak veya oval görülebilen kitlelerdir. Yapısal bozulma, asimetrik dansite ve mikrokalsifikasyon ile de karşımıza çıkabilirler (151).

Lezyonlar USG' de genellikle güçlkle belirlenen küçük hipoekoik lezyonlardır. Işınsal uzanımları olan spiküle kontur ve posterior akustik gölgelenme gösterirler. Lezyonlar diğer yöntemlerde de olduğu gibi, MRG'de uzun ışınsal uzanımlar şeklinde izlenirler. Genellikle küçük, heterojen içyapıda, yavaş kontrastlanan tip 1 eğrisi gösteren lezyonlardır. Geç kontrastlanması ile saptanmaları güçlkle yaratabilir. Radyolojik görünümünün radyal skara benzemesi yanında, özellikle postmenapozal kadınlarda radyal skar zemininde tübüler karsinom birlikteliği de görülebilmektedir. Radyal skar bu nedenle cerrahi eksizyon gerektirir (152).

### **2.13.5.4. Medüller Karsinom**

Medüller karsinom memenin ender, iyi prognozu ile klinik yönden önem kazanan bir türüdür. Serilerde görülme oranı %5'in altında bildirilmektedir. Ortalama görülme yaşı 50 olup 20-70 yaşları arasında ortaya çıkabilir. Otuz beş yaşından genç kadınlarda görülen meme tümörlerinin %11'i medüller kanserdir. Bilateral olma oranı %3-18 olarak bildirilmektedir (152).



Medüller karsinomlar MM’de yuvarlak veya oval, lobülasyon gösterebilen, genellikle iyi sınırlı nonkalsifiye kitle olarak izlenirler. Bu özellikleri ile birçok lezyonla karışabilirler. İnce lobülasyonlar spikülasyona benzer görünüm oluşturabilir. Lezyonların bazıları düzgün sınır birlikteliğinde parsiyel halo bulgusu da gösterebilirler. Tüm malign lezyonlar gibi MM’de orta veya yüksek dansite göstermektedirler. Kalsifikasyon göstermemesi ayırıcı tanıda kullanılabilen başlıca özelliklerindedir. Sonografik olarak kistler ile karışacak şekilde oldukça hipoeoik olabilir (153). Çevreye doğru büyümesi infiltrasyondan çok çevre dokuyu itme şeklindedir. Santral enfarkt veya kistik dejenerasyon varlığına bağlı heterojen, nodüler bir içyapı özelliği gösterebilir. İnternal septaları bulunmaz (154).

#### **2.13.5.5. Müsinöz Karsinom**

Müsin üreten bezlerle karakterize invaziv meme kanseri alt tipidir. Kolloid karsinom, mukoid veya jelatinöz karsinom olarak da bilinir. Belirgin ekstrasellüler stromal müsin üretimi ile karakterize tümörlerdir (155). MM’de sıklıkla iyi sınırlı, yüksek dansiteli kitleler olarak görülürler. Lezyonun kontur özellikleri mikrolobülasyon gösterebilir. Mikrokalsifikasyon gelişimi oldukça nadirdir. Atipik müsinöz karsinomlar müsin içeriği az olup ışınsal sınır gösterebilirler, bu tür lezyonlar müsin içeren invaziv duktal karsinom olarak kabul edilirler. Müsin içeriği yüksek lezyonların daha düşük dansitede oldukları bilinmektedir (156). (USG’de bulguları tipik olmayıp hipoeoik, posterior akustik güçlenme veren kitlelerdir. Çevre dokudan çok az farklılaşırlar, fibroadenomlarla karışabilirler (155). Saf müsinöz karsinomlar MRG’de lobüle, oval veya yuvarlak, düzgün sınırlı lezyonlardır. T2 ağırlıklı serilerde genellikle kistik lezyon benzeri yüksek intensite gösterirler. Nedeni hem su hem de müsin içeriğine sahip olmasıdır. Tümör alanları müsin içeriğinde adacıklar tarzında görülebilirler ve heterojen içyapı izlenebilir. Tümör periferik yerleşimli ise halkasal intensite artımı saptanabilir. Sinyal intensite eğrisi ise sıklıkla tip 1 progresif eğridir (157).

#### **2.13.5.6. Metaplastik Karsinom**

Metaplastik karsinomlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre metaplastik karsinom, skuamöz ve/veya mezenkimal farklılaşma ve adenokarsinom alanlarının birlikte görüldüğü heterojen bir neoplazi grubudur (158).

Metplastik karsinomlar genellikle düzensiz sınırlı olarak izlenirler. Mamografide genellikle yüksek dansitelidirler. Bazıları osseöz farklılaşma gösterip kalsifikasyon içerebilir. Sonografik incelemede heterojen ekojenitede, solid ve kistik alanlar içeren kompleks lezyonlar olarak izlenirler (159). MRG'de T2 ağırlıklı sekanslarda düzgün ancak bazen düzensiz sınırlı ve intensitesi yüksek lezyonlar olarak saptanırlar (160).

#### **2.13.5.7. İnflamatuar Karsinom**

Memenin inflamatuvar karsinomu invaziv meme kanserinin az görülen bir formudur. Sıklığı %1-4 oranlarında bildirilmektedir. Patolojik olarak meme cilt lenfatiklerinin tutuluşu ile karakterizedir ve malign lezyon herhangi bir histolojik alt tipte olabilir. En sık invaziv duktal karsinom ile birlikte görülür. Klinik olarak, memede diffüz ödem bulguları, buna bağlı portakal kabuğu görünümü, ağrı ve eşlik eden eritem, ısı artışı klasik bulgularıdır. Bu bulgular bazı olgularda memenin inflamatuvar patolojilerini taklit edebilir. Olguların büyük çoğunluğunda aksiller lenf bezi tutulumu mevcuttur ve prognozu olumsuz etkiler. En sık görülme yaşı 45- 54 olarak bildirilmektedir. Kesin tanı patolojide cilt lenfatiklerinin tutulumu ile konur (161). MM'de en önemli bulgular, ödem paternini yansıtan cilt kalınlaşması, parankimde trabeküler kalınlaşmalar ve diffüz artmış meme dansitesidir. İnflamatuar karsinomda ödem nedeniyle dansitesi artmış ve trabeküler kabalaşma gösteren memede, MM'de parankim içinde gizlenebilecek malign lezyon US ile ortaya konabilir (161).

İnflamatuar meme karsinomunda büyümüş ağırlı ve hassas meme yapısı nedeniyle MM tetkiki sınırlı kalabilmektedir. MRG meme içindeki lezyonu ve eşlik eden bulguları göstermede tercih edilir (145).

#### **2.13.5.8. Filloides Tümör**

Memenin filloid tümörü tüm primer meme neoplazmalarının %0,5'ini oluşturan ve periduktal stromadan kaynaklanan nadir görülen meme tümörüdür. Filloid tümörleri genelde 35-55 yaş arası kadınlarda görülür. Hastalar sıklıkla uzun süredir var olan bir kitlenin aniden büyümeye başlamasıyla başvururlar. Filloid tümörlerde %23-50 arasında değişen sıklıklarda malin transformasyon görüldüğü bildirilmiştir (162). MM'de filloid tümörler, keskin sınırlı yuvarlak ya da lobüle şekilli bazen çevresinde halo gösteren kitlesel bir opasite şeklinde izlenirler. Kalsifikasyon nadirdir. Filloid tümörler ortalama 4-5 cm arasında büyüklüğe sahiptir. Büyük boyut

malignite potansiyelini arttırır. Yapısal distorsiyon, ciltte kalınlaşma veya meme başında retraksiyon genellikle izlenmez. Aksiller lenfadenopati görülmesi nadirdir (163). USG’de lezyonlar yuvarlak, oval ya da makrolobüle şekilli ve düzgün konturludur. Hipoekoik, posterior akustik güçlenme veren, kistik alanlar bulunduran oldukça büyük boyutlara ulaşabilen solid kitlelerdir. Büyük boyut ve belirgin kistik alanlar maligniteyi düşündürür. Malign filloid tümörler sonografide benign formlarına göre daha az keskin konturlara sahip, posterior akustik gölge vermeyen, heterojen internal ekojeniteler içeren mikst kitleler şeklinde izlenebilir (164). MRG’de T2 ağırlıklı görüntülerde, kistik alanlar içeren, heterojen sinyal intensitesinde, septasyonlu kitleler filloid tümörleri düşündürür. Büyük tümörlerde solid papiller çıkıntılarının kistik alanlara doğru oluşturduğu tipik "yapraksı" patern görülebilir. Dinamik kontrastlı görüntülemelerde anjiogeneze bağlı erken ve hızlı kontrastlanma izlenir. Kinetik incelemede tip 2 ya da tip 3 eğri paterni görülebilir (165).

#### **2.13.5.9. Memenin Diğer Malign Tümörleri**

Paget hastalığı meme kanserlerinin %1-3 kadarını oluşturur. Duktal kanserlerin duktus boyunca ilerleyerek areola ve meme başının epidermis katmanını infiltre etmesi sonucu meydana gelir. Mamografi incelemesinde areola ve meme başında cilt kalınlaşması, retraksiyon, mikrokalsifikasyonlar ve yapısal distorsiyon alanları izlenebileceği gibi %22-50 hastada normal de olabilir. Sonografik incelemede subareolar yerleşimli düzensiz şekilli kitle ve duktal ektaziler görülebilir. MRG lezyonları saptamada daha sensitiftir, diğer modalitelerde bulgu vermeyen lezyonların preoperatif görüntülenmesi için oldukça faydalıdır. Meme başı ve areolada cilt kalınlaşması ve patolojik kontrastlanma ve düzensiz şekilli kontrast tutan lezyonlar izlenebilmektedir (166).

Meme lenfoması çok nadir karşılaşılan tümörlerdendir. Genellikle non-Hodgkin tipindedir. MRG incelemesinde dinamik kontrastlı sekanslarda güçlü ve hızlı kontrast tutulumu gösterir. T1 ağırlıklı sekanslarda düzensiz ve hipointens lezyonlar olarak görüntülenir. Meme lenfomasının MRG görünümü dinamik sekanslarda hızlı ve güçlü kontrast tutulumu gösteren, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens düzensiz sınırlı lezyonlar şeklindedir. Bazı olguda halka şeklinde kontrastlanma da izlenebilir (167).

Memenin primer sarkomları (fibrosarkomlar) nadiren karşımıza çıkar. Fibroadenoma benzemekle birlikte daha hızlı büyüme gösterir ve konturları daha düzensizdir. Anjiyosarkomlar ise genellikle memeden orjin almayıp diğer organlardan memeye yayılım gösterir. Prognozları kötüdür. Vaskülarizasyonları yüksek olduğundan belirgin şekilde kontrast tutarlar (168).

Meme malignitelerinin yaklaşık %1-2' sini memeye metastazlar oluşturur. En sık karşı memeden metastaz izlenir. Bunun dışında malign melanom, lenfoma, akciğer kanseri, yumuşak doku sarkomları, mide, over ve serviks maligniteleri memeye metastaz yapabilmektedir. Metastazlar genellikle düzensiz konturlu soliter kitleler şeklinde karşımıza çıkar (138).

### **2.13.6. Memede Görüntüleme Yöntemleri**

#### **2.13.6.1. Mamografi**

Mamografi memenin kas, yağ ve gland yapılarını incelemek amacıyla kullanılan, X ışını atenuasyon farkı temel prensibine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Mamografi ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması, tarama yöntemi olarak kullanılabilmesi, kısa tarama süresi ile memenin primer görüntüleme yöntemidir. Günümüzde mamografi diagnostik veya tarama amaçlı olarak kullanılabilirdiği gibi, stereotaktik biyopsi gibi girişimsel yöntemlerde kılavuzluk amacıyla kullanılmaktadır (169).

İleri yaş hastalarda glandüler meme dokusunun azalıp, yağ dokusunun artmasına bağlı olarak mamografik duyarlılık ve dolayısıyla lezyon saptama oranı da artar. Ancak genç kadınlarda dens meme dokusuna bağlı kanser tespit etme duyarlılığı düşmektedir. USG ve MRG genç hastalarda, mamografinin dens memelerde duyarlılığının daha az olması nedeniyle daha sık kullanılmaktadır (170).

Mamografi, klinik olarak meme kanserinin saptanmasında etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Tarama mamografisinin, etkinliğini araştırmak için yapılan çalışmalarda mamografik tarama ile saptanan meme kanseri olgularında mortalitenin en az %25–40 oranında düştüğü saptanmıştır (171).

Genellikle meme kanserinin daha sık görülmeye başlandığı 40 yaş üzeri kadınlarda tarama mamografisi uygulanmaktadır. 50 yaş üzerinde ise her yıl mamografik tarama önerilmektedir (172).

Ailesinde meme kanseri görülen ve meme kanseri açısından riskli grupta olanlarda taramaya daha erken başlanılabilir. Ancak tarama başlangıç yaşı konusunda net bir konsensus yoktur. Genellikle önerilen ise ailesinde meme kanseri olan bir kadının, kanser saptanan akrabasının saptanma yaşından 10 yaş önce taramaya başlanması şeklindedir (173).

Kraniokaudal ve medio-lateral oblik çekimler rutin mamografi tetkikinde başvuru olan iki temel projeksiyondur. Bu iki pozisyondaki grafilerin yeterli olmadığı durumlarda problem çözücü ek pozisyonlar eklenmelidir. Bunlar spot kompresyon, spot magnifikasyon, 90 derece gerçek lateral grafilerdir (174).

Mamografide saptanabilecek bulgular arasında kitle, kalsifikasyon, asimetri, yapısal bozulma, ciltte ve meme başında meydana gelen değişiklikler ile aksiller lenf nodları bulunur. Mikrokalsifikasyonlar ve düzensiz sınırlı kitle lezyonları, meme kanserinin mamografik iki primer bulgusudur. 0,15 mm'den küçük kalsifikasyonlar mamografi ile gösterilebilmeli ve yüksek kontrast rezolüsyonu sağlanarak kitle lezyonları ayırt edilebilmelidir. Bunlar sağlanırken bir memeye verilen radyasyon dozu 3.0 Mgy'den az olmalıdır. Dijital mamografi cihazları bu şartların sağlanabilmesi için geliştirilmiştir (175).

Düşük radyasyon dozu, dijital görüntü üzerinde değişiklik yapılarak kontrast ve parlaklık seviyelerinin ayarlanabilmesi, seçilen bölgelerin magnifikasyonunun yapılabilmesi, görüntüleri saklama kolaylığı ve dijital subtraksiyon yöntemlerinin uygulanabilmesi dijital mamografinin avantajlarıdır. Maliyetin yüksek olması, uzaysal rezolüsyonun analog mamografilere oranla daha az olması, elde edilen bilgilerin görüntüye dönüştürülmesi ya da ekranda yansıtılması sırasında bilgi kaybı gözlenebilmesi ise yöntemin dezavantajlarıdır (176).

Meme kanserinin tespitini belirleyebilmek amacıyla yeni mamografik teknikler geliştirilmiştir. Tomosentez bu yeni tekniklerden biri olup, dijital mamografi sistemlerinde yer alan bir yazılımdır. Dens memelerde lezyon karakterizasyonu ve kanser saptama duyarlılığı mamografiden daha yüksektir. Diğer bir görüntüleme

yöntemi olan kontrastlı digital mamografi ise damarlanma ve kontrast tutulumu özelliklerinin incelendiği bir yöntem olup lezyon boyutları ve tümör yayılımı daha iyi değerlendirilebilmektedir (177).

#### **2.13.6.2. Ultrasonografi**

USG, ses dalgalarının kullanıldığı, radyasyon içermeyen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Lezyonların kistik-solid ayrımı yapılmasında oldukça başarılı bir yöntemdir. USG dens meme paterni nedeniyle mamografide görülemeyen kitlelerin araştırılmasında, yerleşimi nedeniyle mamografide görülemeyen kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca genç, gebe veya laktasyonda olan hastalarda palpabl kitlelerin araştırılmasında, apse tanısında, erkek memesinin değerlendirilmesinde ve girişimsel yöntemlerde kılavuz olarak kullanılmaktadır. Mikrokalsifikasyonları tespit edememesi USG'nin en önemli limitasyonudur. Ayrıca zaman alıcı bir yöntem olması ve uygulayıcı bağımlı olması diğer limitasyonlarıdır. Transdüserin yer değiştirmesi ile meme pozisyonunda değişiklikler olabilir ve buna bağlı olarak dokuların akustik özellikleri, lezyonların lokalizasyonları değişebilir. Bunu önlemek için inceleme teknikleri geliştirilmiştir. En pratik ve sık kullanılan teknikte her iki kol baş hizasına kaldırılır. İncelemeye sol aksilladan başlanır, daha sonra sırası ile sol meme, sağ aksilla ve sağ meme incelenir. İnceleme periferden meme ucuna doğru saat yönünde radyal şekilde yapılır. En sonunda tespit edilen lezyonlar tekrar incelenir. Palpasyon ve USG inceleme aynı anda, palpasyon yapan el önde transdüser arkada olacak şekilde yapılır. (178, 179).

Amerikan Radyoloji Koleji' ne göre (American College of Radiology - ACR) meme USG mamografide saptanan lezyonların solid-kistik ayrımının yapılması, mamografi görüntü alanına girmeyen veya meme dansitesi nedeniyle mamografide görüntülenemeyen ele gelen lezyonların değerlendirilmesi, ele gelen kitle şikayeti olan 30 yaş altı hastalarda, gebelik ve laktasyon dönemindeki hastalarda, mastit ve abse gibi inflamatuvar durumlarda, meme implantları ve ilişkili problemlerin incelenmesi ve girişimsel işlemlere rehberlik amacıyla yapılmalıdır (180).

İnvaziv meme kanserlerinde, hatta insitu karsinomlarda anormal neovaskülarite izlenmektedir. Doppler USG, malign kitlelerde yeni damar oluşumu prensibine dayanarak, benign ve malign kitlelerin ayrımında kullanılmaktadır. Doppler USG ile

irregüler, penetran, santral veya periferik damarlanma malign meme kitleleri düşündürürken, kitlelerin avasküler veya hipovasküler olması daha çok benign meme kitlelerine işaret eder (181).

Spektral doppler incelemelerinde tümoral damarda rezistif indeks değerinin 0.85'in üzerinde saptanması, malignite açısından anlamlı olarak değerlendirilmektedir (182).

### **2.13.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Manyetik rezonans görüntüleme ilk kez 1979 yılında meme lezyonlarını görüntülemek için kullanılmıştır (183).

MRG, vücuda elektromanyetik dalgaların gönderilip geriye dönen sinyallerin toplanması esasına dayanır. Dönen sinyaller bilgisayarda işlenerek görüntü oluşturulur. İyonizan radyasyon içermemektedir. Diğer modalitere kıyasla en önemli avantajı yumuşak doku kontrastının yüksek olmasıdır. Manyetik rezonans görüntüleme meme kanseri açısından yüksek riskli bireylerde tarama, meme kanseri hastalarında preoperatif evreleme, aksiller malign LAP bulunan hastalarda memede primer odağı belirleme, multisentrisite ve multifokalitenin varlığını saptama, erken postoperatif dönemde rezidüel tümör ve meme koruyucu cerrahiden sonra lokal rekürrensi saptama ayrıca meme implantlarını değerlendirme amacı ile kullanılmaktadır (184, 185).

Manyetik rezonans görüntüleme hastaların vücudunda metalik implant, pacemaker, ferromanyetik klipsler bulunması kontrendikasyon teşkil eder. Ancak memeye yerleştirilen klipsler kontrendikasyon oluşturmaz fakat klipslere bağlı gelişen sinyal void artefaktlar nedeniyle operasyon lojunda bulunan küçük lezyonlar gözden kaçabilir (186).

MRG meme karsinomlarının ilk göstergelerinden olan mikrokalsifikasyonları saptamak açısından yetersizdir. Bu durum MRG' nin en önemli limitasyonudur (187).

Meme kanseri değerlendirmesinde en yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemi MRG olup genellikle %90'ın üzerindedir (188). Özgüllüğü ise %37-97 arasında değişmektedir. Bu durum gereksiz biyopsilere yol açabilmektedir (189). Hormonal değişikliklerden dolayı normal fibroglandüler doku ve birçok benign meme lezyonu

kontrast tutabilmektedir, bu da özgülük aralığının geniş olmasına sebep olur (190). MRG' nin menstrüel siklusun 7-10. günler arasında yapılması hormonal sebeplerden kaynaklanan kontrastlanmaların minimal olmasını sağlar. MRG' nin hormon replasman tedavisinden en az 6 hafta sonra yapılması önerilir (188).

### 2.13.7. Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BİRADS)

BİRADS mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme raporlarında standardizasyon sağlamak ve bulguların yorumlanmasında karışıklığı önlemek için hazırlanmış bir sistemdir. BİRADS sayesinde klinisyenlerle daha iyi iletişim kurulmakta ve gereksiz biyopsi oranları düşürülmektedir. BİRADS, görüntüleme meydana gelen teknolojik gelişmelere, tanı ve tedavideki değişen yaklaşımlara, ihtiyaç ve önerilere göre devamlı geliştirilen ve yenilenen bir sistemdir. 2013 yılında en güncel versiyonu olan 5. edisyonu çıkmıştır (191).

#### 2.13.7.1. Mamografik BİRADS

BİRADS'a göre ilk olarak mamografide meme yapısı; tama yakın yağlı, dağınık fibroglandüler, heterojen dens ve dens olarak dört gruba ayrılmıştır. Bu dört tip meme parankim paternine göre mamografinin tanısal doğruluk oranı değişmektedir. Tama yakın yağlı memede sensitivite %80'e ulaşırken, dens memede bu oran %30'a düşmektedir (192).

BİRADS sınıflamasında mamografide kalsifikasyonlar boyut, morfoloji ve dağılımlarına göre raporlanırken; yumuşak doku lezyonları şekillerine, sınır özelliklerine ve dansitelerine göre raporlanır. Bir lezyon tek bir projeksiyonda görülüyorsa dansite ya da asimetri, iki farklı projeksiyonda görülüyorsa kitle olarak tanımlanır (193).

Tablo 3. BİRADS sisteminde (5. edisyon) dört tip meme paterni ve tanısal doğruluk üzerine etkileri (194).

BİRADS	Parankim Dansitesi	Tanısal Doğruluk
A	Tama yakın yağlı	Çok yüksek
B	Dağınık fibroglandüler	Yüksek
C	Heterojen dens	Sınırlı
D	Dens	Sınırlı



Tablo 4. BİRADS Mamografi (5.edisyon) terminolojisi, kalsifikasyon tanımlayıcıları (194).

A. Tipik benign kalsifikasyonlar
- Cilt kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- Kaba ya da patlamış mısır benzeri kalsifikasyonlar
- Büyük, çubuk benzeri kalsifikasyonlar
- Yuvarlak kalsifikasyonlar
- Çevresel kalsifikasyonlar
- Kalsiyum sütü
- Sütür kalsifikasyonları
- Distrofik kalsifikasyonlar
B. Şüpheli kalsifikasyonlar
- Amorf ya da belirsiz kalsifikasyonlar
- Kaba heterojen kalsifikasyonlar
- İnce pleomorfik kalsifikasyonlar
- İnce çizgisel ya da ince dallanan kalsifikasyonlar
C. Kalsifikasyonların dağılımı
- Diffüz/dağınık kalsifikasyonlar
- Bölgesel
- Çizgisel
- Segmental
- Grup ya da küme yapan kalsifikasyonlar

BİRADS 5. edisyonda yumuşak doku lezyonları değerlendirilmesinde de bazı değişiklikler yapılmıştır. Yapılan değişiklikler şunlardır;

- Kitlelerin şekli kısmından lobüler ifadesi kaldırılmıştır. Bunun nedeni ise; benign bir bulgu olmasına rağmen mikrolobüler ile karıştırılma ihtimalidir.
- Global ve fokal asimetri olarak özel olgular içerisinde yer alan asimetri, yeni bir gruba alınmıştır. Bu grup içerisinde asimetri, global asimetri, fokal asimetri ve yeni gelişen asimetri yer almaktadır.
- Soliter dilate duktus ve intramamaryan lenf nodu özel olgular grubundan çıkarılmış ve ayrı bir kategoriye alınmıştır.
- Eşlik eden bulgular grubunda yer alan cilt lezyonları da ayrı bir kategoriye alınmıştır (191).

Tablo 5. Mamografik BİRADS (5.edisyon) terminolojisi (194)

A. Kitleler	D. Asimetriler
1. Şekil	-Asimetri
-Oval	-Global asimetri
-Yuvarlak	-Fokal asimetri
-Şekilsiz	-Yeni gelişen asimetri
2. Kenar özelliği	E. İntramammaryan lenf nodu
-Keskin	F. Cilt lezyonu
-Örtülü	G. Soliter dilate duktus
-Mikrolobüle	H. Eşlik eden özellikler
-Silik	-Cilt retraksiyonu
-Spiküle	-Meme başı retraksiyonu
3. Dansite	-Cilt kalınlaşması
-Hiperdens	-Trabeküler kalınlaşma
-İzodens	-Aksiller lenfadenopati
-Hipodens	-Yapısal bozulma
-Yağ dansitesinde	I. Lezyon lokasyonu
B. Kalsifikasyonlar	-Lateralite
C. Yapısal Distorsiyon	-Saat kadranı
-Belirgin bir kitle olmaksızın parankim distorsiyonu	-Derinlik
	-Meme başından uzaklık

Tablo 6. BİRADS değerlendirme kategorileri (194)

BİRADS KATEGORİLERİ	Malignite olasılığı
0	-
1 (Negatif)	0
2 (benign)	0
3 (büyük olasılıkla benign)	0 - 2
4 (şüpheli anormallik)	3 - 95
-4A (Düşük şüphe)	2 - 10
-4B (Orta şüphe)	10 - 50
-4C (Yüksek şüphe)	51 - 95
5 (Büyük olasılıkla malign)	≥ 95
6 (Biyopsi ile tanı almış malignite)	100

BİRADS kategorilerine göre öneriler şu şekilde yapılmaktadır (194)

Kategori 0: Mamografi ile değerlendirme yetersizdir. Tanıya varmak için eski tetkikleriyle karşılaştırma ya da ek tetkiklerin yapılması önerilir.

Kategori 1: Negatif mamografidir. Benign veya malign bir patolojinin izlenmediği durumlarda kullanılır, rutin mamografi kontrolleri önerilir.

Kategori 2: Benign bulgular izlenir, rutin mamografi kontrolleri önerilir.

Kategori 3: Büyük oranda benign bulgular görülür. Kısa dönem takip önerilir, izleme süresi 6 aydır. Bu gruba giren lezyonlar %2'nin altında malignite olasılığı içeren lezyonlar olmalıdır. Bu gruba giren 3 özellikli bulgu vardır. Bunlar; kalsifiye olmayan keskin sınırlı kitleler, fokal asimetriler ve grup yapan noktasal kalsifikasyonlardır. İzleme sırasında büyüme gösteren lezyonlara biyopsi yapılmalıdır. 2 yıllık izlem süresinde büyüme göstermeyen lezyon benign kabul edilerek kategorisi BİRADS 2'ye düşürülebilir.

Kategori 4: Şüpheli görünüm anlamına gelir. Klasik malignite bulgusu bulunmayan ancak malignite olasılığı %2'den fazla olan lezyonlardır. Bu kategori düşük, orta, yüksek şüpheli olarak üç alt kategoriye ayrılmaktadır. 4A lezyonlarda malignite riski %2-10, 4B lezyonlarda malignite riski %10-50, 4C lezyonlarda ise malignite riski %50-95'dir. Bu gruptaki lezyonlar için girişimsel tanı yöntemleri önerilmektedir.

Kategori 5: Yüksek oranda malignite şüphesi bulunan lezyonlardır. Malignite açısından tipik bulguları olan malignite olasılığı %95'in üzerindeki lezyonlardır (spiküle konturlu yüksek dansiteli kitle, segmental veya lineer dağılım gösteren ince lineer kalsifikasyonlar, irregüler şekilli spiküle kitle üzerine süperpoze pleomorfik kalsifikasyonlar).

Kategori 6: Biyopsi ile kanıtlanmış malign lezyonlardır.

### 2.13.7.2. Ultrasonografik BİRADS

Tablo 7. Ultrasonografik BİRADS (5.edisyon) terminolojisi (194)

A. Doku yapısı	C. Kalsifikasyonlar
1. Homojen yağ dansitesinde kalsifikasyonlar	1. Kitle içerisinde
2. Homojen fibroglandüler kalsifikasyonlar	2. Kitle dışında
3. Heterojen yapıda	3. İntraduktal kalsifikasyonlar
B. Kitleler	D. Eşlik eden özellikler
1. Şekil	1. Yapısal bozulma
-Oval	2. Duktal değişiklikler
-Yuvarlak	3. Cilt değişiklikleri
-İrregüler	-Cilt kalınlaşması
2. Oryantasyon	-Cilt retraksiyonu
-Paralel	4. Ödem
-Antiparalel	5. Vaskülarite
3. Kenar özelliği	-Yok
-Keskin	-İnternal
-Silik	-Rim
-Açılı	6. Elastikiyet
-Mikrolobüle	-Yumuşak
-Spiküle	-Orta
4. Eko paterni	-Sert
-Anekoik	E. Özel olgular
-Hiperekoik	1. Basit kist
-Kompleks kistik nodül	2. Mikrokist kümesi
-Hipoekoik	3. Komplike kist
-İzoekoik	4. Ciltte kitle
-Heterojen	5. Yabancı cisim, implant
5. Posterior özellikler	6. İntramammaryan lenf nodu
-Posterior özellik yok	7. Aksiller lenf nodları
-Güçlenme	8. Vasküler anormallikler
-Gölgelenme	- Arteriovenöz malformasyonlar
-Kombine patern	- Mondor hastalığı
	9. Postoperatif sıvı kolleksiyonu
	10. Yağ nekrozu

### 2.13.7.3. Meme MRG Raporlama ve BİRADS Sınıflaması

ACR Uluslararası Meme MRG Çalışma Grubu'nun hazırladığı ACR BİRADS MRG Atlası'nın en güncel hali 5. baskısı olup 2014 yılında yayımlanmıştır (Tablo 8). Bu terminoloji meme lezyonlarını esas olarak morfolojilerine ve dinamik kontrastlanma paternlerine göre sınıflamaktadır (195).

Tablo 8. ACR BİRADS Atlası 5. baskı, MRG Terminolojisi (195).

Odak (Foküs)
-Yer kaplayıcı lezyona uymayan 5 mm'den küçük nodüler kontrast tutulumu
Kitle
Şekil (oval/yuvarlak/düzensiz)
Kenar (düzgün/düzensiz/spiküle)
İnternal kontrast tutulumu (homojen/heterojen/halkasal kontrastlanma/koyu internal septasyonlar)
Kitlesel olmayan kontrast tutulumu (Kitle olmaksızın memede bir bölgenin, çevre dokudan farklı paternde kontrast tutulumu göstermesi)
Dağılım (fokal/lineer/segmental/bölgesel/multipl bölgesel/diffüz)
İnternal kontrast tutulum paternleri (homojen/heterojen/ardışık nodüler (clumped)/kümeleşen halkasal (clustered ring)
İlişkili bulgular
Meme başı çekintisi
Meme başı invazyonu
Ciltte çekinti
Cilt kalınlaşması
Cilt invazyonu- Direkt invazyon/İnflamatuvar kanser
Aksiller adenopati
Pektoral kas invazyonu
Göğüs duvarı invazyonu
Yapısal distorsiyon

## 2.13.8. Memede Biyopsi Teknikleri

### 2.13.8.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

20–25 Gauge kalınlığında iğneli enjektörler kullanılır. Sert fibrotik lezyonlarda yetersiz materyal olasılığının artması nedeniyle ve tecrübeli radyolog ile sitolog olmadığı durumlarda yöntemin başarı oranı düşer. İn-situ ve invaziv karsinom İİAB ile güvenle ayırt edilemez. Bu nedenle çoğu merkezde günümüzde İİAB yerine kalın iğne biyopsileri tercih edilmektedir. İİAB'nin en yararlı olduğu endikasyon ise koleksiyon ve kistlerin aspirasyonudur (196-200).

Lezyonun içindeyken iğneye farklı açılar verilebilmesi, lokal anestezi gerektirmemesi, ucuz, ağrısız ve hızlı olması İİAB'nin en önemli avantajlarıdır. İşlemin olası komplikasyonları ise hematom, mastit ve çok nadiren pnömotoraktır (201). İİAB'nin en önemli limitasyonları; yetersiz materyal ya da yanlış negatif sonuç oranının yüksek oluşu ve sitolojik olarak in-situ ve invaziv tümör ayırımının net olarak yapılamamasıdır (202).

### **2.13.8.2. Kor Biyopsi**

Perkütan kor biyopsi için memede 14 Gauge uzun atışlı iğneler altın standarttır. USG eşliğinde yapılmaktadır. Doğru tanı için en az 4 ya da 5 örnekleme yapılması önerilmektedir (201).

Benign lezyonlarda cerrahi gerekliliğini ortadan kaldırması, malign lezyonlarda iki cerrahi girişimi teke indirmesi, daha ucuz olması, daha az invaziv ve komplikasyonlarının nadir olması, preoperatif hasta hazırlığı gerektirmemesi kor biyopsinin eksizyonel biyopsiye başlıca üstünlükleridir. Memede deformasyona neden olmadığı için daha sonraki mamogram yorumlamasını etkilemez (203).

Kor biyopsinin İİAB'ye üstünlükleri ise tanı için yeterli doku elde edilmesi, patoloğun daha spesifik tanı koyabilmesi, in-situ karsinomu invaziv karsinomdan ayırt edebilme yeteneği ve deneyimli sitoloğa ihtiyaç göstermemesidir (204).

Doku kalınlığı az olan memelerde ya da çok yüzeysel lezyonlarda biyopsi iğnesinin atışına yetecek doku kalınlığının olmaması yöntemin dezavantajlarıdır (205).

### **2.13.8.3. Vakum Destekli Biyopsi**

10 Gauge vakum destekli sistemler, tek kullanımlık steril prob ve nonsteril bir prob sürücünden oluşmaktadır. USG ve stereotaktik yöntemle uygulanabilir. Vakum destekli biyopsi iğnenin tek girişi ile dönerek doku alınmasını sağlar. Bu teknik probu 360 derece döndürerek çok sayıda doku örneklerinin hızlı bir şekilde otomatik alınmasına izin verir ve daha fazla miktarda doku alınmasını sağlar. Daha hızlı olması, tek seferde daha fazla doku örneği elde edilmesi, kor biyopsi uygulamalarında zorluk nedeni olan çok yüzeysel lezyonlarda ve çok küçük memelerde rahatlıkla kullanılabilmesi standart kor biyopsiye üstünlükleridir. Maliyetinin ve kanama riskinin kor biyopsiye göre daha fazla olması başlıca dezavantajlarıdır (206).

#### **2.13.8.4. Preoperatif Lezyon Lokalizasyonu ile Eksizyonel Biyopsi**

Tercih edilen yöntem tel ile işaretlemedir ve bu işlem mamografi (stereotaksi) ve USG eşliğinde yapılır. Tel ile lokalizasyonda içlerinde uçları çengel ya da J şekilli teller olan iğneler kullanılır. İğne lezyon hizasına kadar ilerletildikten sonra tel içinden ilerletilerek serbestleştirilir. Tel meme dokusuna dokunduktan sonra iğne geri çekilir. Cerrahi eksizyon sonrasında cerrahi girişime son vermeden önce çekilen spesimen grafilere ile lezyonun tam olarak çıkarılıp çıkarılmadığı kontrol edilmelidir. Radyografiler bu iş için tasarlanan spesimen radyografi cihazı ile ya da mamografi cihazında magnifikasyonlu ya da magnifikasyonsuz teknik kullanılarak elde edilebilir. Eğer lezyon tam çıkarılmışsa biyopsiye son verilir, lezyon tam olarak çıkarılmamış ise telin durumuna göre lokalizasyonu tariflenir (207). Hematom, pnömotoraks, venöz tromboz, skar, enfeksiyon, cerrahi eksizyon sırasında telin migrasyonu, telin kesilmesi, çengelin pektoral fasyaya takılması işlemin bazı komplikasyonlarıdır (208).

Eksizyonel biyopsi benign çıkan lezyonlarda tedaviyi de beraberinde getirirken, malign düşünülüp meme koruyucu ameliyatı planlanan hastalarda da meme için yapılacak işlemin bitirilmiş olmasını sağlar. Malign düşünülen ve meme koruyucu cerrahi planlanan hastaların eksizyonel biyopsilerinde lezyon, etrafında makroskopik olarak selim görülen meme dokusu ile birlikte çıkarılmalıdır (209).

#### **2.13.9. Meme Kanseri Evrelemesi**

Meme kanseri evrelemesi tedavinin planlanması ve prognozu ön görme açısından önemlidir. Ayrıca farklı tedavilerin karşılaştırılmasını da sağlar (210, 211).

1960 yılından itibaren yaklaşımın standardize edilebilmesi için evrelemede TNM sistemi kullanılmaya başlanmıştır. T; tümör boyutunu, N; bölgesel lenf nodu tutulumunu, M ise uzak metastazları gösterir (212).

Tablo 9. Meme Kanseri TNM Sınıflandırması, AJCC Kansere Sınıflama Dokümanı (212).

Sınıflama	Tanım
Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör görüntülenemiyor
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DKİS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (LKİS)	Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget)	Paget hastalığı (tümör eşlik etmeyen) (Paget hastalığı ve eşlik eden tümör var ise tümörün boyutuna göre sınıflandırılır)
T1	Tümör 2 cm 'den küçük ise
T1mic	Mikroinvazyon 0,1cm'den küçük ise
T1a	Tümörün en geniş çapı 0,1 cm ile 0,5 cm arasında
T1b	Tümörün en geniş çapı 0,5 cm ile 1 cm arasında
T1c	Tümörün en geniş çapı 1,0 cm ile 2 cm arasında
T2	Tümörün en geniş çapı 2 cm ile 5 cm arasında
T3	Tümörün en geniş çapı 5 cm 'den büyüktür
T4	Tümör çapı ne olursa olsun göğüs duvarı, cilt invazyonu veya aşağıdakilerden herhangi biri var ise
T4a	Pektoral kası içermeyen göğüs duvarı invazyonu
T4b	Ödem (portakal kabuğu görünümü) veya meme cildinde ülserasyon veya aynı memede satellit deri nodüllerinin olması
T4c	T4a ve T4b'nin bir arada olması
T4d	İnflamatuvar kanser
Bölgesel lenf nodları (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Sadece ipsilateral mobil aksiller lenf nodlarına metastaz
N2	İpsilateral aksiller lenf nodlarına metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mammarian nod metastazı
N2a	İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Aksiller nod metastazı olmadan, klinik olarak belirgin olan ipsilateral internal mammarian nod metastazı
N3	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ve eşlik eden aksiller lenf nodu metastazı; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı ve/veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodları
N3b	İpsilateral internal mammarian lenf nodu metastazı ve aksiller lenf nodları
N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı
Uzak metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

### 2.13.9.1. Meme Tümörleri ve Lenf Nodu Tutulumu

Meme kanserinin yayılabileceği ve büyümeye başlayabileceği ilk yerlerden biri, yakındaki lenf nodlarıdır. Aksiller bölgede bulunan ve meme kanserine en yakın lenf nodları, genellikle meme kanserinin meme dışında büyümeye başlayacağı ilk yerdir (67, 68).



Lenf nodlarının tutulup tutulmadığını belirlemek için bir veya birkaç aksiller lenf nodu eksize edilerek mikroskop altında incelenmesi gerekmektedir. Lenf nodları iki farklı şekilde kontrol edilebilir. En yaygın ve en az invaziv yöntem sentinel lenf nodu biyopsisidir. Diğeri ise aksiller lenf nodu diseksiyonu olarak adlandırılır. Sentinel lenf nodu, kanser hücrelerinin birincil tümörden yayılma olasılığı en yüksek olan ilk lenf nodu olarak tanımlanır. Bazen birden fazla sentinel lenf nodu olabilir. Erken evre meme kanserini eksize etmek için yapılan ameliyat sırasında sentinel lenf nodu çıkarılarak patolojik incelemesi yapılır. Bu işlem sentinel lenf nodu biyopsisi olarak adlandırılır. Biyopsi sonuçları kaç tane lenf nodunun çıkarıldığını ve kaçının tutulduğunu gösterecektir. Pozitif lenf nodu varlığı kanserin kemikler, karaciğer, akciğerler ve beyin gibi diğer organlara da yayılmış olabileceği anlamına gelir ve bu durum ileri inceleme için bir endikasyon oluşturur (69).

Ağrının azalması ve daha uzun bir yaşam süresinin sağlayacağı faydaları ile tedavinin neden olacağı olumsuzlukları dengelemek için, rasyonel bir tedavi programı yapılması gerekmekte ve bu da tümör-nod-metastaz (TNM) evrelemesine dayanmaktadır (67). Lenf nodu tutulumu meme kanseri evrelemesinde ve dolayısıyla tedavi yaklaşımında belirleyici rol oynar. Ayrıca aksiller lenf nodu tutulumu meme kanserinde en önemli ve bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Aksiller lenf nodları pozitif olan hastalarda, negatif aksiller lenf nodları olan hastalara göre beş yıllık sağkalım oranı azalmıştır. İlgili aksiller lenf düğümlerinin sayısı ne kadar yüksekse, hastalığın tekrarlama şansı o kadar yüksektir (70). TNM evrelemesine göre, kaç adet lenf nodunun kanser hücresi içerdiğine ve pozitif nodların tümörden ne kadar uzakta bulunduğuna bağlı olarak N1, N2 veya N3 olarak değerlendirilir. Lenf nodu tutulumu yoksa N0 olarak kabul edilir (

Tablo 2) (71).

Tablo 2. Meme kanserinde lenf nodu evrelemesi

Lenf Nodu Durumu	Tanım
N0	Negatif (metastaz içermez)
N1	Kanser, kolun altındaki veya meme içindeki 1-3 adet lenf nodunda bulunur.
N2	Kanser, kolun altındaki veya meme içindeki 4-9 adet lenf nodunda bulunur.
N3	Kanser, kolun altında 10 veya daha fazla lenf düğümünde bulunur veya klavikula altına veya üstüne yayılmıştır. Aksiller nodlarda ve memedeki lenf nodlarında da metastaz bulunabilir.

### **2.13.10. Meme Kanserinde Tedavi**

Hastada meme kanseri saptandığında öncelikle klinik evreleme yapılır, sonrasında tedavi yaklaşımı multidisipliner olarak belirlenir. Çoğu hastada ilk tedavi cerrahi yöntemlerle yapılır. Tümörün boyutu büyükse, küçültmek için öncelikle neoadjuvan kemoterapi uygulanır ve tümörün boyutu cerrahiye uygun hale getirilir. Cerrahiden sonra tümör, aksiller diseksiyon materyali veya sentinel lenf nodu patolojik olarak incelenir. Tedavinin bundan sonraki aşaması hastayı radyoterapi, adjuvan kemoterapi ve hormon tedavisi açısından değerlendirmektir (211).

Hastalar TNM evrelemesine göre DKİS, erken evre ve lokal ileri meme kanseri ve metastatik hastalık olarak 4 gruba ayrılır ve bu evrelere göre tedavi planlaması yapılır (213).

DKİS olgularında cerrahi seçenekleri meme koruyucu cerrahi ya da mastektomidir. Lezyon 4 cm'den küçük, unifokal ise ve operasyon sonrası iyi kozmetik sonuç elde olunacaksa meme koruyucu cerrahi uygulanır. Bunun aksi durumlarda mastektomi uygulanır (211).

Evre 1 ve 2 meme kanserleri erken evre meme kanseri olarak tanımlanır. Erken evre meme kanserlerinde tru-cut biyopsi sonrası tanı aldıktan sonra meme koruyucu cerrahi ya da mastektomi uygulanır. Meme koruyucu cerrahi için iyi kozmetik sonuç sağlanamayacağı düşünülen erken evre meme kanseri hastalarında tümör boyutunu küçültmek için önce neoadjuvant tedavi düşünülmelidir (211).

Lokal ileri meme kanseri varlığında hastalar önce neoadjuvan kemoterapi ve/ veya hormonoterapi ile tedavi edilirler. Tedaviye iyi yanıt alınan hastalarda sonraki adım cerrahi tedavidir. Hatta bazı hastalarda meme koruyucu cerrahi bile uygulanabilmektedir. Neoadjuvan tedavi öncesi tümörler USG eşliğinde klips ile işaretlenmelidir. Çünkü neoadjuvan tedaviye iyi yanıt veren hastalarda tedavi sonrası tümörü görmek zorlaşabilmektedir. Cerrahi tedavi sonrası tedaviye adjuvan kemoterapi ve hormonoterapi ile devam edilir (211).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği' ne Ekim 2017- Kasım 2018 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden toraks bilgisayarlı tomografisi çekirmek için gönderilen meme kanseri olan ve olmayan 200' er kadın hastanın tomografi görüntüleri retrospektif olarak incelendi.

Mediastinal lenfadenopati oluşumunu etkileyeceğinden meme kanseri dışında herhangi bir başka organ malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma için hiçbir hastaya yeni bir toraks tomografisi çektilmedi. Hastanemizin sistemindeki mevcut tomografi görüntüleri incelendi.

Çalışmaya alınan olguların demografik verileri, yapılmış olan görüntüleme yöntemleri ve sonuçları hastane otomasyon kayıtlarından elde edildi.

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 26.10.2018 tarihli 71522473/050.01.04/233 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Meme kanseri hastalarının tanı almadan önce çekilen toraks tomografileri mediastinal istasyonlar yönünden incelendi. Mediastinal bölgelerdeki kaba kalsifikasyon içeren lenf nodları değerlendirildi.

Meme kanseri olmayan ve çeşitli kliniklerden yönlendirilen ve öksürük, nefes darlığı gibi şikayetler nedeniyle toraks tomografisi çekilen hastaların görüntüleri de mediastinal istasyonlardaki kaba kalsifikasyon içeren lenf nodları yönünden değerlendirildi.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği' ne çeşitli kliniklerden gönderilen yaşları 18- 80 arasında değişen 200 meme kanseri hastası ve 200 meme kanseri olmayan kadın hasta dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması  $52,1\pm 14,2$  yıldır. BT'de mediastinal kalsifiye lenfadenopatisi olan 63 kişi vardır. LAP boyutu 10-15 mm arasında olan 35 kişi, 15-20 mm arasında olan 21 kişi ve  $>20$  mm olan 7 kişi vardır. Meme kanseri olup BT'de mediastinal kalsifiye LAP olanların 38'inde uzak organ metastazı varken 14'ünde uzak organ metastazı yoktur. Premenopoz olan 171 kişi, postmenopoz olan 229 kişi vardır.

Tablo 10. Çalışmaya katılanlarda meme kanseri, yaş, BT'de mediastinal kalsifiye LAP, LAP boyutu, Uzak organ metastazı ve Menopoz oranları

		n	%
Meme kanseri	Yok	200	(50,00)
	Var	200	(50,00)
Yaş	35 ve altı	63	(15,75)
	36-60 arası	223	(55,75)
	61 ve üzeri	114	(28,50)
BT'de mediastinal kalsifiye LAP	Negatif	337	(84,25)
	Pozitif	63	(15,75)
LAP boyutu (mm)	10-15 mm	35	(55,56)
	15-20 mm	21	(33,33)
	$> 20$ mm	7	(11,11)
Uzak organ metastazı	Negatif	14	(26,92)
	Pozitif	38	(73,08)
Menopoz durumu	Premenopoz	171	(42,75)
	Postmenopoz	229	(57,25)

Tablo 11. Çalışmaya katılanların yaş ve LAP boyutu ortalamaları

	Ort $\pm$ s.s.	Medyan
Yaş	$52,1\pm 14,2$	52,00
LAP boyutu (mm)	$15,2\pm 3,9$	15,00

Meme kanseri ile yaş grupları karşılaştırılmış ve meme kanseri varlığı ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür.

Tablo 12. Meme kanseri ile yaş gruplarının karşılaştırılması

		Meme kanseri				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Yaş	35 ve altı	29	(14,5)	34	(17,0)	0,637
	36-60 arası	116	(58,0)	107	(53,5)	
	61 ve üzeri	55	(27,5)	59	(29,5)	

Ki-Kare Testi

Meme kanseri ile BT'de mediastinal kalsifiye LAP arasında ilişki incelenmiş ve anlamlı sonuç bulunmuştur. Buna göre meme kanseri olanlarda BT'de mediastinal kalsifiye LAP oranı (%26,00) meme kanseri olmayanlara göre daha yüksektir.

Tablo 13. Meme kanseri ile BT'de mediastinal kalsifiye LAP karşılaştırması

		Meme kanseri				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
BT'de mediastinal kalsifiye LAP	Negatif	148	(74,0)	189	(94,5)	<0,001
	Pozitif	52	(26,0)	11	(5,5)	

Ki-Kare Testi

Meme kanseri ile LAP boyutu arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

Tablo 14. Meme kanseri ile LAP boyutunun karşılaştırılması

		Meme kanseri				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
LAP boyutu (mm)	10-15 mm	29	(55,7)	6	(54,5)	0,957
	15-20 mm	17	(32,6)	4	(36,3)	
	> 20 mm	6	(11,5)	1	(9,0)	

Ki-Kare Testi

Meme kanseri ile menopoz durumu arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 15. Meme kanseri ile menopoz durumunun karşılaştırılması

		Meme kanseri				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
Menopoz durumu	Premenopoz	81	(40,5)	90	(45,0)	0,363
	Postmenopoz	119	(59,5)	110	(55,0)	

Ki-Kare Testi

Meme kanseri ile Subkarinal, Alt paratrakeal, Üst paratrakeal ve Diğer istasyonlar oranları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 16. Meme kanseri ile Subkarinal, Alt paratrakeal, Üst paratrakeal ve Diğer istasyonların karşılaştırılması

	Meme kanseri				p
	Var		Yok		
	n	%	n	%	
Subkarinal	9	(17,3)	3	(27,2)	0,245
Alt paratrakeal	13	(25,0)	5	(45,4)	
Üst paratrakeal	20	(19,2)	1	(9,1)	
Diğer istasyonlar	10	(38,4)	2	(18,1)	

Ki-Kare Testi

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Meme kanseri olan olguların toraks BT'sinde kalsifiye mediastinal LAP sıklığının değerlendirilmesini ve mediastinal kalsifiye lenfadenopati varlığı ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği'ne Ekim 2017- Kasım 2018 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden toraks bilgisayarlı tomografisi çektirmek için gönderilen, 18-80 yas aralığında, meme kanseri olan 200 kadın hasta ile 200 sağlıklı kadının tomografi görüntüleri retrospektif olarak incelendi.

Mediastinal lenfadenopatilerin, akciğer grafisinde tespit edildiklerinde daha ileri tetkikler yapılmasını gerektiren patolojiler oldukları ifade edilmektedir (214). Mediastinal LAP saptanan hastalarda, enfeksiyöz, granümatöz ve malign hastalıklar gibi altta yatan birçok sebep olabilir. Fizik muayene ve anamneze ek olarak ileri görüntüleme teknikleri yapılmaktadır. Birçok hasta için bundan sonraki ilk basamak toraks BT incelenmesi olmaktadır. BT taraması hem LAP hem de parankim dokusunun daha iyi değerlendirilmesini sağlar (214). BT’de saptanan bulgulardan biri de kalsifiye LAP’lardır. Kalsifiye LAP’lar non-spesifiktir ve hiçbir şikâyeti olmayan, genç ve sağlıklı bireylerde dahi saptanabilmektedir (215). Kalsifiye mediastinal LAP’ların yaygın nedenleri arasında histoplasmosis, tüberküloz, sarkoidoz, silikoz, tedavi edilmiş lenfoma yer alırken daha az yaygın nedenleri arasında Pneumocystis pnömonisi, amiloidoz, akciğer kanseri, meme kanseri ve diğer malinitelerin metastazları bulunur (66). Meme kanseri hastalarında lenf nodu metastazları ve uzak metastazların prognostik önemi vardır. Bu yüzden meme kanseri hastalarında toraks görüntülemesi ile lenf nodları da değerlendirilmektedir. Ancak toraks BT’de mediastende saptanan kalsifiye LAP’ların hepsi meme kanseri metastazı değildir ve başka durumlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (216). BT’de saptanan mediastinal kalsifiye LAP’lara biyopsi yapmadığımızdan dolayı çalışmamız LAP’ların etyolojilerinin ortaya konması açısından kısıtlılık içermektedir. Meme kanseri olan olgularda mediastinal LAP’lar sıklıkla araştırılmış ancak, tersten bir bakışla, mediastende saptanan kalsifiye LAP’ları olan olgularda bunların meme kanseri ile ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır ve bizim çalışmamız bu konuda literatüre önemli bir katkı yapmaktadır.

Mediastinal lenf nodları fiziksel muayene ile doğrudan gösterilemediğinden, büyümeleri dolaylı olarak, mesela BT ile değerlendirilmektedir. Bu nodlar akciğerler, kalp, timüs ve yemek borusu dahil torasik iç organları drene eder. Bu nedendir ki meme kanserinde mediastinal lenf nodu metastazları daha nadir görülmektedir. Ayrıca mediastinal LAP yapan çok sayıda neden olduğundan BT’de saptanan bu LAP’ların meme kanseri ilişkisini de net olarak söylemek mümkün değildir ve biyopsi ile kesin cevap alınabilir (59). Mediastinal LAP yapan nedenler ve mediastinal LAP varlığının meme kanseri varlığı açısından bir anlamı olup olmadığı da bilinmemektedir. Bu açıdan yaptığımız analizlerde, BT’de mediastinal

kalsifiye LAP olan 63 kişi varken meme kanseri olanlarda BT'de mediastinal kalsifiye LAP oranı (n=52; %26) meme kanseri olmayanlara (n=11; %5,5) göre anlamlı olarak daha yüksekti. Meme kanserinde mediastinal lenf nodlarına metastazın çok sık olmadığı bilinmektedir (217). O halde bizim çalışmamızda saptanan LAP'ların hepsinin metastatik olmadığı açıktır. Ancak hastalarda LAP oranının sağlıklı kişilere nispeten anlamlı olarak daha yüksek çıkması da önemli bir bulgudur. Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (American Joint Committee on Cancer - AJCC) belirlediği uluslararası lenf nodu kalsifikasyonuna göre hiler ve mediastinal lenf nodlarının varlığı, boyutları ve yerleşimleri daha çok akciğer kanseri ile ilişkilendirilmiştir (218). Ancak bazı otoriteler meme kanseri için de bir ilişki kurulabileceğini belirtmiştir (6). Literatürde bizim çalışmamıza benzer bir analiz yapan çalışmaya rastlamadık ancak bazı çalışmalarda ifade edildiğine göre meme kanseri hastalarında, metastaz tespit edilmese de ipsilateral mediastinal lenf nodlarının kontralateral tarafa göre daha sıklıkla tutulduğu ifade edilmiştir (219). Meme kanseri hastalarında saptanan mediastinal lenf nodlarının en yaygın sebebinin ise sarkoidoz olduğu birçok vaka raporu ve araştırma makalesinde gösterilmiştir (219-222). Bir diğer bulgumuza göre, meme kanseri olup BT'de mediastinal kalsifiye LAP olanların 38'inde (%73,08) uzak organ metastazı varken 14'ünde (%26,92) uzak organ metastazı yoktu. Bir önceki bulgumuza benzer şekilde bu bulgumuz açısından da literatürde bilgi bulamadık. Biz, çalışmamızda saptanan mediastinal LAP'lara biyopsi yaparak metastaz açısından değerlendirmedik. Fakat ihtimallerden birisi odur ki, bu LAP'lardan bazıları metastaz olabilir. Eğer bu varsayım doğru ise mediastinal lenf nodlarına metastaz yapmış olan meme kanseri uzak organlara da yapmış olabilir ve bu nedenle mediastinal LAP olanlarda uzak organ metastazı daha yüksek bulunmuş olabilir düşüncesindeyiz.

Mediastinal lenf nodu metastazları, sürveyans sırasında meme kanserli hastaların sadece %2'sinde ortaya çıkmaktadır. Bir mediastinal LAP, sürveyans sırasında BT taraması yoluyla görüntülenebilir. Mediastinal LAP, malignite için şüpheli ise, patolojik bir tanı koymak için lezyondan yeterli doku elde etmek önemlidir, çünkü daha ileri tedavi planları bu sonuçlara bağlıdır (217). LAP boyutları da bu açıdan önemlidir. Ancak boyutlar tek başına malign veya benign ayrımı yaptırmaz çünkü benign hastalıklar da mediastinal LAP yapabilmektedir. Ayrıca normal boyutlardaki



LAP'larda da metastaz olabilir. Normal mediastinal lenf nodlarının boyutları istasyona göre farklılık göstermektedir. Alt paratrekeal ve subkarinal nodlar 11 mm'ye kadar ölçülebilmektedir. Üst mediasten ve üst paratrekeal nodlar genellikle daha küçüktür ve 7 mm'ye kadar ölçülebilir. Sağ hiler ve periözofageal nodlar 10 mm, sol hiler periözofageal nodlar 7 mm'ye kadar normal olarak ölçülebilir. Ölçümü basitleştirmek için paratrekeal, hiler, subkarinal, paraözofageal, paraaortik ve subaortik bölgelerdeki nodlar 10 mm'yi geçmişse artık normal olmadığı kabul edilmektedir (6). Metastaz varlığı veya yokluğunun LAP boyutuyla ilişkisi hakkında çok çalışma vardır. Fakat, metastaz varlığı veya yokluğu bir tarafa, mediastinal kalsifiye LAP'ların boyutları ile meme kanseri varlığı arasında bir ilişki olup olmadığı çok az sorgulanmıştır. Biz de çalışmamızda bu açıdan baktığımızda, ortalama LAP boyutu  $15,22 \pm 3,92$  mm olarak bulundu. LAP boyutu 10-15 mm arasında olan 35 kişi, 15-20 mm arasında olan 21 kişi ve >20 mm olan 7 kişi vardı. Meme kanseri ile mediastinal LAP boyutu arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı. Benzer bir analiz yapan bir çalışmada 43 meme kanseri hastasının 13'ünde (%30,2) BT'de mediastinal LAP saptanmış, biyopsi sonucunda bu hastaların 5'inde (%38,5) malin ve 8'inde (%61,5) benin olduğu bulunmuş, malin ve benin LAP'lar ayrı ayrı analiz edildiklerinde malin olanların anlamlı olarak daha büyük oldukları görülmüş ancak genel olarak bakıldığında LAP boyutu ile meme kanseri varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (217). Yakın tarihli ve geniş çaplı bir başka çalışmada BT'de saptanan mediastinal LAP'ları olan 1075 hasta analiz edilmiş, bunlara sonrasında biyopsi yapılmış, bu hastalardan 356'sinin (%33.1) benin karakterli olduğu, çok az bir kısmında meme kanseri tespit edildiği ve LAP boyutları ile, meme kanseri dahil, malinite varlığı arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (223). Benzer şekilde mediastinal LAP olan 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 7 hastada meme kanseri tespit edilmiş ve LAP boyutları incelenmiş ancak LAP boyutu ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişkiden bahsedilmemiştir (224). Bazı vaka raporları beraber değerlendirildiğinde de bu sonuçları desteklediği görülmektedir (225-227).

Memenin lenfatik drenajı temel olarak üç yol izlemektedir. Bunlar aksiller, transpektoral ve internal mammarian lenf yollarıdır (6). Meme kanserinde lenf nodu tutulumu sıktır ve evreleme için çok önemlidir. En sıklıkla tutulan lenf nodları ise

aksiller lenf nodları iken mediastinal lenf nodları daha nadiren tutulmaktadır (228). Bu nedendir ki literatürde meme kanseri hastalarında mediastinal lenf nodlarının lokalizasyonlarını araştıran az sayıda çalışma vardır. Çalışmaların çoğu vaka raporlarından ibarettir. Biz, çalışmamızda bu açıdan bir inceleme yaptık ancak meme kanseri ile subkarinal, alt paratrakeal, üst paratrakeal ve diğer istasyonlar oranları arasında anlamlı ilişki bulamadık. Yani meme kanseri ile LAP lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki yoktu. Bizim çalışmamızla benzer şekilde bir çalışmada meme kanseri olan olgularda mediastinal LAP'lar hastaların yaklaşık %30'unda saptanırken istasyonlar arasında farklılık saptanmamıştır (217). Eski tarihli ve geniş kapsamlı bir çalışmada torakal LAP'ları olan 1071 hasta incelenmiş, bunlardan meme kanseri olanlarda (n=248) mediastinal lenf nodu tutulumu sadece 3 hastada olduğu ve bunların da paratrekeal istasyonda olduğu görülmüştür (229). Yakın tarihli bir çalışmada meme kanseri olgularında lenf nodu tutulumları BT ile araştırılmış ve 37 hastadan 21'inde hem hilar hem de mediastinal bölgede LAP saptanmıştır. Mediastinal bölgedeki LAP'ların çok büyük kısmı paratrekeal istasyona yerleşmiştir (230). Mediastinal lenf nodları ve tutulumlarına değinen bir textbook, meme kanseri olan vakalarda nadiren tutulum olduğunu ve olduğunda ise daha çok anterior mediasteni tutabileceğini belirtmiştir (231). Bir başka araştırma makalesinde de mediastinal istasyonlar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (232). Bir vaka çalışmasında subkarinal ve diğer istasyonlarda LAP'lar saptanırken aralarında istatistiksel olarak fark görülmemiştir (233). Bir başka raporda ise LAP'lar daha çok subkarinal ve paratrekeal bölgede saptanmıştır (234). Bunlara benzer şekilde literatürde birçok vaka raporu vardır ve bunların hepsini beraber değerlendirmiş de mediastinal LAP'ların yerleşimi açısından öne çıkan bir istasyon görülmemektedir (233-236).

Meme kanserinde en önemli risk faktörlerinden biri de yaşır ve ilerleyen yaş, meme kanseri için en büyük risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunun başlıca nedenleri arasında ilerleyen yaş ile birlikte genetik hasarların daha yaygın ve kolay ortaya çıkması sayılmaktadır. Aslında sürekli olarak vücudumuzda mutasyonlar ortaya çıkmakta ancak bunlar düzeltilmektedir. İlerleyen yaş ile DNA tamir mekanizmaları etkinliğini yitirmektedir. Meme kanserleri için en yüksek risk grubunu 50 yaş ve üzerindeki oluşturmakta ancak meme kanserleri giderek daha erken yaşlarda

görülme eğilimi göstermektedir (237). Bu verileri destekler şekilde bizim çalışmamızda da katılımcıların yaş ortalaması  $52,1 \pm 14,2$  yıldır. Amerikan Kanser Derneği verilerine göre invazif meme kanseri olan kadınların sadece 1/8'i 45 yaşın altında iken bu hastaların 2/3'ü 55 yaş veya üstündedir (238). Bu nedenle 50 yaş üstündeki bireylerde meme kanseri erken tanısı için tarama yapılması önerilmektedir (237). Ancak literatürdeki bu verilerin aksine bizim çalışmamızda meme kanseri varlığı ile yaş grupları arasında ( $\leq 35$ , 36-60,  $\geq 61$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Bu durum örneklemimizin nispeten küçük olmasına bağlanabilir diye düşünmekteyiz.

Önceki çalışmalardan elde edilen kanıtlar kadınların, kadın cinsiyet hormonlarına ne kadar uzun süre maruz kalırlarsa (vücutta üretildiklerinde veya ilaç olarak alındıklarında), meme kanseri geliştirme olasılıklarının da o kadar yüksek olduğunu göstermektedir. Menopozun kendisi kanser geliştirme riskinin artmasıyla ilişkili değildir. Bununla birlikte, kadınlarda meme kanseri riski geç menopoza girmekle birlikte artar. Ne kadar geç menopoza girilirse risk de o derece yükselir. Çünkü östrojene maruziyet süresi artmaktadır. Aynı nedenle erken menarş da riski artırmaktadır. Ek olarak, menopoz semptomlarını azaltmak için kullanılan bazı ilaçlar, bir kişinin kanser riskini artırabilir veya azaltabilir. Menopoz semptomları olan postmenopozal kadınlara hormon replasman tedavisi (HRT) verilmektedir. Kadınlar, östrojen ve progestin kombinasyonu ile HRT'de ne kadar uzun süre kalırlarsa, meme kanseri tanısı alma şanslarının da o kadar yüksek olabileceği ifade edilmektedir (239). Bu konunun önemi nedeniyle literatürde menopoz - meme kanseri ilişkisi sıkça araştırılmıştır. Bu nedenle biz de çalışmamızda menopoz durumu ile meme kanseri ilişkisini analiz ettik. Çalışmamızda meme kanseri olup premenopoz olan 81 kişi (%40,5) ve postmenopoz olan 119 kişi (%59,5) vardı. Meme kanseri ile menopoz durumu arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü. Meme kanserinin menopoz durumu ile ilişkisini irdeleyen bir meta-analizde, 35 ülkede yapılmış 117 çalışmadan toplam 118.964 meme kanseri vakası ile 306.091 sağlıklı kontrol analiz edilmiştir. Bu analizde meme kanseri olan kadınların 49.666'si (%41,7) premenopozal, 9.519'u (%0,8) perimenopozal ve 59.779'u (%50,3) postmenopozal dönemde olarak saptanmıştır. Oranlar bizim çalışmamızdan farklı olsa da, bizim çalışmamızla benzer şekilde, menopoz durumu ile meme kanseri

arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Fakat burada da ortaya konmuştur ki geç menopoza girmek meme kanseri riskini belirgin artırmakta ve aynı yaşta olan, biri premenopoz ve diğeri postmenopozdaki iki kadından, premenopozda olanı meme kanseri açısından %40 daha fazla riske sahiptir (240). Bir başka çalışmada benzer şekilde meme kanseri olan kadınların %52'sinin postmenopozal dönemde ve %48'inin premenopozal dönemde olduğu ve meme kanseri ile menopoz durumu arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (241). Bir başka çalışmada da meme kanseri hastalarının %42.7'si premenopoz ve %57.3'ü postmenopoz olarak bulunmuş ve menopoz durumu ile meme kanseri arasında ilişki saptanmamıştır. Pre- ve postmenopozal kadınlar ayrı ayrı kendi içlerinde analiz edildiklerinde ise her iki grupta da aynı faktörlerin risk oluşturduğu görülmüştür (241). Genel olarak meme kanseri vakalarında postmenopozal dönemdeki kadınların daha yüksek oranlarda çıkmasının nedeni, kanaatimiz odur ki, ilerlemiş yaş faktörüdür.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları da vardır. Öncelikle çalışmamız tek merkezde ve nispeten düşük hasta sayısı ile yapılmış retrospektif ve kesitsel tipte bir çalışmadır. Ayrıca hastalarda saptanan mediastinal LAP'ların nedenlerine yönelik, örneğin bir metastaz olup olmadıkları açısından, ileri tetkikler yapılmamıştır. Tüm bunlara rağmen çalışmamız yeni bir bakış açısıyla bazı sorulara cevap aramış ve literatüre önemli katkılar yapmıştır. Bundan sonraki aşamada daha büyük hasta gruplarında, çok merkezli ve geniş kapsamlı çalışmalar yapılması önem arz etmektedir.

## SONUÇLAR

Meme kanseri olan ve olmayan olguların toraks BT’de kalsifiye mediastinal LAP sıklığının değerlendirilmesini ve mediastinal kalsifiye lenfadenopati varlığı ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan ve Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği’ne Ekim 2017- Kasım 2018 tarihleri arasında yürütülen bu çalışmada özetle şu sonuçlara ulaşılmıştır:

- Meme kanseri olan 200 kadın hasta ile 200 sağlıklı kadın olmak üzere toplam 400 katılımcı bulunmaktadır.
- Katılımcıların yaş ortalaması 52,1±14,2 yıldır.
- Meme kanseri varlığı ile yaş grupları arasında ( $\leq 35$ , 36-60,  $\geq 61$ ) istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p: 0,637).
- Meme kanseri olup premenopoz olan 81 kişi (%40,5) ve postmenopoz olan 119 kişi (%59,5) vardı.
- Meme kanseri ile menopoz durumu arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü (p: 0,363).
- BT’de mediastinal kalsifiye LAP olan 63 kişi vardı.
- Meme kanseri olanlarda BT’de mediastinal kalsifiye LAP oranı (n=52; %26) meme kanseri olmayanlara (n=11; %5,5) göre anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001).
- Meme kanseri olup BT’de mediastinal kalsifiye LAP olanların 38’inde (%73,08) uzak organ metastazı varken 14’ünde (%26,92) uzak organ metastazı yoktu.
- Ortalama LAP boyutu 15,2±3,9 mm olarak bulundu.
- LAP boyutu 10-15 mm arasında olan 35 kişi, 15-20 mm arasında olan 21 kişi ve >20 mm olan 7 kişi vardı.
- Meme kanseri ile mediastinal LAP boyutu arasında anlamlı ilişki olmadığı saptandı (p: 0,957).
- Meme kanseri ile subkarinal, alt paratrakeal, üst paratrakeal ve diğer istasyonlar oranları arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bir diğer deyişle, meme kanseri ile LAP lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki yoktu (p: 0,245).

## KAYNAKLAR

1. Haydaroglu A, Dubova S, Özşaran Z, Bölükbaşı Y, Yılmaz R, Kapkaç M. Ege Üniversitesinde meme kanserleri: 3897 olgunun değerlendirilmesi. 2005;1: 6-11.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(2):74-108.
3. Dayanır YÖ, Özdemir A. Meme değerlendirmelerinde fizik muayene, ultrasonografi ve mammografi bulgularının karşılaştırılması. 2000;1:9-12.
4. Suwatanapongched T, Gierada D. CT of thoracic lymph nodes. Part II: diseases and pitfalls. The British journal of radiology. 2006;79(948):999-1000.
5. Sussman S, Halvorsen Jr R, Silverman P, Saeed M. Paracardiac adenopathy: CT evaluation. American Journal of Roentgenology. 1987;149(1):29-34.
6. Sharma A, Fidias P, Hayman LA, Loomis SL, Taber KH, Aquino SL. Patterns of lymphadenopathy in thoracic malignancies. Radiographics. 2004;24(2):419-34.
7. Boiselle PM, Patz Jr EF, Vining DJ, Weissleder R, Shepard J, McLoud TC. Imaging of mediastinal lymph nodes: CT, MR, and FDG PET. Radiographics. 1998;18(5):1061-9.
8. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C, Lund C, Kno WT, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. Chest. 2003;123(2):442-51.
9. Bergin C, Castellino RA. Mediastinal lymph node enlargement on CT scans in patients with usual interstitial pneumonitis. AJR American journal of roentgenology. 1990;154(2):251-4.
10. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard J-A, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. Radiology. 1992;182(2):319-23.
11. Quint L, Glazer G, Orringer M, Francis I, Bookstein F. Mediastinal lymph node detection and sizing at CT and autopsy. American Journal of Roentgenology. 1986;147(3):469-72.
12. Libshitz HI, McKenna Jr R. Mediastinal lymph node size in lung cancer. American journal of roentgenology. 1984;143(4):715-8.
13. Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, et al. A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. Health Technol Assess. 2010;14(50):1-103.

14. Patel S, Spencer J, Perren T. CT demonstration of calcified metastatic mediastinal lymph nodes. *Clinical radiology*. 1998;53(12):932-35.
15. Preda L, Rizzo S, Latronico A, Mastropasqua MG, Bellomi M. Calcified metastatic mediastinal lymph nodes from mucinous breast adenocarcinoma. *European radiology*. 2004;14:1318–1319.
16. Moore KL, Persaud T, Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. 520-2.
17. 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 research and treatment*. 2005; 91:1–10.
18. Sadler TW. Langman's medical embryology. 6 th edition ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1990:1-125.
19. Vogel PM, Georgiade N, Fetter B, Vogel F, McCarty Jr K. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *The American journal of pathology*. 1981;104(1):23-4.
20. Beller F. Development and anatomy of the breast. The female breast and its disorders Baltimore: Williams & Wilkins. 1990:1-12.
21. Harold E. Anatomy the Breast. (Ed.) IJ, editor. St. Louis: Mosby Year Book; 1992. 1-14.
22. Netter FH. The Ciba collection of medical illustrations. 10th ed. ed. New Jersey: Ciba-Geigy Corporation; 1996: 57.
23. Cosgrove O, Tohno E, Sloane P. Ultrasound diagnosis of breast diseases. 1st ed. ed. London: Churchill Livingstone; 1994. 10-20.
24. Romrell L, Bland K. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. 1 th edition ed. Bland K, Copeland E, editors. Philadelphia: WB Saunders Company; 1991. 17-35.
25. McCarty JK, Tucker J. Histology for pathologists. Sternberg S, editor. New York: Raven Press; 1992. 893-902.
26. Romrell LJ, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. 2nd ed ed. Bland K, Copeland E, editors. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004: 21-42.
27. Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging: in the Breast. 7th ed. ed. Michael J, editor. London: Churchill Livingstone; 2002. 1451-88.
28. Oktay A. Meme Hastalıklarında Görüntüleme (Türkçe Birinci Baskı). Ankara: Rotatıp Kitabevi 2014. 278-9.
29. Russo IH, Russo J. Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 1998;3(1):49-61.
30. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. 37th ed. ed. London: Churchill Livingstone; 1989:1-88.

31. Standring S. Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice: Elsevier Health Sciences; 2015: 1-68.
32. Ricbourg B, editor Applied anatomy of the breast: blood supply and innervation. *Annales de chirurgie plastique et esthetique*; 1992;37(6):603–20.
33. Cueni LN, Detmar M. New insights into the molecular control of the lymphatic vascular system and its role in disease. *Journal of investigative dermatology*. 2006;126(10):2167-77.
34. Arıcı K, Elhan A. 4. Baskı ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. 109-29.
35. Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M, Ferraiola J, Yadav A, Shoja MM, et al. The lymphatic system: a historical perspective. *Clinical Anatomy*. 2011;24(7):807-16.
36. Sadler TW, Başaklar AC, Sönmez K. Langman's medikal embriyoloji. 7.baskı ed: Palme Yayıncılık; 1996. 218-20.
37. McAllaster JD, Cohen MS. Role of the lymphatics in cancer metastasis and chemotherapy applications. *Advanced drug delivery reviews*. 2011;63(10-11):867-75.
38. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 23. baskı ed. Gökbel HÇE, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. 550.
39. Swartz MA. The physiology of the lymphatic system. *Advanced drug delivery reviews*. 2001;50(1-2):3-20.
40. Colvin RB. Emphatically lymphatic. *Am Soc Nephrol*; 2004;15(3): 827-9.
41. Gökmen F. Sistematiik anatomi. İzmir: Güven Kitabevi. 2003; 97(8): 147.
42. Moore KL, Dalley AF. Kliniğe yönelik anatomi. 4.baskı ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. 870-1.
43. Rovenská E, Rovensky J. Lymphatic vessels: structure and function. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(12):762-8.
44. Rai K, Rockson G. The Clinical Spectrum, of Lym, phatic Disease. *Ann NY Acad Sci*. 2008;11(31):155-85.
45. Drake RL, Vogl W, Mitchell A. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. 333-4.
46. Seeger M, Bewig B, Günther R, Schafmayer C, Vollnberg B, Rubin D, et al. Terminal part of thoracic duct: high-resolution US imaging. *Radiology*. 2009;252(3):897-904.
47. Kaur D, Jain M, Dhall U, Singh K. An unusual course of the thoracic duct in relation to the vertebral vessels. *Singapore medical journal*. 2012;53(1):e1-2.
48. Ferhanoglu B. Anemide çevresel kanın incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu. 2000.
49. Clément O, Luciani A. Imaging the lymphatic system: possibilities and clinical applications. *European radiology*. 2004;14(8):1498-507.



50. Buerke B, Puesken M, Mütter S, Weckesser M, Gerss J, Heindel W, et al. Measurement accuracy and reproducibility of semiautomated metric and volumetric lymph node analysis in MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(4):979-85.
51. Shayan R, Achen MG, Stacker SA. Lymphatic vessels in cancer metastasis: bridging the gaps. *Carcinogenesis*. 2006;27(9):1729-38.
52. Krishna Murthy J, Devi VS. Morphological features of human thymus glands from foetal to old age. *Int J Biol Med Res*. 2012;3(2):1502-5.
53. Kılıç SŞ, Aydoğdu H. Digeorge sendromu. *Güncel Pediatri*.2(2):98-100.
54. Ruacan Ş. Lenf nodülleri ve dalak hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G, editors1996. 1336-41.
55. Steiniger B, Barth P, Herbst B, Hartnell A, Crocker P. The species-specific structure of microanatomical compartments in the human spleen: strongly sialoadhesin-positive macrophages occur in the perifollicular zone, but not in the marginal zone. *Immunology*. 1997;92(2):307-16.
56. Levy JA, Virolainen M, Defendi V. Human lymphoblastoid lines from lymph node and spleen. *Cancer*. 1968;22(3):517-25.
57. Torabi M. US appearance of normal lymph node. *Journal of Nuclear Med*. 2004; 45 (9):1509-1518;
58. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. *American family physician*. 2016;94(11):896-903.
59. Kanwar VS. Lymphadenopathy: Medscape; 2020 [updated 1 December 2020; cited 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/956340-overview>.
60. Nga ME. Approach to Lymph Node Cytology. *Practical Diagnostic Approaches in Non-Gynaecologic Cytology*: Springer. 80-120.
61. Susan S. Lymphoid tissues. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. 41 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 91.
62. Willard-Mack CL. Normal structure, function, and histology of lymph nodes. *Toxicologic pathology*. 2006;34(5):409-24.
63. Mehta A, Mehta A, Laymon C, Blodgett TM. Calcified lymph nodes causing clinically relevant attenuation correction artifacts on PET/CT imaging. *Journal of radiology case reports*. 2010;4(2):31.
64. Marchiori E, Hochegger B, Zanetti G. Lymph node calcifications. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2018;44(2):83-84.
65. Sheikh Y, Weerakkody Y. Mediastinal lymph node enlargement: Radiopaedia; 2020 [Available from: <https://radiopaedia.org/articles/mediastinal-lymph-node-enlargement?lang=us>.
66. Weerakkody Y, Gaillard F. Calcified mediastinal lymph nodes (differential) Australia: Radiopedia; 2020.

67. Dai Y, Yu X, Wei J, Zeng F, Li Y, Yang X, et al. Metastatic status of sentinel lymph nodes in breast cancer determined with photoacoustic microscopy via dual-targeting nanoparticles. *Light: Science & Applications*. 2020;9(1):1-16.
68. Ogiya A, Kimura K, Nakashima E, Sakai T, Miyagi Y, Iijima K, et al. Long-term prognoses and outcomes of axillary lymph node recurrence in 2,578 sentinel lymph node-negative patients for whom axillary lymph node dissection was omitted: results from one Japanese hospital. *Breast Cancer*. 2016;23(2):318-22.
69. Kang Y-J, Han W, Park S, You JY, Yi HW, Park S, et al. Outcome following sentinel lymph node biopsy-guided decisions in breast cancer patients with conversion from positive to negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2017;166(2):473-80.
70. Peintinger F, Reitsamer R, Smidt ML, Kühn T, Liedtke C. Lymph nodes in breast cancer-what can we learn from translational research. *Breast Care*. 2018;13(5):342-7.
71. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv*. 2018;472(5):697-703.
72. Sutton D. *Textbook of radiology and imaging*. 7 th edition ed. Jenkins P, Whitehouse R, Robinson P, Allan P, Wilde P, Stevens J, editors. London: Churchill Livingstone 2003. 69-72.
73. Grillo HC, Ojemann RG, Scannell JG, Zervas NT. Combined approach to “dumbbell” intrathoracic and intraspinal neurogenic tumors. *The Annals of thoracic surgery*. 1983;36(4):402-7.
74. Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolero PC. Mediastinal granuloma and fibrosing mediastinitis. *Chest*. 1979;75(3):320-4.
75. Porth C. Alterations in respiratory function: respiratory tract infections, neoplasms, and childhood disorders. Porth CM, Kunert MP *Pathophysiology: Concepts of Altered Health States* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2002:615-9.
76. Lee RE, Li W, Chatterjee D, Lee RE. Rapid structural characterization of the arabinogalactan and lipoarabinomannan in live mycobacterial cells using 2D and 3D HR-MAS NMR: structural changes in the arabinan due to ethambutol treatment and gene mutation are observed. *Glycobiology*. 2005;15(2):139-51.
77. Ferguson JS, Weis JJ, Martin JL, Schlesinger LS. Complement protein C3 binding to *Mycobacterium tuberculosis* is initiated by the classical pathway in human bronchoalveolar lavage fluid. *Infection and immunity*. 2004;72(5):2564-73.
78. Rosenkrands I, Slayden RA, Crawford J, Aagaard C, Clifton III E, Andersen P. Hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis* studied by metabolic labeling and proteome analysis of cellular and extracellular proteins. *Journal of bacteriology*. 2002;184(13):3485-91.
79. Li Y-j, Petrofsky M, Bermudez LE. *Mycobacterium tuberculosis* uptake by recipient host macrophages is influenced by environmental conditions in the granuloma of the infectious individual and is associated with impaired production of

interleukin-12 and tumor necrosis factor alpha. *Infection and immunity*. 2002;70(11):6223-30.

80. Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GA. Lung remodeling in pulmonary tuberculosis. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(7):1201-10.

81. Centers for Disease Control and Prevention. Interactive core curriculum on tuberculosis [Available from: [http://www.cdc.gov/tb/webcourses/CoreCurr/TB\\_Course/Menu/frameset\\_internet.htm](http://www.cdc.gov/tb/webcourses/CoreCurr/TB_Course/Menu/frameset_internet.htm)].

82. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;146(3):497-506.

83. Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings--early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology*. 1993;186(3):653-60.

84. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases: tuberculosis photos [Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/tb/photos.htm>].

85. Miller WT, Jr., Panosian JS. Causes and imaging patterns of tree-in-bud opacities. *Chest*. 2013;144(6):1883-92.

86. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997;111:1718-23.

87. Ahmadzai H, Huang S, Steinfurt C, Markos J, Allen RK, Wakefield D, et al. Sarcoidosis: a state of the art review from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *The Medical journal of Australia*. 2018;208(11):499-504.

88. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2153-65.

89. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9923):1155-67.

90. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *The European respiratory journal Supplement*. 2001;32:56-68.

91. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *The European respiratory journal*. 1999;14(4):735-7.

92. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nature reviews Disease primers*. 2019;5(1):45.

93. Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(4):585-602.

94. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Jr., Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10 Pt 1):1885-9.

95. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics*. 2004;24(1):24-87.
96. Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, Lower EE. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 1997;14(2):154-8.
97. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *American journal of epidemiology*. 1986;123(5):840-5.
98. Lynch JP, 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 1997;18(4):755-85.
99. Winterbauer RH, Belic N, Moores KD. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Annals of internal medicine*. 1973;78(1):65-71.
100. Akkurt İ. Mesleki Solunum Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014: 40.
101. NIOSH. NIOSH hazard review: health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. Centers for Disease Control and Prevention (ed). 2002.
102. Pollard KM. Silica, Silicosis, and Autoimmunity. *Frontiers in immunology*. 2016;7:97.
103. Tüzün M, Tüzün D, Akkurt İ, Ömeroğlu E, Aydın H, Çerekçi R, et al. Silikozis : YRBT bulguları Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 1997(3):102-103.
104. Topal U. Silikozis Akciğer Hastalıklarında Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi. Uludağ Üniversitesi Güçlendirme Vakfı 1994; 50-3.
105. Schaefer-Prokap C. Silikozis Spinal and Multislice Computed Tomography of the Body. NY;Thieme. 2003:1-31.
106. Bergin CJ, Müller NL, Vedal S, Chan-Yeung M. CT in silicosis: correlation with plain films and pulmonary function tests. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;146(3):477-83.
107. Alper F, Akgun M, Onbas O, Araz O. CT findings in silicosis due to denim sandblasting. *Eur Radiol*. 2008;18(12):2739-44.
108. Olak J. Benign lymph node disease involving the mediastinum. 7th.ed ed. Shields T, LoCicero J, Reed Carolyn E, Feins R, editors. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. 2363-8 p.
109. Collins J, Stern EJ. Chest radiology: the essentials: Lippincott Williams & Wilkins; 2007; 31(6):943-949.
110. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surgical oncology clinics of North America*. 1996;5(1):43-63.
111. From the Centers for Disease Control and Prevention. Deaths from breast cancer--United States, 1991. *Jama*. 1994;271(18):1395, 7.

112. Weiss SE, Tartter PI, Ahmed S, Brower ST, Brusco C, Bossolt K, et al. Ethnic differences in risk and prognostic factors for breast cancer. *Cancer*. 1995;76(2):268-74.
113. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(1):7-33.
114. Oktay A. Meme Hastalıklarında Görüntüleme. 1 ed. Ankara: Rotatıp Kitapevi; 2014. 278-9.
115. Spiegel D. Psychosocial aspects of breast cancer treatment. *Seminars in oncology*. 1997;24(1 Suppl 1):S1-36-s1-47.
116. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *The New England journal of medicine*. 1997;336(20):1401-8.
117. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9137):1337-9.
118. Futreal PA, Liu Q, Shattuck-Eidens D, Cochran C, Harshman K, Tavtigian S, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science (New York, NY)*. 1994;266(5182):120-2.
119. Aygin D. Meme kanseri ve cinsel fonksiyon. 2. Uluslararası-9 Ulusal Hemşirelik Kongresi Kadın ve Erkek Cinsel Sağlığı Kursu, Antalya. 2003:95-103.
120. Jardines L, Haffty G, Doroshov Hea. *Breast Cancer Overview: Risk factors, screening, genetic testing, and prevention*. 6th edition ed. Pazdur R, Coia L, Hoskins W, Wagman L, editors. Newyork: NRR Inc; 2002: 58(6):1085-96.
121. Eti Aslan F, Gürkan A, Şelimen D. Stomalı hastanın cinsel sorunları ve bu sorunlara yönelik hemşirelik yaklaşımları, I. Ulusal Stoma Bakım Hemşireliği Sempozyum basımı. 1995:32-4.
122. Rastogi S, Gulia S, Bajpai J, Ghosh J, Gupta S. Oligometastatic breast cancer: A mini review. *Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2014;35(3):203-6.
123. Vogel VG. Breast cancer prevention: a review of current evidence. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(3):156-70.
124. Darendeliler E, Ağaoglu F. Meme kanserinin epidemiyolojisi ve etyolojisi. İçinde: *Meme Kanseri* (Ed: Topuz E, Aydınler A, Dinçer M) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2003:13-33.
125. Wrensch M, Chew T, Farren G, Barlow J, Belli F, Clarke C, et al. Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates. *Breast cancer research : BCR*. 2003;5(4):R88-102.
126. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science (New York, NY)*. 1994;265(5181):2088-90.

127. Williard W, Borgen P, Bol R, Tiwari R, Osborne M. Cowden's disease. A case report with analyses at the molecular level. *Cancer*. 1992;69(12):2969-74.
128. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet (London, England)*. 1996;347(9017):1713-27.
129. Köroğlu E. PsikoNozoloji: Tanımlayıcı klinik psikiyatri: Hekimler yayın birliği; 2004. 254-77.
130. Lubin F, Ruder AM, Wax Y, Modan B. Overweight and changes in weight throughout adult life in breast cancer etiology. A case-control study. *American journal of epidemiology*. 1985;352(4):1337-9.
131. Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB. Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer causes & control : CCC*. 1993;4(1):29-35.
132. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, et al. A prospective study of the intake of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1993;329(4):234-39.
133. Graham S, Hellmann R, Marshall J, Freudenheim J, Vena J, Swanson M, et al. Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in western New York. *American journal of epidemiology*. 1991;134(6):552-54.
134. Margolese R, Fisher B, Hortobagyi G, Bloomer W. *Neoplasms of The Breast*. 5th edition ed. Holland F, Frei E, editors. Ontario: B.C.Decker Inc; 2000. 1735-822.
135. Oktay A. Memenin noninvaziv karsinomları. Oktay A, editor: Rotatıp kitabevi 2014. 335-47.
136. Moon WK, Myung JS, Lee YJ, Park IA, Noh DY, Im JG. US of ductal carcinoma in situ. *Radiographics*. 2002;22(2):269-80; discussion 80-1.
137. Dershaw DD, Abramson A, Kinne DW. Ductal carcinoma in situ: mammographic findings and clinical implications. *Radiology*. 1989;170(2):411-5.
138. Heywang-Köbrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging. Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging and Interventionel Procedures*. Second edition ed. Stuttgart New York, Thieme 2001. 252-310.
139. Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(1):101-10.
140. Evans A, Pinder S, Wilson R, Sibbering M, Poller D, Elston C, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(6):1307-11.
141. Kuhl CK. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 2006;14(3):305-28.
142. Kuhl CK. Why do purely intraductal cancers enhance on breast MR images? *Radiology*. 2009;253(2):281-3.

143. Topal U. Meme Kanserinin tanı ve izleminde radyoloji. Engin K(Editor) Meme kanserleri" nde Nobel Tıp Kitapevleri, Bursa. 2005:95-8.
144. Szabó BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Boné B. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol.* 2003;13(11):2425-35.
145. Balcı P. Meme invazive kanserler ve diğ er malign tümörler. Oktay A, editor: Rotatıp Kitabevi; 2014. 349-81.
146. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. Ductal enhancement on MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(2):519-25.
147. Mann RM, Hoogeveen YL, Blickman JG, Boetes C. MRI compared to conventional diagnostic work-up in the detection and evaluation of invasive lobular carcinoma of the breast: a review of existing literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(1):1-14.
148. Sickles EA. The subtle and atypical mammographic features of invasive lobular carcinoma. *Radiology.* 1991;178(1):25-6.
149. Munot K, Dall B, Achuthan R, Parkin G, Lane S, Horgan K. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and single-stage surgical resection of invasive lobular carcinoma of the breast. *The British journal of surgery.* 2002;89(10):1296-301.
150. Kinkel K, Hylton NM. Challenges to interpretation of breast MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2001;13(6):821-9.
151. Nunes LW. Architectural-based interpretations of breast MR imaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America.* 2001;9(2):303-20.
152. Siegelman ES, Rosen MA. Body MRI. Çebi Olgun D, editor: İstanbul Tıp Kitabevi; 2008. 425-73.
153. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Miké V. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up. *Cancer.* 1977;40(4):1365-85.
154. Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D. Medullary carcinoma of the breast: mammographic and US appearance. *Radiology.* 1989;170(1 Pt 1):79-82.
155. Chopra S, Evans AJ, Pinder SE, Yeoman LJ, Ellis IO, Elston CW, et al. Pure mucinous breast cancer-mammographic and ultrasound findings. *Clin Radiol.* 1996;51(6):421-4.
156. Goodman DN, Boutross-Tadross O, Jong RA. Mammographic features of pure mucinous carcinoma of the breast with pathological correlation. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes.* 1995;46(4):296-301.
157. Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, Higuchi K, Kimura M, Koida T, et al. MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(1):179-83.

158. Günhan-Bilgen I, Memiş A, Ustün EE, Zekioglu O, Ozdemir N. Metaplastic carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(6):1421-5.
159. Patterson SK, Tworek JA, Roubidoux MA, Helvie MA, Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast: mammographic appearance with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(3):709-12.
160. Velasco M, Santamaría G, Ganau S, Farrús B, Zanón G, Romagosa C, et al. MRI of metaplastic carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(4):1274-8.
161. Yeh ED, Jacene HA, Bellon JR, Nakhliis F, Birdwell RL, Georgian-Smith D, et al. What radiologists need to know about diagnosis and treatment of inflammatory breast cancer: a multidisciplinary approach. *Radiographics.* 2013;33(7):2003-17.
162. Phalak KA, Sedgwick EL, Dhamne S, Gutierrez C. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: malignant phyllodes tumor with osteosarcomatous differentiation. *Radiographics.* 2013;33(5):1377-81.
163. Geisler DP, Boyle MJ, Malnar KF, McGee JM, Nolen MC, Fortner SM, et al. Phyllodes tumors of the breast: a review of 32 cases. *The American surgeon.* 2000;66(4):360-6.
164. Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology.* 1996;198(1):121-4.
165. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, Okafuji T, Eguchi T, Sakai S, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology.* 2006;241(3):702-9.
166. Lim HS, Jeong SJ, Lee JS, Park MH, Kim JW, Shin SS, et al. Paget disease of the breast: mammographic, US, and MR imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics.* 2011;31(7):1973-87.
167. Mussurakis S, Carleton PJ, Turnbull LW. MR imaging of primary non-Hodgkin's breast lymphoma. A case report. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987).* 1997;38(1):104-7.
168. Murakam S, Nagano H, Okubo K, Sakata H, Tsuji Y, Ishiguro T, et al. Angiosarcoma of the breast: report of a case and its findings of MRI. *Breast cancer (Tokyo, Japan).* 2001;8(3):254-8.
169. Oyar O. Radyolojide Temil Fizik Kavramlar: Nobel Tıp Kitabevleri; 1998; 3-148.
170. Berg WA. Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(5):1225-8.
171. Oyar O, Gülsoy U. Tıbbi Görüntüleme Fiziği: İzmir Tıp Kitabevi; 2003. 424-30.
172. Bland K, Copeland E. Breast. Schwartz S, editor: McGraw-Hill Inc; 1994. 531-66.



173. 33. Ulusal Radyoloji Kongresi. Kadın Görüntüleme Kurs Kitabı 2013. 72-1.
174. Heywang S. Mamography. Heywang S, editor. Stuttgart - New York 1997. 11-80.
175. Handel E. Advances in breast imaging. Hematol Oncol Clin North Am. 1999; 45(1):45-67.
176. Gordon PB. Ultrasound for breast cancer screening and staging. Radiologic clinics of North America. 2002;40(3):431-41.
177. Taşkın F. Dijital meme tomosentezi ve kontrastlı mamografi. Türk Radyoloji Derneği. 2014;2:182-9.
178. Moon WK, Im J-G, Noh D-Y, Han MC. Nonpalpable breast lesions: evaluation with power Doppler US and a microbubble contrast agent—initial experience. Radiology. 2000;217(1):240-6.
179. Jackson VP. The current role of ultrasonography in breast imaging. Radiologic clinics of North America. 1995;33(6):1161-70.
180. American College of Radiology. Standard for the breast ultrasound examination Reston (VA). 2002. 208:284-289
181. Balcı P. İleri MR Uygulamaları: Meme. 27 Ulusal Radyoloji Kongre Kitapçığı. 2006; 125-129.
182. Gokalp G, Topal U, Kizilkaya E. Power Doppler sonography: anything to add to BI-RADS US in solid breast masses? European journal of radiology. 2009;70(1):77-85.
183. Oyar O, Gürsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği 2003. 281-366.
184. Yang WT, Lam WW, Cheung H, Suen M, King WW, Metreweli C. Sonographic, magnetic resonance imaging, and mammographic assessments of preoperative size of breast cancer. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 1997;16(12):791-7.
185. Sardanelli F, Melani E, Ottonello C, Parodi RC, Imperiale A, Massa T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast in characterizing positive or uncertain mammographic findings. Cancer detection and prevention. 1998;22(1):39-42.
186. Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. Radiology. 1997;203(1):137-44.
187. Goscin CP, Berman CG, Clark RA. Magnetic resonance imaging of the breast. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center. 2001;8(5):399-406.
188. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. Radiologic clinics of North America. 2004;42(5):919-34.
189. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. Radiology. 2001;220(1):13-30.

190. Müller-Schimpfle M, Ohmenhäuser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology*. 1997;203(1):145-9.
191. Rao AA, Feneis J, Lalonde C, Ojeda-Fournier H. A Pictorial Review of Changes in the BI-RADS Fifth Edition. *Radiographics*. 2016;36(3):623-39.
192. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(13):1081-7.
193. American College of Radiology. American College of Radiology Breast imaging reporting and data system (ACR BI-RADS). 4th edition ed2003. 103-105.
194. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, Appleton CM, Berg WA, Burnside ES. ACR BI-RADS® Atlas, Breast imaging reporting and data system. Reston, VA: American College of Radiology. 2013:39-48.
195. American College of Radiology. American College of Radiology Breast imaging reporting and data system (ACR BI-RADS). 5th edition 2013. 87.
196. Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, et al. MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *Journal of computer assisted tomography*. 1986;10(2):615-20.
197. Schnall MD, Rosten S, Englander S, Orel SG, Nunes LW. A combined architectural and kinetic interpretation model for breast MR images. *Academic radiology*. 2001;8(7):591-7.
198. Orel SG. MR imaging of the breast. *Radiologic clinics of North America*. 2000;38(4):899-913.
199. Rankin SC. MRI of the breast. *Br J Radiol*. 2000;73(872):806-18.
200. Leifland K, Lundquist H, Lagerstedt U, Svane G. Comparison of preoperative simultaneous stereotactic fine needle aspiration biopsy and stereotactic core needle biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Acta Radiologica*. 2003;44(2):213-7.
201. Crowe JP, Jr., Rim A, Patrick R, Rybicki L, Grundfest S, Kim J, et al. A prospective review of the decline of excisional breast biopsy. *American journal of surgery*. 2002;184(4):353-5.
202. Liberman L, Feng T, Dershaw D, Morris E, Abramson A. US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology*. 1998;208(3):717-23.
203. Bibbo M, Hanau C. *Cytopathology of the breast*. Tavassoli FA, editor 1999. 75-85.
204. Lee CH, Egglin TK, Philpotts L, Mainiero MB, Tocino I. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology*. 1997;202(3):849-54.
205. Liberman L, Fahs MC, Dershaw DD, Bonaccio E, Abramson AF, Cohen MA, et al. Impact of stereotactic core breast biopsy on cost of diagnosis. *Radiology*. 1995;195(3):633-7.

206. Schwartz GF, Feig SA. Nonpalpable breast lesions: biopsy methods and patient management. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2002;29(1):137-57.
207. Yankaskas BC, Knelson MH, Abernethy ML, Cuttino JT, Jr., Clark RL. Needle localization biopsy of occult lesions of the breast. Experience in 199 cases. *Investigative radiology*. 1988;23(10):729-33.
208. Bilgen I, Memiş A, Üstün E. İşaretleme biyopsisi ile değerlendirilen 550 nonpalpabl meme lezyonunun retrospektif analizi. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi*. 2002;8:487-95.
209. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(2):107-15.
210. Donegan WL. Staging and primary treatment. *Cancer of the breast Philadelphia: WB Saunders*. 1995:357-442.
211. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(17):3628-36.
212. Fleming I. For the American Joint Commission on Cancer. 5th edition ed. Cooper J, Henson D, editors. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997. 45-9.
213. Greene F, Page D, Fleming Iea. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edition ed. New York: Springer-Verlag; 2002. 145-56.
214. Kritek P. Mediastinal Lymphadenopathy. *Decision Making in Medicine*. 2010;3:494-5.
215. Muzio BD. Calcified mediastinal lymph nodes - treated lymphoma Australia: Radiopedia; 2020 [updated 1 December 2020. Available from: <https://radiopaedia.org/cases/calcified-mediastinal-lymph-nodes-treated-lymphoma#:~:text=Calcified%20mediastinal%20lymph%20nodes%20are,is%20in%20the%20anterior%20mediastinum>.
216. İliaz S, İliaz R, Arseven O. Differential Diagnosis of Endobronchial Granulomatous Lesion in Patient with Breast Cancer. *Journal of Kartal Training & Research Hospital*. 2015;26(3):270-3.
217. Kim T-Y, Lee K-H, Han S-W, Oh D-Y, Im S-A, Kim T-Y, et al. A new isolated mediastinal lymph node or small pulmonary nodule arising during breast cancer surveillance following curative surgery: Clinical factors that differentiate malignant from benign lesions. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2014;46(3):280.
218. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997;111(6):1718-23.
219. Jung JI, Kim HH, Park SH, Song SW, Chung MH, Kim HS, et al. Thoracic manifestations of breast cancer and its therapy. *Radiographics*. 2004;24(5):1269-85.

220. Altinkaya M, Altinkaya N, Hazar B. Sarcoidosis mimicking metastatic breast cancer in a patient with early-stage breast cancer. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*. 2016;32(1):71.
221. Tolaney SM, Colson YL, Gill RR, Schulte S, Duggan MM, Shulman LN, et al. Sarcoidosis mimicking metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2007;7(10):804-10.
222. Dragoumis DM, Tsiftoglou AP, Assimaki AS. Pulmonary sarcoidosis simulating metastatic breast cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2008;4(3):134.
223. Dabrowska M, Faber K, Tandejko-Burdyna M, Korczynski P, Krenke R. Etiology of mediastinal lymph node enlargement in patients who underwent EBUS-TBNA. *Eur Respiratory Soc*; 2019(2): 105.
224. Evison M, Crosbie PA, Morris J, Martin J, Barber PV, Booton R. A study of patients with isolated mediastinal and hilar lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA. *BMJ open respiratory research*. 2014;1(1):e000040.
225. Erer OF, Anar C, Erol S, Özkan S. The utility of EBUS-TBNA in mediastinal or hilar lymph node evaluation in extrapulmonary malignancy. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46(1):112-9.
226. Gahlot T, Parakh U, Verma K, Bhalotra B, Jain N. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing mediastinal lymphadenopathy. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2017;34(3):241.
227. Curigliano G, Mandala M, Minchella I, Goldhirsch A. Mediastinal lymphadenopathy in a patient with breast cancer. *The Lancet Oncology*. 2002;3(3):174.
228. Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Kouhashi R, Yabumoto A, et al. Prediction of lymph node metastasis by tumor-infiltrating lymphocytes in T1 breast cancer. *BMC cancer*. 2020;20(1):1-13.
229. McCloud TC, Kalisher L, Stark P, Greene R. Intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic neoplasms. *American Journal of Roentgenology*. 1978;131(3):403-7.
230. Onal C, Findikcioglu A, Guler OC, Reyhan M. The use of 18F-FDG positron emission tomography to detect mediastinal lymph nodes in metastatic breast cancer. *The Breast*. 2020;54:197-202.
231. Webb WR. Chapter 4 - Mediastinum: Lymph Node Abnormalities and Masses. In: Webb WR, Brant WE, Major NM, editors. *Fundamentals of Body CT (Third Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006. p. 49-78.
232. Li Y-Q, Wang K-P, Ben S-Q. Insight into the differences in classification of mediastinal and hilar lymph nodes between Wang's lymph node map and the International Association for the Study of Lung Cancer lymph node map. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(Suppl 4):S246.
233. Uğurluer G, Kibar M, Yavuz S, Kuzucu A, Serin M. False positive 18F-FDG uptake in mediastinal lymph nodes detected with positron emission tomography in breast cancer: a case report. *Case reports in medicine*. 2013;2013.1-5.

234. Mydin HH, Miller D, Chetty M, Currie GP. Recurrent breast cancer and endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration. *Respiratory medicine case reports*. 2012;5:14-5.
235. Yin D, Zhang G, Zhao L, Chai Y. Pulmonary resection and systemic lymph node dissection in a patient with breast cancer who had a 33-year disease-free interval. *World journal of surgical oncology*. 2015;13(1):1-4.
236. Jing W, Ma J-T, Han C-B. Metastatic breast cancer coexisting with HER-2 amplification and EGFR exon 19 deletion benefits from EGFR-TKI therapy: a case report. *Frontiers in oncology*. 2020;10:771.
237. Bidoli E, Virdone S, Hamdi-Cherif M, Toffolutti F, Taborelli M, Panato C, et al. Worldwide Age at Onset of Female Breast Cancer: A 25-Year Population-Based Cancer Registry Study. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-8.
238. Breastcancer.org. Breast Cancer Risk Factors Pennsylvania2020 [updated 11 September 2020. Available from: <https://www.breastcancer.org/risk/factors/age>.
239. Ganz PA. Breast cancer, menopause, and long-term survivorship: critical issues for the 21st century. *The American journal of medicine*. 2005;118(12):136-41.
240. Cancer CGoHFiB. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The lancet oncology*. 2012;13(11):1141-51.
241. Surakasula A, Nagarjunapu GC, Raghavaiah K. A comparative study of pre- and post-menopausal breast cancer: Risk factors, presentation, characteristics and management. *Journal of research in pharmacy practice*. 2014;3(1):12.

# EKLER

## EK 1. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 26.10.2018-E.14114



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/168  
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Doç. Dr. Yasemin GÜNDÜZ  
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Radyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 25.05.2018 tarihli 168 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Mediastinel Kalsifiye Lenfadenopati Bulunan Olgularda Meme Kanseri Sıklığının Araştırılması**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER  
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı İle Aynıdır.  
26...10.2018

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEND4R19R>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya  
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629  
E-Posta :tıp@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tıp.sakarya.edu.tr



