T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

İNTRADUKTAL PAPİLLOM ve SEKRESYON AYRIMINDA SUPERB MICROVASCULAR IMAGING (SMI) YÖNTEMİNİN KULLANIMI

Dr. Cihat TEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ

İNTRADUKTAL PAPİLLOM ve SEKRESYON AYRIMINDA SUPERB MICROVASCULAR IMAGING (SMI) YÖNTEMİNİN KULLANIMI

Dr. Cihat TEK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim süresince gerek radyoloji ve gerekse deontoloji konularında, geniş bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, asistanı olmaktan her zaman onur duyacağım çok değerli hocam Sayın Dr. Pınar Nercis KOŞAR'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Klinik çalışmalarımın yanı sıra tez çalışmam sırasında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN'e ve Dr. Pınar CELEPLİ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim sırasında tüm konularda desteğini gördüğüm Dr. Enver Necip KÖSEOĞLU'na, Dr. Elif ERGÜN'e, Dr. Fatma Dilek GÖKHARMAN'a, Dr. Hasan YİĞİT'e, Dr. Olcay ÇİNER'e, Dr. Mahmut KACAR'a, Dr. Tülin DEĞİRMENCİ'ye, Dr. Batuhan ÖZKAYA'ya ve özellikle bu tezin hazırlanmasında yadsınamaz yardımları olan Dr. Funda UÇAR'a teşekkürü borç bilirim.

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan ve hayatımın her döneminde desteklerini gördüğüm sevgili anne ve babama teşekkür ederim.

Tıp fakültesi ve asistanlık hayatım boyunca kendisini tanımaktan onur duyduğum, tez çalışmam sırasında moral ve motivasyon açısından bana sonsuz destek veren değerli dostum, manevi kardeşim Dr. Mehmet Akif GÜLER'e teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamda fikir ve katkılarını esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan kıymetli dostum, ağabeyim, Dr. Murat ALIŞIK'a şükranlarımı sunarım.

Birlikte geçirdiğimiz yıllar boyunca uyum içinde çalıştığımız tüm uzman ve asistan arkadaşlarım ile kliniğimizde görevli teknisyen, hemşire ve personelimize sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cihat TEK

2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLOLAR LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
3. GEREÇ VE YÖNTEM 12
4. BULGULAR 17
5. TARTIŞMA 23
6. SONUÇ 28
7. KAYNAKLAR 29
8. EKLER 34

KISALTMALAR

ACR : Amerikan Radyoloji Koleji
AUC : Area under curve – Eğri altındaki alan
BI-RADS : Breast Imaging – Reporting and Data System
CEUS : Kontrastlı ultrasonografi
CI : Confidence interval – güven aralığı
cSMI : Renkli Superb Microvascular Imaging
CW Doppler : Continuous-wave Doppler ultrasonografi
HE : Hematoksilen – Eozin
İDP : İntraduktal papillom
İİAB : İnce iğne aspirasyon biyopsisi
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
mSMI : Monokrom Superb Microvascular Imaging
PDUS : Power Doppler ultrasonografi
PW Doppler : Pulsed-wave (spektral) Doppler ultrasonografi
RDUS : Renkli Doppler ultrasonografi
ROC : Receiver operating characteristic
SMI : Superb Microvascular Imaging
SWE : Shear-wave elastografi
US : Ultrasonografi

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri 12
Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri..... 17
Tablo 3. Gruplar Arasında Semptomların Görülme Sıklıkları..... 18
Tablo 4. Lezyonların gri skala US özellikleri 20
Tablo 5. Lezyonların vasküler özellikleri 21
Tablo 6. Color SMI'nin (cSMI) tanısal değerlendirme ölçütleri 21

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Meme kadranları 2
Şekil 2. Meme dokusu katmanları 3
Şekil 3. Doppler kayması ve Doppler eşitliği 8
Şekil 4. Geleneksel Doppler yöntemleri ve SMI'nın filtreleme özellikleri 11
Şekil 5. Sekresyon (HE ve Giemsa, Eozinofilik boyanma, x40'lık büyütme) 15
Şekil 6. İntraduktal papillom (HE, Bazofilik boyanma, x40'lık büyütme) 15
Şekil 7. Sekresyon patolojik tanılı hastaya ait US görüntüleri. 18
Şekil 8. İDP patolojik tanılı bir hastaya ait US görüntüleri. 19
Şekil 9. SMI, RDUS, PDUS için ROC grafiği 22

ÖZET

Amaç: Klasik Doppler yöntemleri ile ayırt edilmesi zor olan 1 cm'den küçük intraduktal meme lezyonlarında sekresyon – intraduktal papillom (İDP) ayrımında Superb Microvascular Imaging (SMI) yönteminin tanısal değerinin araştırılması

Gereç ve Yöntem: 1 cm'den küçük 59 lezyonun gri skala ultrasonografi (US), renkli Doppler ultrasonografi (RDUS), Power Doppler ultrasonografi (PDUS) ve SMI verileri kaydedilerek hastalardan biyopsi alındı ve patolojik değerlendirmeleri yapıldı. Ultrasonografi ve Doppler incelemelerinde Toshiba Aplio 500 US (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japonya) cihazı kullanıldı. Patoloji sonuçlarına göre lezyonlar sekresyon ve İDP olmak üzere iki gruba ayrıldı. RDUS, PDUS ve SMI verileri istatistiksel olarak birbirleriyle karşılaştırıldı ve tanısal değerleri araştırıldı.

Bulgular: Patoloji sonuçlarına göre 59 lezyonun 22 tanesi sekresyon iken 37 tanesi İDP idi. Sekresyon grubunda ortalama lezyon boyutu 4,7 ± 0,6 iken, İDP grubunda 4,9 ± 0,8 idi (p=0,315). İki grup arasında gri skala özellikleri olan şekil ve kontur açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). İki grup arasında RDUS ve PDUS özellikleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla p>0,999, p=0,702). Color SMI (cSMI) ile yapılan değerlendirme sonuçlarında sekresyon grubunda bulunan 18 lezyonda (%81,8) vaskülarite saptanmazken; İDP grubunda bulunan 32 lezyonda (%86,5) vaskülarite saptandı (p<0,001). SMI için yapılan ROC analizinde AUC değeri 0,842 (%95 CI: 0,728 – 0,925) olarak hesaplandı (p<0,001).

Sonuç: 1 cm'den küçük intraduktal lezyonlarda sekresyon ve İDP ayrımında SMI'nın, İDP'deki vasküler altyapıyı görüntüleme başarısı nedeniyle konvansiyonel Doppler metodlarına göre daha üstün olduğu ve tanısal olarak değerli olabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Meme görüntüleme, intraduktal papillom, sekresyon, ultrasonografi, mikrovasküler görüntüleme

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to investigate diagnostic value of Superb Microvascular Imaging (SMI) Doppler method for distinguishing intraductal papillomas from duct ectasia with secretion which are all smaller than 1 cm, by comparing both Color Doppler Imaging (CDI) and Power Doppler Imaging (PDI).

Materials and Method: 59 lesions which are smaller than 1 cm were evaluated by gray-scale ultrasonography (US), CDI, PDI and SMI. Obtained data were recorded. Patients underwent biopsy procedure and tissue samples were analysed. Ultrasonographic evaluations and Doppler examinations were performed using Toshiba Aplio 500 US (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan). According to the pathology results, the lesions were divided into two groups as secretion and IDP. CDI, PDI and SMI data were compared statistically and their diagnostic values were investigated.

Results: There were 59 lesions, 22 of them were secretion and 37 of them were intraductal papilloma according to pathological examination. Mean diameter of secretion group was 4,7 ± 0,6 mm and 4,9 ± 0,8 mm for intraductal papilloma group (p=0,315). There wasn't significant difference on grey scale sonografic features such as shape and contour between the two groups (p>0,05). No significant difference was found between the two groups in terms of CDI and PDI characteristics. (respectively p>0,999, p=0,702). In the cSMI evaluation results, there was no vascularity in 18 (81.8%) lesions in the secretion group. Vascularity was detected in 32 patients (86.5%) in the IDP group. In the ROC analysis for the SMI, the AUC value was calculated as 0.842 (95% CI: 0.728 - 0.925) (p <0.001).

Conclusion: It is shown that SMI is more sensitive and specific to distinguish small intraductal papillomas from duct ectasia with secretion, than Color Doppler Imaging and Power Doppler Imaging due to its ability to visualise slow flow speeds of vascular structures.

Key words: Breast imaging, intraductal papilloma, duct ectasia, secretion, ultrasonography, microvascular imaging

1. GİRİŞ

İntraduktal papillomlar, meme duktusları içerisinde gelişen fibrovasküler bir sapla duktus duvarına tutunan epitelyal kökenli lezyonlardır (1). Histopatolojik olarak genellikle benign olmakla birlikte daha nadiren atipik ya da malign formda ortaya çıkabilir (2). Klinik olarak genellikle asemptomatik olabileceği gibi, meme başı akıntısı ve nadiren palpabl kitle ile prezente olmaktadır (3, 4). Özellikle küçük boyutlu olduklarında görüntüleme ile tanıları zor olabilmekte ve ektazik ya da ektazik olmayan duktus içerisinde yerleşen sekresyon ile karışabilmektedir (5). İntraduktal papillomlar genellikle retroareolar bölgede meme santralinde yerleşir. Azımsanamayacak bir bölümü multipl olup periferinde kalan duktusu genişletmektedir. Nadiren infarkt, hemoraji ve kalsifikasyon gibi sekonder değişiklikler gösterebilir. Bu değişiklikleri içerdiğinde mammografide de saptanabilir (6).

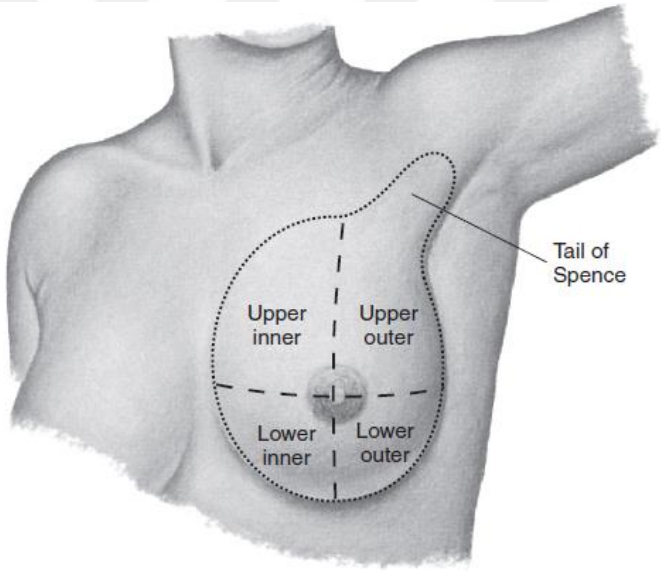
Sekresyonlar ise intraduktal papillom gibi asemptomatik ya da meme başı akıntısı ile prezente olan, ektazik ya da ektazik olmayan duktus lümeni içerisinde yerleşimli, gerçek lezyon olmayan oluşumlardır. Gri skala ultrason incelemede bu iki lezyonu ayırt etmek oldukça güçtür (7-9). Ultrasonografi bulgularında gri skalada genel olarak her iki lezyon da ovoid ya da yuvarlak görünümde olup konturları düzgün ya da mikrolobüledir. Periferal duktus genişlemesi özellikle intraduktal papillomlar için tanımlanmış olsa da sık görülmemekte ve bazen total oklüzyon oluşturan sekretuar lezyonlarda da izlenebilmektedir. Büyük boyutlu intraduktal papillomlarda renkli ya da power Doppler incelemelerinde vasküler pedikül seçilebilmektedir. Ancak özellikle 1 cm'den küçük lezyonlar için klasik Doppler yöntemlerinin duyarlılığı belirgin derecede düşük olduğundan bu lezyonları ayırt etmek oldukça güçtür (6).

Bu çalışmamızda, klasik Doppler yöntemleri ile birbirinden ayırt edilmesi zor olan intraduktal papillomlar ile sekresyonların ayrımında yeni geliştirilen "Superb Microvascular Imaging (SMI)" metodunun, 1 cm'den küçük boyutlu intraduktal papillomlardaki mikrovasküler yatağın vizüalize edilmesinde etkin olup olmadığını ve intraduktal papillomlardaki vaskülarizasyon paternini araştırdık. Bu sayede SMI yöntemi ile intraduktal papillom ve sekresyon ayrımının ortaya koyabilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME ANATOMİSİ

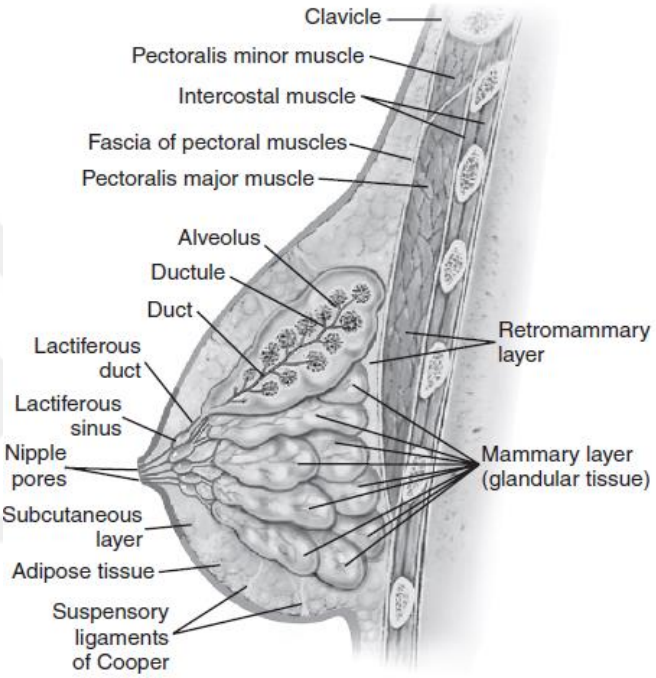
Kadın meme dokusu ekzokrin fonksiyona sahip olduğundan mammarian gland olarak da adlandırılır ve pektoralis majör kasını örten ciltaltı doku ile bu kas arasında yerleşir. Genellikle meme dokusu mediolateral olarak sternumdan aksillaya doğru, kraniokaudal olarak ikinci ve yedinci kostalar arasında bulunur. Muayene bulgularının lokalizasyonunu tanımlamak için üst dört kadrandan (üst iç, üst dış, alt iç, alt dış) ve Spence kuyruğundan söz edilir (Şekil 1). Spence kuyruğu, sık kullanılan bir antite olmamakla birlikte üst dış kadrandaki meme dokusunun aksiller bölgeye uzanımını belirtmek için verilmiş özel bir addır (10).



Şekil 1. Meme kadranları

Meme dokusu üç farklı doku katmanından oluşmaktadır (Şekil 2). Bunlar subkutan, mammarian ve retromammarian doku katmanlarıdır. Subkutan katmanda cilt ve ciltaltı yağ doku bulunmaktadır. Mammarian katman içerisinde glandüler doku, ekskratuar (laktiferöz) duktuslar ve konnektif dokular yer almaktadır. Glandüler doku, santralde yerleşimli meme başına göre radial uzanım gösteren, memeye asıl şeklini ve hacmini veren bağ ve yağ doku içeren 15-20 lobdan oluşur. Glandüler loblardan meme

başına doğru uzanan ekskratuar duktuslar meme başı düzeyinde küçük açıklıklarla sonlanır. Mammarian katmandaki konnektif doku dermisten torasik fasiaya dek uzanarak memenin süspansör ligamanlarını oluşturur. Bu ligamanlar Cooper ligamanları olarak da bilinir ve meme dokusu için destek oluşturur. Retromammar katmanda ise kas, derin konnektif doku ve retromammarian yağ dokusu bulunmaktadır (10).



Şekil 2. Meme dokusu katmanları

Aksiller lenf nodları ise genelde aksiller vasküler yapılar çevresinde kümelenmiş olup pektoralis majör kasının alt sınırı ile toraks posterior duvarının inferolateral kesimi arasında yerleşimlidir. Meme, üst ekstremite ve sırt bölgesi ciltaltı dokularının lenfatiklerini drene etmektedir (10).

2.2. DUKTUS ve DUKTUS LÜMENİ ile İLİŞKİLİ MEME LEZYONLARI

Duktus ve duktus lümeni ile ilişkili lezyonlar başlıca duktal ektazi, sekresyon, intraduktal papillomlar ve nadir görülen papiller karsinomlardır (6).

2.2.1. Duktal Ektazi ve Sekresyon

Duktusla ilişkili lezyonların yaklaşık %25-55'ini oluşturmaktadır (7). 1920'li yıllardan 1950'lere kadar varikosel tümör, plazma hücreli mastit, komedo mastit ve mastitis obliterans olarak da adlandırılmış olan duktal ektazi, duktal yapıların genellikle 3 mm'den daha geniş ve tortiyöz görünüme sahip olması ile karakterizedir (11-14). Patofizyolojisinde periduktal kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir (15). Gebelik, laktasyon gibi etyolojik faktörler duktal ektazi gelişiminde rol oynar. Spontan meme başı akıntısı yapan nedenlerden en önde geleni olmakla birlikte asemptomatik de olabilir. Özellikle kanlı meme başı akıntısı varlığında ilk olarak akla gelmelidir (16, 17). Duktal ektazi bilateral ya da unilateral görülebilmektedir (17). Genellikle intraluminal proteinöz içerikli sekretuar oluşumlarla birliktelik gösterir (18). Bu sekresyonlar duktus duvarına impakte olduğunda sıklıkla intraduktal papillom gibi gerçek lezyonlarla ayırt edilmesi güçleşir. Lezyon boyutu küçüldüğünde ise bu ayrım radyolojik olarak daha da zorlaşır.

2.2.2. İntraduktal Papillom (İDP)

İntraduktal papillomlar duktus ilişkili lezyonların yaklaşık %36-59'unu oluşturmaktadır (7, 9). Tüm benign meme lezyonlarının ise yaklaşık %5'ini kapsamakta ancak bu oran genç hastalarda biraz daha yükselmektedir (19). Meme başı akıntısının önemli nedenlerinden biri olmasının yanı sıra azımsanamayacak bir bölümü asemptomatiktir ve yapılan radyolojik incelemelerde rastlantısal olarak fark edilir (20). Histopatolojik olarak genelde benign natürde, fibrovasküler sapla duktus duvarına tutunan epitelyal lezyonlardır. Soliter ya da multipl olabilirler. Soliter olanlar genellikle ortalama 48 yaş civarında, multipl olanlar ise 41 yaş civarında görülmekte ve sıklıkları yaş artışı ile belirgin ölçüde azalmaktadır. Soliter olanlar genel olarak daha büyük boyutla prezente olmakta ve benign kabul edilmekte, multipl olanlar ise yaklaşık %5 oranında atipi içerebilmektedir. Bunlar malign transformasyon riski nedeniyle yakın takip edilmekte ve genellikle eksizyona yönlendirilmektedir (21-23).

Mammografik incelemede özellikle retroareolar yerleşimli küçük papillomlar, meme dansitesinin bu düzeyde daha fazla olması ve görece daha az kompresyon uygulanabilmesi nedeniyle okült kalabilmektedir. Daha büyük boyutlardaki papillomlar ise yuvarlak ya da oval şekilli ve düzgün-belirgin sınırlı olup yaklaşık

%25'e kadar varan oranda benign kalsifikasyonlar içerebilmektedir (6). Sonografik incelemede dilate duktus içerisine doğru büyüyen düzgün sınırlı, yuvarlak ya da oval hipoekoik şekilde prezente olmaktadır (6, 24). Doppler incelemelerinde vaskülaritenin gösterilmesi ile tanınırlar. Ancak lezyon boyutu küçük olduğunda konvansiyonel Doppler metodları ile vaskülaritelerinin ortaya konması zorlaştığından, ektazik duktus lümeninde yerleşimli duvara impakte sekretuar materyallerle ayrımı güçtür (25).

2.2.3. Papiller Karsinom

Meme kanserleri genellikle duktus epitelinden köken almasına karşın papiller karsinomlar tüm meme kanserlerinin yaklaşık %2-3'ünü, intraduktal meme lezyonlarının ise yaklaşık %3-10'unu oluşturmaktadır (24). Genellikle retroareolar bölgede saptanmakta ve postmenapozal yaş grubunda görülmektedir (26). Mammografik olarak genelde düzgün sınırlı, oval şekilli olabilir. İnvazyon açısından şüphe uyandıran, belirsiz sınırlı fokal alanlar bulundurabilir (27). Sıklıkla pleomorfik mikrokalsifikasyon içerir (6). Ultrasonografik incelemede hipoekoik solid yapıda ya da papiller uzanımlar içeren multiseptalı kompleks kistik kitle şeklinde prezente olabilir. Doppler incelemede yaygın kaotik ve kompleks vaskülarite göstermektedir (26, 27).

2.3. MEME GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Meme görüntülemede temel olarak kullanılan yöntemler mammografi, ultrason (US) ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Ayrıca sonografik incelemelere ek olarak Doppler ve elastografi yöntemleri de kullanılmaktadır.

2.3.1. Mammografi

Mammografi, x ışını prensipleri ile çalışan ve meme kanseri taramalarında temel oluşturan görüntüleme yöntemidir. Tarama mammografileri sayesinde meme kanserine spesifik mortalitede yaklaşık %30 azalma saptanmıştır. Ayrıca 40-49 yaşları arasında mammografi ile tarama görüntülemesi yapılan kadınların, yapılmayanlara oranla daha az sıklıkta mastektomi ve kemoterapi gereksinimi duyduğu gösterilmiştir (28-31). Bu yüzden Amerikan Radyoloji Derneği tarafından 40 yaş üzerindeki kadınlara tarama mammografisi önerilmektedir.

Mammografinin, lezyon saptamada yaklaşık %70-85 duyarlılığı olmasına karşın, özellikle kadın popülasyonun yaklaşık yarısında izlenen dens meme paterni nedeniyle bu duyarlılık düzeyleri belirgin derecede azalmakta ve ek inceleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (32, 33). 40 yaşından genç kadınlarda ise meme paterni genel olarak daha dens olduğundan mammografik duyarlılık belirgin düşüktür. Bundan dolayı 40 yaş altında semptomatik hastalarda ya da tarama gruplarında diğer inceleme yöntemleri öncelikli tercih edilmelidir (33).

2.3.2. Gri Skala Ultrasonografi (US)

US, meme kanserinde tarama amacıyla kullanılmamakla birlikte mammografide okült kalabilen lezyonları tespit etmede oldukça duyarlıdır. Özellikle mammografik duyarlılığın düşük olduğu dens meme paterninde ve genç hastalarda primer görüntüleme yöntemi olma potansiyeli taşımaktadır (34, 35). Yaygın, ucuz, kolay uygulanabilir oluşu pozitif özelliklerinden olup kullanıcı bağımlı oluşu, sübjektivite, kalsifikasyon duyarlılığının düşük oluşu zayıf yönlerinden bazılarıdır (35).

2.3.3. Doppler Yöntemleri

Doppler yöntemleri, sonografik olarak tespit edilen lezyonların vasküler altyapısını görüntülemeye yönelik uygulanan ek inceleme metodlarıdır. Primer olarak meme lezyonlarında konvansiyonel Doppler yöntemleri kendi başına kullanılmamakta lezyonların birçoğundaki düşük akımlı mikrovasküler yatağı göstermekte yetersiz kalmaktadır (36, 37). Günümüzde lezyonların tanısına yönelik sınıflamalarda ve tanı-tedaviye yönelik karar verme mekanizmasında vasküler altyapı henüz standardize olarak uygulanmasa da yeni geliştirilen Superb Microvascular Imaging (SMI) gibi Doppler metodlarındaki düşük akımlara artan duyarlılık sayesinde masum olmayan küçük lezyonlardaki vasküler altyapı vizüalize edilebilecek ve lezyonlara yönelik algoritmalar değişebilecek gibi görünmektedir (38).

2.3.4. Elastografi

Elastografi ses dalgalarını kullanarak dokunun akustik direncine göre sertliğini gösteren bir yöntemdir. Genel olarak malign lezyonlar, benign lezyonlara ve normal

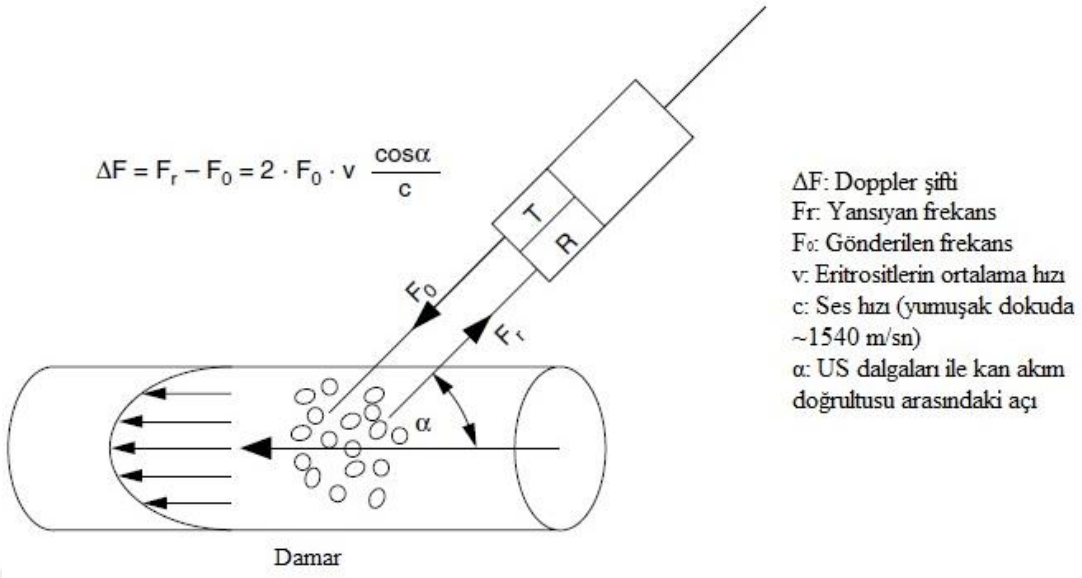
meme dokusuna göre daha serttir. Elastografinin benign-malign ayrımındaki başarısı gri skala US bulguları ile benzer düzeydedir (39).

2.3.5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Radyofrekans dalgaları ile dokuları mıknatıs etkisine sekonder uyaran ve mıknatıs etkisinin geri dönüşü sırasında görüntü elde edilen manyetik rezonans görüntüleme, meme lezyonlarını tespit etmede en duyarlı görüntüleme yöntemidir (25). Duyarlılığı %71-100 arasında değişmekte olup özellikle mammografik duyarlılığın %35-40'lara kadar düştüğü dens meme paterni varlığında etkinliği daha belirgindir (40). MRG'nin, yüksek ailesel risk varlığında tarama amacıyla da kullanılması önerilmektedir. MRG'nin lezyon saptamadaki üstünlüğüne karşın yüksek maliyet, ulaşılabilirliğinin zor oluşu, çekimdeki teknik zorluklar ve Gadolinyum toksisitesi gibi negatif yönleri de bulunmaktadır (40, 41).

2.4. KLASİK DOPPLER YÖNTEMLERİ ve SMI

Adını Avusturyalı fizikçi ve matematikçi olan Christian Johann Doppler'den alan bu yöntemlerin temel prensibi Doppler etkisine (kayması) dayanır. Bu prensibe göre bir ses kaynağı, durağan bir gözlemciye doğru hareket ettiğinde gözlemci, sesi mesafe değişimi ile daha farklı algılar. Örneğin; bir ambulans ya da sivrisinek sabit bir dinleyiciye yaklaşırken yayılan ses dalgalarının frekansı artacağından tiz algılanır; uzaklaşırken ses dalgalarının frekansı azalacağından daha pes olarak algılanır. Eritrositler gibi hızlı hareket eden hedefler çoğu zaman gri skala US'de görüntülenemezler. Ancak geri yansıyan ultrason sinyalinde hareketli yansıtıcıların hareketini gösterecek frekans bilgileri de mevcuttur. Damar içerisindeki yansıtıcı yüzeyler olan kan elemanları, transduserden gelen ses demetine göre hareketli olduğundan, geri yansıyan ultrason frekansında değişiklik meydana gelir. Bu frekans değişimine Doppler kayması (şifti) denir. Doppler kayması Doppler eşitliği ile tanımlanır (Şekil 3). Doppler yöntemleri bu frekans değişikliklerini saptayarak kan akımı hakkında hız, yön, debi ve hacim bilgileri verir (42).



Şekil 3. Doppler kayması ve Doppler eşitliği

2.4.1. Meme Lezyonlarında Doppler US Kullanımı

Doppler ultrasonografi meme kitlelerinin vasküler altyapısını değerlendirmek için uygun bir yöntemdir. Önceki çalışmalarda lezyonların Doppler özelliklerinin gerçek bir lezyon olup olmadığına karar vermek ve benign-malign ayrımı yapmak açısından önemli olduğu gösterilmiştir (43). Özellikle malignite düşündüren Doppler bulguları hem periferal hem de santral vaskülarite varlığı, vaskülerlerin penetrans ya da kaotik dağılım göstermesidir (43, 44). Ancak bütün bunlara rağmen benign ve malign lezyonlardaki Doppler bulgularının örtüşmesi nedeniyle konvansiyonel Doppler tekniklerinin rolü tartışmalıdır. Konvansiyonel Doppler yöntemlerinin 0.1 mm'den küçük ve düşük akım hızına sahip vasküler yapıları görüntülemede sınırlılıkları mevcuttur (45). Meme lezyonlarında intratümöral mikrovasküler altyapının görüntülenememesi yetersiz radyolojik ve patolojik korelasyona neden olmaktadır (46).

2.4.2. Continuous-wave (CW) Doppler

CW Doppler yöntemi sürekli olarak puls gönderen ve sinyal kaydeden iki transduser elemanı kullanır. Doppler sinyalleri, ultrason demeti zayıflayana dek,

görüntü alanına giren tüm vasküler yapılardan alınır. Kan akım hızı eritrositlerden yansıyan sinyallerin frekans kaymasına dayanarak hesaplanır. Ancak yer ve yön bilgisi sağlamaz. Genellikle aortik stenoz gibi durumlarda oluşan yüksek hızlı akımları saptamak için kardiyolojik görüntülemelerde kullanılır (42, 47).

2.4.3. Pulsed-wave (PW) Doppler

Spektral Doppler olarak da bilinen PW Doppler yöntemi kısa aralıklı ve hızlı pulslar göndererek akım hızını gerçek zamanlı bir şekilde belirler. Bu sayede sistolik ve diastolik hız bilgisinin yanında debi, rezistif-pulsatil indeks gibi bilgiler de vererek vasküler analizin kantifikasyonunu sağlar (42, 48).

2.4.4. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

RDUS, renk kodlamaları kullanarak akım yönü ve hızı hakkında semi-kantitatif bilgi verir. Sağladığı yön bilgisi sayesinde venöz sistem reflü akımlarının ve subklavyen çalma sendromu gibi patolojilerin tanısı konabilir (42, 48).

2.4.5. Power Doppler Ultrasonografi (PDUS)

PDUS, yön bilgisi vermeksizin Doppler sinyallerinin amplitüdünü (gücünü) ölçerek görüntülemeye olanak sağlar. RDUS'de ise frekans analizi ile Doppler görüntüleme yapılır ve RDUS'deki yüksek filtreleme özellikleri düşük hızların görüntülenmesini olanaksız kılar. PDUS'de görüntülemenin amplitüd bazlı yapılması ve düşük hızları görüntüden çıkarmayan filtreleme özellikleri sayesinde RDUS'ye göre daha düşük akımlar saptanabilir. Ancak bunlar görüntülemede avantaj sağlarken diğer yandan hareket artefaktları açısından daha duyarlı hale getirir (42, 48).

2.4.6. SMI

Konvansiyonel Doppler yöntemlerinin sınırlılıklarının üstesinden gelmek için, son zamanlarda Toshiba tarafından "Superb Microvascular Imaging (SMI)" adı verilen yeni bir Doppler US tekniği geliştirilmiştir. SMI, gürültü ve istenmeyen sinyalleri (clutter) ortadan kaldırmak ve düşük hızlı akım sinyallerini korumak için çok boyutlu bir filtreyi benimserken, geleneksel Doppler sistemleri tek boyutlu bir filtre kullanır. Buna bağlı olarak konvansiyonel Doppler tekniklerinde gürültü (clutter) ile üst üste

binen düşük hızlı akım sinyallerinde de kayıp görülür. Bu vaskülerlerin görüntülenememesi lezyonların gerçek mikrovasküler altyapısı hakkında bilgi alınamamasına neden olmaktadır. SMI'da doku hareketini tanımlamak, çıkarmak ve gerçek kan akımını görüntülemek için adaptif bir algoritma mevcuttur. Bu sayede ince kalibrasyondaki ve çok düşük akım hızına sahip vasküler yapılar vizüalize edilebilmekte ve sonuç olarak SMI'nın meme lezyonları hakkında daha ayrıntılı mikrovasküler bilgi sağlayacağı düşünülmektedir (38, 45, 49).

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), 2013 yılında meme kanseri taramasında daha standart bir kullanım ve raporlama sistemine olanak tanıyan beşinci Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) sınıflandırmasını geliştirmiştir. Bu son kılavuzda kitlelerin kategorize edilmesinde US bulgularının yanında vaskülarite ve elastografik özelliklerinin de değerlendirilmesi önerilmektedir (50, 51).

2.4.7. SMI'nın Çalışma Prensibi

SMI'nin temelinde akım sinyallerini, bu sinyallerin üst üste geldiği doku hareket artefaktlarından etkili bir şekilde ayıran güçlü ve akıllı bir algoritma bulunmaktadır. Bu sayede SMI, en düşük hızlı akım bileşenlerini bile detaylı bir şekilde tanımlar (38, 52, 53).

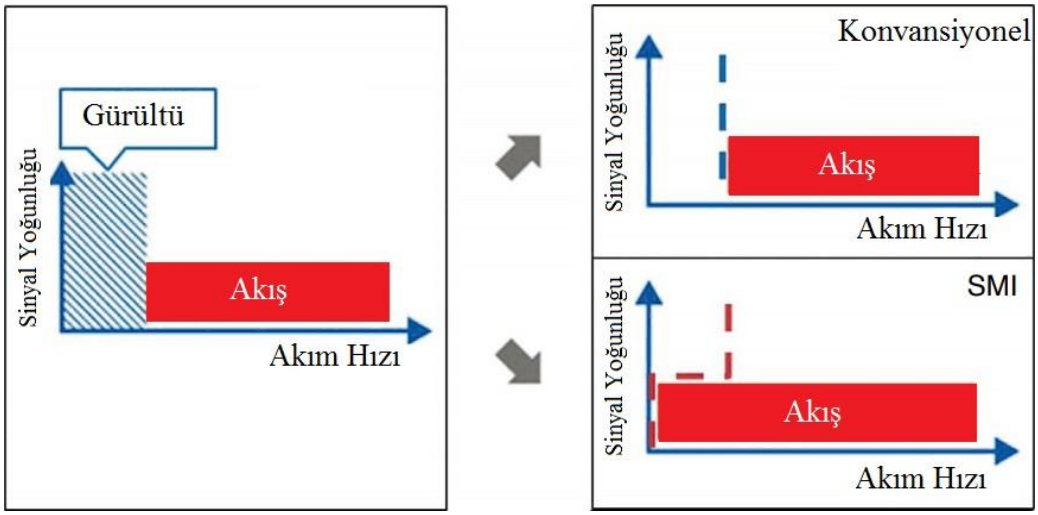
2.4.8. Geleneksel Doppler görüntüleme ve SMI

Hem kan akışı hem de doku hareketi (gürültü) ultrasonik Doppler sinyalleri üretir. Gürültü sinyalleri düşük hızlı kan akış bileşenlerinin üst üste biner (38).

Konvansiyonel Doppler görüntüleme, gürültü ve hareket artefaktlarını gidermek için bir duvar filtresi uygular ve düşük hızlı bileşenlerin kaybına yol açar. SMI, gürültü sinyallerini ayıklar ve doku hareketini tanımlamak ve çıkarmak, gerçek kan akışını ortaya çıkarmak için yeni bir adaptif algoritma kullanır (38) (Şekil 4).

Konvansiyonel Doppler teknikleri, asıl olarak yüksek hızlı ve bundan dolayı yüksek çözünürlüklü kan akımlarını görüntüleme hedefi ile geliştirilmiştir. Bu hedefin ötesine geçen SMI, düşük hızlı kan akımlarını da görselleştirebilmektedir (38, 52).

Düşük hızlı kan akımının saptanmasında en önemli sorun, yakındaki yapılardan kaynaklanan gürültü sinyallerinin varlığıdır. Geleneksel teknikler bu hareket artefaktlarını gerçek kan akımından ayırt edemez (38, 53).



Şekil 4. Geleneksel Doppler yöntemleri ve SMI'nın filtreleme özellikleri

2.4.9. SMI'nın Farklı Modları

SMI iki farklı mod ile kullanılabilmektedir: Monokrom (gri tonlamalı) ve renkli:

• Renk modu (cSMI), B modu ve renk bilgilerini eş zamanlı olarak gösterir.

• Gri tonlama modu (mSMI) sadece damar sistemi üzerine odaklanır, daha iyi bir hale getirilir, daha sonra da arka plan bilgisi verilir (38).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

TCSB Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyoloji Kliniği'ne semptomatik olarak veya meme kanseri taraması amacıyla başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubu gri skala US incelemesinde intraduktal lezyon tespit edilen 34 hastaya ait 59 lezyondan oluşturuldu. İncelemelerde Toshiba Aplio 500 US (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japonya) cihazı ve 12-18 MHz yüksek frekanslı lineer prob (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japonya) kullanıldı. Lezyonların renkli Doppler US, power Doppler US ve SMI verileri kaydedildi.

Çalışma öncesi TCSB Sağlık Bilimleri Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulu'ndan tez onayı alındı (Ek-1). Araştırmaya alınan hastalara araştırmanın amacı, uygulanacak prosedür hakkında sözlü bilgilendirme yapıldı. Sözlü bilgilendirmeyi takiben onam formunu (Ek-2) imzalayan gönüllü hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan olgular, Tablo 1'de belirtilen kriterlere göre seçildi.

Tablo 1. Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri
Kadın cinsiyet	Bilinen meme malignitesi öyküsü
18-75 yaş arasında olmak	Duktal epitelyal hiperplazi
Sekresyon ya da IDP* tanısı	Fibroadenom
Lezyonların 1 cm'den küçük olması	Gebelik
	Laktasyon döneminde olmak
	Prolaktin aksını etkileyen ilaç kullanımı
	Lezyonların 1 cm'den büyük oluşu

*IDP: İntraduktal Papillom

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri, semptomatik ya da asemptomatik oluşu, semptomlarının süresi ile östrojen, progesteron ve prolaktin aksını etkileyen ilaç kullanım öyküleri sorgulandı.

İncelemeler supin pozisyonda bilateral memeye yönelik, 20 yıllık tecrübesi olan bir meme radyoloğu ve 4 yıllık tecrübesi olan bir radyolog tarafından gerçekleştirildi. İntraduktal lezyon tespit edilen hastaların gri skala US, renkli Doppler US, Power Doppler US ve Superb Microvascular Imaging (SMI) bulguları kaydedildi. Öncelikle lezyonlara yönelik ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. İİAB sonucu tanısal olmayan hastalar, tekrar çağırılarak tru-cut biyopsi işlemi gerçekleştirildi. Sitoloji ve patoloji spesimenleri 15 yıllık deneyimi olan bir patolog tarafından değerlendirildi.

3.3. LEZYONLARIN GRİ SKALA US İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalar supin pozisyonda konumlandırılarak Toshiba Aplio 500 US cihazında, 12-18 MHz yüksek frekanslı lineer prob kullanılarak gri skala inceleme gerçekleştirildi. Bilateral meme US incelemesinde gri skalada saptanan lezyonların konum, boyut, morfolojik özellikleri kaydedildi.

3.4. LEZYONLARIN DOPPLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Gri skala US'de tespit edilerek özellikleri kaydedilen lezyonların power Doppler ve renkli Doppler özelliklerine bakıldı. Prob lezyonun tam üzerinde ve lezyona dik tutularak, lezyon içerisinde olabilecek mikrovasküler yapılara bası oluşturmayacak şekilde hareketsiz tutuldu. Çerçeve genişliği lezyon alanının hemen çevresindeki meme dokusu ile sınırlandı. Pulse repetation frequency (PRF) ve renk kazancı artefakt oluşturmayacak şekilde ayarlandı. Power ve renkli Doppler incelemeler için skala 2.1-4 cm/sn, duvar filtresi 50-100 Hz, çerçeve yenileme hızı 5-25 fps olarak ayarlandı. Bu incelemelerden sonra renkli Superb Microvascular Imaging Doppler (cSMI) yöntemi ile lezyonların power ve renkli Doppler incelemelerinde gözlenmeyen mikrovasküler özellikleri araştırıldı. SMI incelemede skala 0.8-1.6 cm/sn, duvar filtresi 50-100 Hz, çerçeve yenileme hızı 25-100 fps olarak ayarlandı. Elde olunan Doppler sinyallerinin üzerine pulsed-wave (PW) Doppler

konarak arteriyelize sinyal varlığı araştırıldı ve buna göre lezyonların Doppler özellikleri Doppler sinyali var/yok olarak kaydedildi.

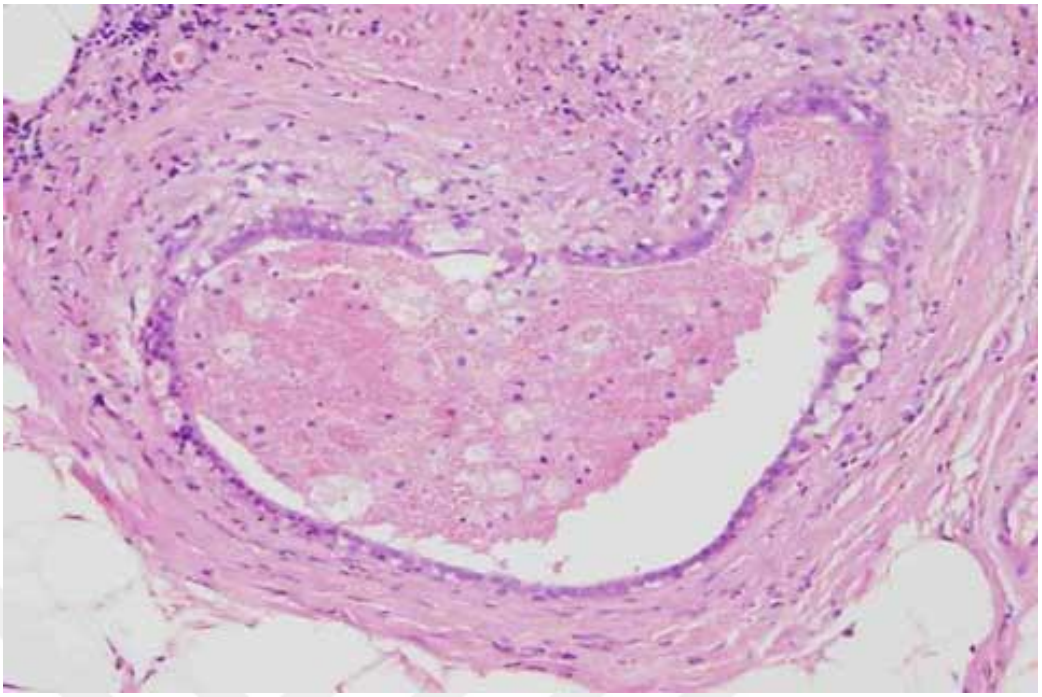
3.5. LEZYONLARA YÖNELİK BİYOPSİ İŞLEMİ

Tespit edilen lezyonlara yönelik öncelikle %10'luk Povidon İyot ile antisepsi sonrasında İİAB işlemi gerçekleştirildi. İİAB işlemleri 10 cc'lik 21 Gauge Genject (Genject Sağlık Ürünleri A.Ş., Ankara, Türkiye) enjektörle önce vakumlanmadan daha sonra vakumlama yöntemi ile lezyonun santraline girerek iki defa gerçekleştirildi. Aspiratlar lamlara yayıldı.

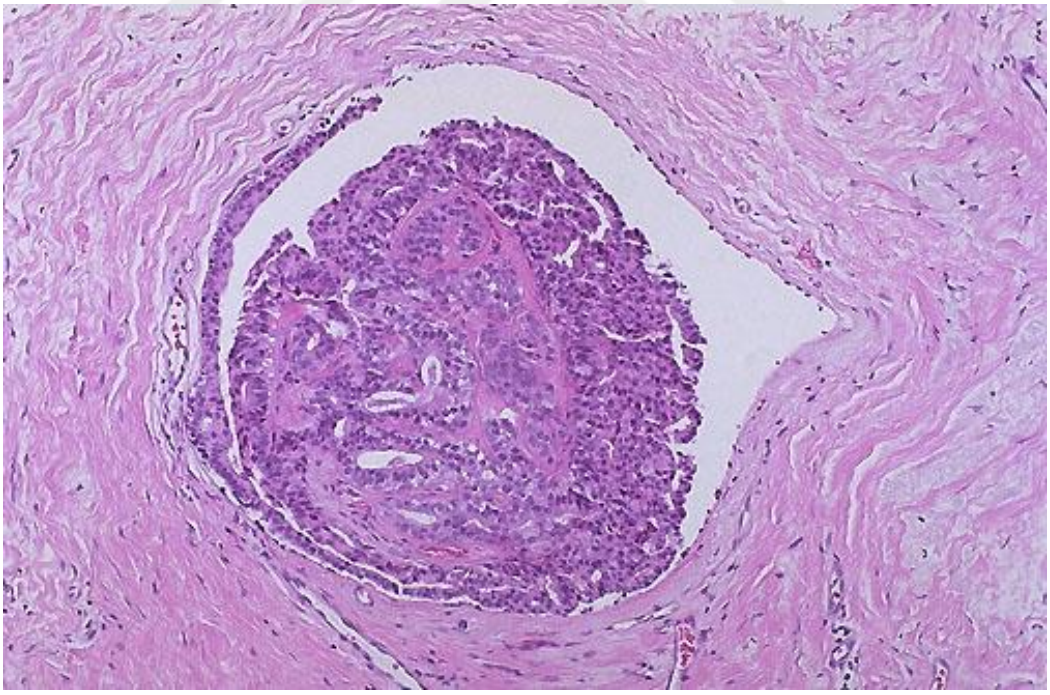
İİAB sonucu tanısal olmayan ya da yetersiz gelen hastalar ise ikinci defa çağırılarak %10'luk Povidon İyot antisepsisi sonrası 5 cc Prilokain ile lokal anestezi uygulanarak keskin uçlu bistüri ile cilt kesisi sonrası tru-cut biyopsi işlemi gerçekleştirildi. Her işlemde lezyonlardan en az 3 en çok 5 kere örnekleme yapıldı. Bu işlemlerde Geotek (Geotek Medikal Ltd, Ankara, Türkiye) 14 ve 16 Gauge 100 mm uzunluğunda yarı otomatik ve tam otomatik iğneler kullanıldı.

3.6. PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Lezyonlardan alınan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) örnekleri lam üzerine püskürtülerek kitap açma yöntemiyle yayıldı. Yaymalar Hematoksilen-Eosin (HE) ve ek olarak May Grunwald Giernsa ile boyandı. Tru-cut biyopsi örnekleri ise %10'luk Formalin içeren cam şişelere konarak fikse edildi. Daha sonra parafin bloklara gömüldü. Uygun boyutlarda doku kesici ile kesilerek Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanarak 15 yıllık bir patolog tarafından değerlendirildi. Sekresyon ve intraduktal papillom preparatları Şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5. Sekresyon (HE ve Giemsa, Eozinofilik boyanma, x40'lık büyütme)



Şekil 6. İntraduktal papillom (HE, Bazofilik boyanma, x40'lık büyütme)

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) programında yapıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma parametrik dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Parametrik veriler Student's t testi, non-parametrik veriler ise Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Nominal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (Pearson ki-kare; Fisher's exact test) testi kullanıldı. Uygulanan Doppler yöntemlerinin tanısal değerlerini belirlemek için ROC curve analizi kullanıldı. Testlerin eğri altında kalan (AUC), duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri hesaplandı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 11 Kasım 2017-20 Nisan 2018 tarihleri arasında TCSB Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyoloji Kliniği'ne semptomatik olarak veya meme kanseri taraması amacıyla başvuran 37 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 21 - 71 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 46.3 ± 13,56 idi. Çalışmaya dahil edilen 37 hastada 62 lezyon tespit edildi. Patoloji sonuçları duktal epitelyal hiperplazi olan 1 hasta ve fibroadenom olan 2 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplamda çalışmaya 34 hasta ve 59 lezyon dahil edildi. Patolojik incelemelerde 13 hastaya ait 22 lezyon sekresyon; 23 hastaya ait 37 lezyon İDP tanısı aldı. İki hastada sekresyon ve İDP'ye birlikte rastlandı.

Sekresyon grubunda ortalama yaş 47.89 ± 13,98; İDP grubunda ortalama yaş 44,89 ± 13,19 olup iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (p=0,547). Her iki grupta doğurganlık ortanca (minimum-maksimum) değerleri 2 (0-6) idi ve anlamlı farklılık göstermemekteydi (p=0,775) (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Demografik Özellikleri

	Sekresyon	**İDP**	**p değeri**
Yaş *	47,89 ± 13,98	44,89 ± 13,19	0,547
Doğum Sayısı **	2 (0-6)	2 (0-6)	0,775

* Değerler ortalama ± standart sapma şeklinde gösterildi. Student's t testi kullanıldı.
** Değerler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Mann Whitney U testi kullanıldı.

4.2. HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'i semptomatik, 16'sı asemptomatik idi. Sekresyon grubunda 4 hasta meme başı akıntısı, 4 hasta memede hassasiyet, 6 hasta memede ağrı, 2 hasta memede şişlik hissinden yakınmaktaydı. İDP grubunda ise 5 hasta meme başı akıntısı, 4 hasta memede hassasiyet, 9 hasta memede ağrı, 2 hasta memede şişlik hissinden şikayetçiydi. Gruplar arasında semptomlar açısından

istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (tüm semptomlar için p>0,05) (Tablo 3).

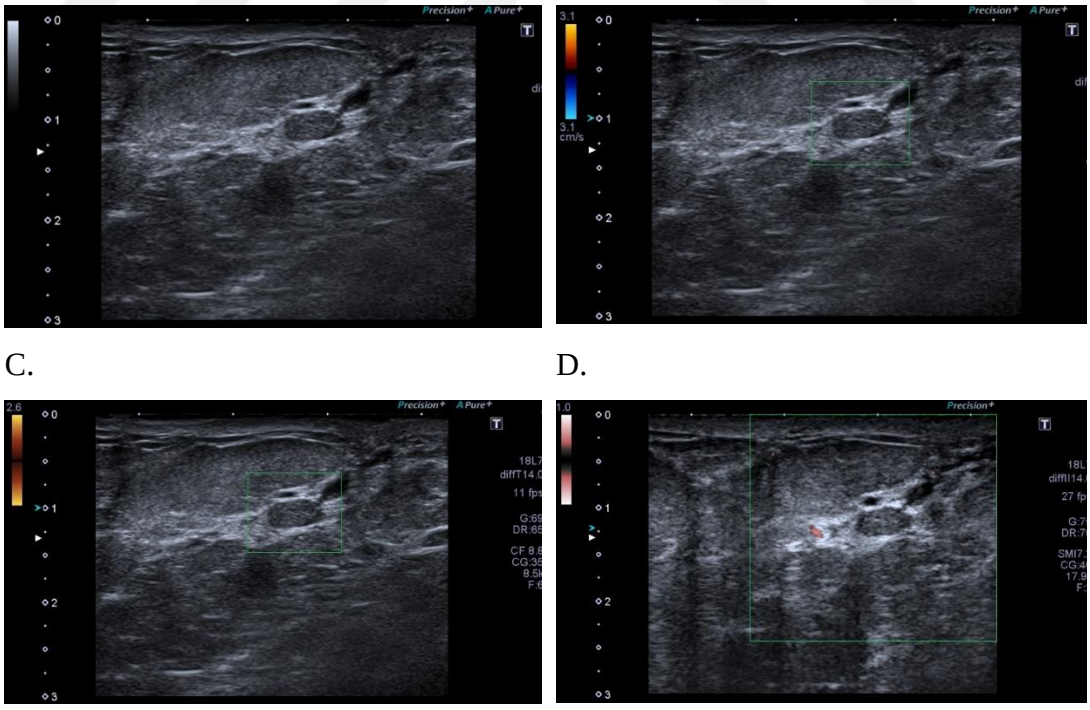
Tablo 3. Gruplar Arasında Semptomların Görülme Sıklıkları

	Sekresyon (n=22)	**İDP (n=37)**	**p değeri**
	n (%)	n (%)	
Meme Başı Akıntısı	4 (%18,2)	5 (%13,5)	0,715
Memede Hassasiyet	4 (%18,2)	4 (%10,8)	0,455
Memede Ağrı	6 (%27,3)	9 (%24,3)	0,801
Memede Şişlik Hissi	2 (%9,1)	2 (%5,4)	0,624

4.3. GRİ SKALA US, RDUS, PDUS VE cSMI GÖRÜNTÜLEMELERİ

Çalışmaya dahil edilen ve patoloji sonucu sekresyon olarak raporlanan bir hastanın gri skala, RDUS, PDUS ve cSMI görüntüleri Şekil 7'de gösterilmektedir.

A. B.



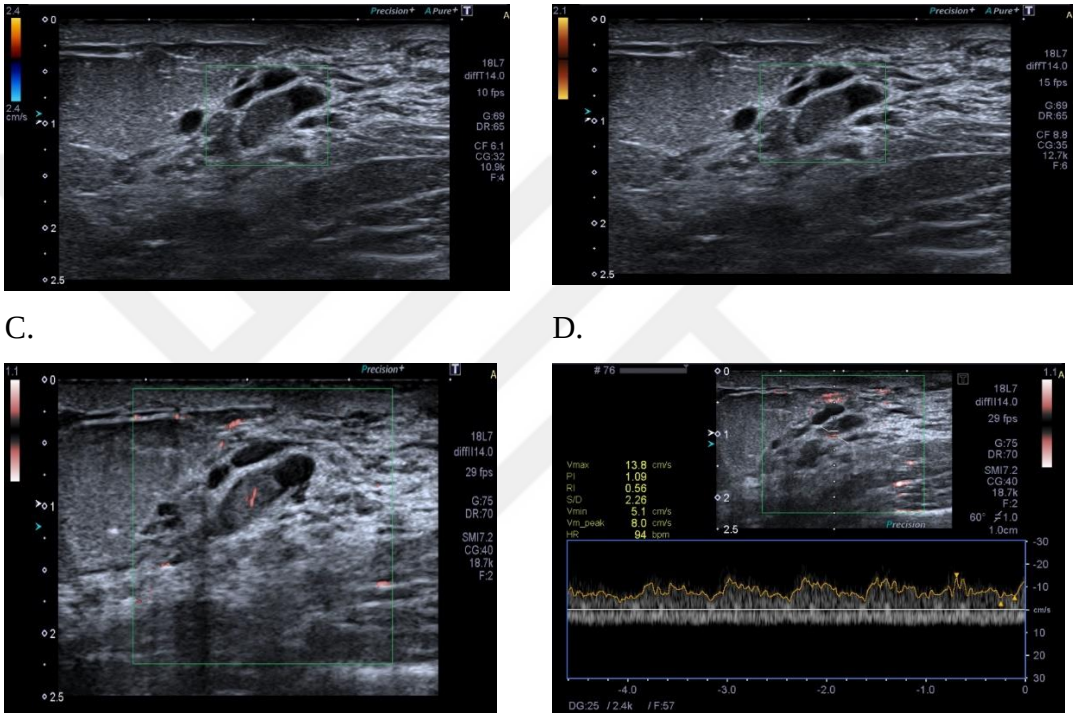
C. D.

Şekil 7. Sekresyon patolojik tanılı hastaya ait US görüntüleri.

Gri skala US'de (A) duktus lümenini dolduran düzgün sınırlı lezyon izlenmekte. Lezyonun RDUS (B), PDUS (C) ve cSMI (D) incelemelerinde vaskülarite göstermediği dikkati çekmekte.

Çalışmaya dahil edilip patoloji sonucu İDP olarak raporlanan bir hastanın RDUS, PDUS ve cSMI görüntüleri Şekil 8'de gösterilmektedir.

A. B.



C. D.

Şekil 8. İDP patolojik tanılı bir hastaya ait US görüntüleri.

RDUS (A) ve PDUS'de (B) vasküler kodlanma izlenmezken, cSMI'da (C) vaskülarite gözlenmekte. Spektral Doppler incelemede arteriyelize akım mevcut (D).

4.4. GRİ SKALA ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen 34 hastadaki 59 lezyon gri skala özelliklerine göre boyut, kontur, şekil açısından değerlendirildi. Lezyonların gri skala özelliklerinden boyut, şekil ve kontur açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Lezyonların gri-skala US özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Lezyonların gri skala US özellikleri

		SEKRESYON (n=22)	İDP (n=37)	p değeri
BOYUT (mm)		4,7 ± 0,6	4,9 ± 0,8	0,315
		n (%)	n (%)	
ŞEKİL	YUVARLAK	12 (%54,5)	15 (%40,5)	0,296
	OVOİD	10 (%45,5)	22 (%59,5)	
	İRREGÜLER	0 (%0)	0 (%0)	
KONTUR	DÜZGÜN	15 (%68,2)	24 (%64,9)	0,795
	İRREGÜLER	7 (%31,8)	13 (%35,1)	
	SPİKÜLE	0 (%0)	0 (%0)	

4.5. VASKÜLARİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dahil edilen 59 lezyon RDUS, Power Doppler US ve cSMI ile değerlendirildi. Lezyonlar RDUS ile vaskülarite açısından var/yok şeklinde değerlendirildi.

Değerlendirilen 59 lezyonun 22'sinin patoloji sonucu sekresyon ve 37'sinin patoloji sonucu İDP idi. RDUS incelemesinde sekresyon grubunun 21'inde (%95,5) vaskülarite yok iken 1 tanesinde (%4,5) vardı. RDUS incelemelesinde 34 İDP'de (%91,9) vaskülarite yok iken 3 İDP'de (%8,1) vaskülarite saptandı. RDUS incelemede bu iki grup arasında vasküler özelliklerin vizüalize edilebilirliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,999) (Tablo 5).

PDUS incelemede ise sekresyon grubundaki lezyonların 20 tanesinde (%90,9) vaskülarite yok iken 2 tanesinde vaskülarite (%9,1) saptandı. PDUS incelemesinde İDP tanılı lezyonların 32'sinde (%86,5) vaskülarite gözlenmedi, 5 lezyonda (%13,5) vaskülarite saptandı. PDUS incelemede de bu iki grup arasında vasküler görüntüleme açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,702) (Tablo 5).

Yapılan Color SMI (cSMI) Doppler incelemesinde sekresyonların 18'inde (%81,8) vaskülarite izlenmezken, 4 tanesinde (%18,2) vaskülarite saptandı. cSMI incelemesinde İDP'lerin 32'sinde (%86,5) vaskülarite saptanırken yalnızca 5 lezyonda (%13,5) vasküler kodlanma izlenmedi. İDP'de saptanan vasküler yapılar genel olarak

tek, lineer ve polar özellikteydi. Sekresyon ve İDP grupları grup arasında cSMI bulguları açısından istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,001) (Tablo 5).

Tablo 5. Lezyonların vasküler özellikleri

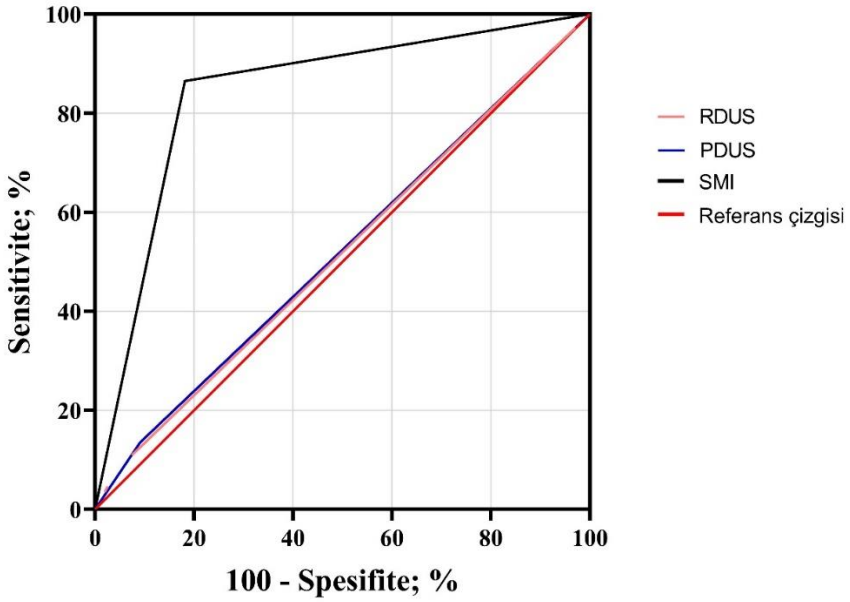
	Doppler Özellikleri	Sekresyon (n=22)	İDP (n=37)	p değeri
RDUS	**Vasküler Kodlanma Yok**	21 (%95,5)	34 (%91,9)	>0,999
	Vasküler Kodlanma Var	1 (%4,5)	3 (%8,1)	
PDUS	**Vasküler Kodlanma Yok**	20 (%90,9)	32 (%86,5)	0,702
	Vasküler Kodlanma Var	2 (%9,1)	5 (%13,5)	
cSMI	**Vasküler Kodlanma Yok**	18 (%81,8)	5 (%13,5)	<0,001
	Vasküler Kodlanma Var	4 (%18,2)	32 (%86,5)	

Bu sonuçlara göre cSMI yönteminin sekresyon ile İDP ayrımında duyarlılığı %86,49 (%95 CI: 72,02 -94,09); özgüllüğü %81,82 (%95 CI: 61,48 – 92,69); pozitif prediktif değeri %88,89 (%95 CI: 74,69 – 95,59); negatif prediktif değeri %78,26 (%95 CI: 58,10 – 90,34) olarak hesaplandı (Tablo 6). Ayrıca yapılan receiver operating characteristic (ROC) curve analizinde, eğri altında kalan SMI için 0,842 (%95 CI: 0,728 – 0,925) ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001) (Şekil 9).

Tablo 6. Color SMI'nin (cSMI) tanısal değerlendirme ölçütleri

	Yüzde (%)	%95 CI
Sensitivite	86,49	72,02 – 94,09
Spesifite	81,82	61,48 – 92,69
Pozitif Prediktif Değer	88,89	74,69 – 95,59
Negatif Prediktif Değer	78,26	58,10 – 90,34

CI: Confidence Interval (Güven Aralığı)



Şekil 9. SMI, RDUS, PDUS için ROC grafiği

RDUS ve PDUS incelemelerin her ikisi de sekresyon ve İDP gruplarını birbirinden anlamlı olarak ayırmamaktaydı. Buna rağmen RDUS ve PDUS inceleme için sensitivite değerleri sırasıyla %8,1 ve %13,5 iken spesifisite değerleri sırasıyla %95,4 ve %90,4 idi. PDUS incelemenin RDUS incelemeye göre sekresyon ve İDP ayrımındaki sensitivitesi anlamlı olarak yüksekken ($p<0,001$), spesifisitesi istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,001$).

Bu sonuçlara göre sekresyon ve intraduktal papillom (İDP) ayrımında hasta yaşı ve doğurganlık gibi demografik özelliklerin, hasta semptomlarının ve lezyonların gri skala ultrasonografi özelliklerinin arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca konvansiyonel Doppler bulguları da sekresyon ile İDP ayrımında yeterli düzeyde bilgi sağlamadı. Ancak lezyonların Color SMI (cSMI) Doppler bulguları ile patoloji sonuçları arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan analizde; cSMI ile patoloji sonucu sekresyon gelen 22 lezyonun 18'inde vaskülarite saptanmazken 4'ünde vasküler kodlanma izlendi. 37 İDP vakasının 5'inde vasküler kodlanma izlenmezken 32'sinde vaskülarite saptandı. Bu sonuçlara göre cSMI yönteminin sekresyon ile İDP ayrımında duyarlılığı %86,49; özgüllüğü %81,82; pozitif prediktif değeri %88,89; negatif prediktif değeri %78,26 olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

İntraduktal papillomlar (İDP) meme duktusları içerisinde gelişen epitelyal kökenli lezyonlardır. Malignite potansiyelleri nedeniyle patolojik tanı ve takip gerektiren bu lezyonlar özellikle küçük boyutlu olduklarında, duktus içerisinde yerleşen köpüksü makrofajlar ve amorf debriden oluşan katılaşmış sekresyonlarla kolaylıkla karışabilmektedir (54). Her iki patolojinin de yaygın olarak görülmesi ve ayırıcı tanı zorlukları, gereksiz biyopsilere ve MRG gibi ileri radyolojik görüntüleme yöntemlerinin uygulanmasına neden olduğu kadar gerçek lezyonların atlanmasıyla da sonuçlanmaktadır.

Literatürde sekresyon ve İDP ayrımında hasta yaşı ve doğurganlık gibi demografik özelliklerin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Leithner ve ark. (55) yaptıkları çalışmalarında yaş ve menapoz ile dukal ektazi-sekresyon, İDP ve malignite grupları arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır. Li ve Bhimji ile Ganesan ve ark. çalışmalarında İDP ve sekresyonun her yaşta görülebileceğini belirtmişlerdir (56, 57). Benzer şekilde çalışmamızda da sekresyon ve İDP grupları arasında yaş ve doğurganlık sayısı arasında ilişki saptanmadı.

Gri skala US incelemesinde sekresyon ve özellikle 1 cm'den küçük boyutlarda intraduktal papillomu ayırt edici tipik bir bulgu yoktur. Her ikisi de duktus içerisinde yerleşmiş, düzgün sınırlı, nodüler ve oval şekilli, orta ve yüksek eko yapısında kitle lezyonları ile prezente olur. Hamed ve ark. (58) yaptıkları çalışmada gri skala ultrasonografi özellikleri olan şekil, kontur, ekojenite ile sekresyon ve İDP ayrımının yapılamadığını belirtmişlerdir. Aljarrah ve ark. (59) bu iki lezyonun ayrımında boyut, şekil ve kontur özelliklerini karşılaştırmışlar; ancak bu özelliklere dayanarak sekresyon ve IDP ayrımının yapılamayacağı sonucuna ulaşmışlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde gri skala US'de boyut, şekil ve kontur özelliklerinin sekresyon ile intraduktal papillomları birbirinden ayırt etmede yetersiz olduğu sonucuna varıldı.

Hamed ve ark. (58) aynı çalışmada sekresyon ile İDP ayrımında lezyonların renkli ve power Doppler US özelliklerinin belirleyici olduğunu bildirmişlerdir. Bu lezyonlarda vaskülarite saptanması durumunda intraduktal papillom lehine, avasküler olması durumunda ise sekresyon lehine değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise

bu lezyonların ayrımı konvansiyonel Doppler metodları ile yapılamamıştır. Konvansiyonel Doppler yöntemlerinin bu ayrımda yetersiz kalma nedeninin lezyonlar boyutlarının küçük olması (Hamed ve ark. Çalışmalarında ortalama lezyon boyutu 8,7 mm ± 4,3 mm; bizim çalışmamızda sekresyon için 4,7 ± 0,6 mm, İDP için 4,9 ± 0,8 mm) ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Birdwell ve ark. (60) 33'ü malign (ortalama boyut 16,9 mm), 36'sı benign (ortalama boyut 18 mm) olan toplam 69 solid meme lezyonu üzerine yaptıkları çalışmada, lezyonların vasküler altyapısının saptanmasında PDUS'nin RDUS'ye göre daha duyarlı olduğunu ancak her iki grubun da vasküler özelliklerinin örtüşmesi nedeniyle benign-malign ayrımında yeterli düzeyde bilgi sağlamadığını belirtmişlerdir. Wright ve ark. (61) benzer bir çalışmayı 51'i malign, 49'u benign (her iki grubun da ortalama lezyon boyutu 16 mm) toplam 100 lezyonda gerçekleştirmişler, PDUS'nin RDUS'ye göre daha duyarlı olduğunu ancak her iki incelemenin de benign-malign ayrımında yetersiz kaldığını bildirmişlerdir. Milz ve ark. (62) da benzer bir çalışmayı 118 lezyonda yapmışlar PDUS'nin RDUS'den daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da boyutları 1 cm'yi geçmeyen intraduktal meme lezyonlarının vaskülaritesinin görüntülenmesinde PDUS incelemenin RDUS incelemeye göre daha duyarlı olduğu saptandı. Ancak her iki yöntemin de sekresyon ve İDP'yi birbirinden ayırmada yetersiz olduğu saptandı. Bu durumun bizim çalışmamızdaki lezyon boyutlarının küçük olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Konvansiyonel Doppler yöntemlerine göre daha yeni bir metod olan Superb Microvascular Imaging (SMI) yöntemi ile ilgili ilk çalışma Çin'de Ma ve ark. tarafından meme lezyonları üzerine yapılmış 2015 yılında yayınlanmıştır (63). Bu prospektif çalışmada 123 meme lezyonunun RDUS ve SMI özellikleri karşılaştırılmış ve bu yöntemlerin benign-malign ayrımında kullanılabilirliği tartışılmıştır. Benign lezyonlarda daha az sayıda, malign lezyonlarda ise daha fazla sayıda ve daha karmaşık vasküler yapılar saptanmıştır. Ayrıca benign ve malign lezyon ayrımı açısından SMI ile gözlenen vasküler sayısı ile RDUS'de saptanan vasküler sayısı farkının daha belirleyici olduğu, bu farkın fazla olması durumunda lezyonların malign olma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da 1 cm'den küçük olan ve bu nedenle konvansiyonel Doppler metodları ile vasküler altyapısının görüntülenmesi zor olan intraduktal lezyonlarda RDUS, PDUS ve SMI ile gerçek

intraduktal lezyonlar olan intraduktal papillomların gerçek lezyon olmayan sekresyon gibi intraduktal oluşumlardan ayırt edilmesinde; SMI'nın intraduktal papillomlardaki vasküler yatağı vizüalize etmede RDUS ve PDUS'den üstün olduğu gözlendi.

Zhan ve ark. (64) 79 hastadaki BIRADS 3 ve 4 kategorisinde yer alan 37'si malign 45'i benign olan 82 meme lezyonunda (ortalama boyutlar 2,5 x 2 x 2,8 cm) RDUS, PDUS, Advanced Doppler Flow (ADF) ve SMI kullanarak penetran vasküler yapılar araştırmışlar ve SMI'nın diğer yöntemlerden üstün olduğunu bildirmişlerdir. SMI'nın bir malignite göstergesi olan penetran vasküler yapı görüntülemesinde RDUS'ye göre %27,2 daha başarılı olduğu saptanmıştır. Ayrıca penetran vasküler yapı saptanan lezyonların BIRADS kategorisinin bir basamak yükseltilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Bunun, istatistiksel olarak eğri altında kalan alanı artırdığını belirtmişlerdir (AUC 0,914 vs. 0,947, $P < 0,05$).

Yongfeng ve ark. (65) 94'ü benign (ortalama boyut 14,23 ± 9,03 mm), 41'i malign (ortalama boyut 16,76 ± 9,20 mm) olan 135 meme lezyonu üzerinde PDUS ve SMI kullanarak lezyonları mikrovasküler sayısına göre avasküler, hipovasküler ve hipervasküler olarak sınıflamışlar; vaskülerlerin morfolojik dağılımını santral, periferal ve paternini lineer, dallanan ve diffüz olarak belirtmişlerdir. Ayrıca penetran vasküler varlığını araştırmışlardır. Bu sınıflamaların benign-malign ayrımında kullanılabilirliğini araştırmışlar ve lezyonların vasküler altyapısının görüntülenmesinde SMI'nın PDUS'ye göre daha başarılı olduğunu göstermişlerdir. SMI'nın semi-kantitatif değerlendirmede sensitivitesi %80,5 spesifitesi %80,9 pozitif prediktif değeri %64,7 ve negatif prediktif değeri %90,5 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca SMI'nın lezyonların santralinde kalan vasküler yapıları PDUS'den daha iyi gösterdiğini, penetran vasküler yapıları görüntülemede PDUS'den daha üstün olduğunu belirtmişlerdir.

Park ve ark. (66) tarafından Kore'de yapılan ve 2016 yılında yayınlanan çalışmada histopatolojik olarak tanı almış ortalama boyutları 29 mm (en küçük 9 mm, en büyük 42 mm) 21 meme kanserinde (19 invaziv duktal kanser, 2 duktal karsinoma in situ) tümör anjiogenezinin sayısal ve morfolojik (lineer, noktasal, penetran, dallanan) olarak değerlendirilmesinde RDUS, PDUS ve SMI karşılaştırılmıştır. SMI'nın konvansiyonel yöntemlerden daha fazla sayıda vaskülarite gösterebildiği ve vasküler dağılım ile morfolojiyi daha iyi ortaya koyabildiği belirtilmiştir.

Xiao ve ark. (67) 58'i malign, 74'ü benign olmak üzere 132 lezyon üzerine yaptıkları çalışmada RDUS, cSMI, mSMI ve kontrastlı mikrovasküler ultrasonografi (CMVI) yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Lezyonlardaki vasküler sayısını ve morfolojisini RDUS, cSMI, mSMI ve CMVI ile görüntüleyerek birbirleriyle karşılaştırmışlar; mSMI ve CMVI'nın cSMI ve RDUS'den daha üstün olduğunu ancak birbirleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir.

Park ve Seo (68) tarafından yapılan sistematik derlemede meme lezyonlarının vasküler görüntülemesinde SMI'nın kontrastlı US (CEUS) kadar başarılı olduğu bildirilmiş; kontrast madde yan etkisi görülmemesi ve kontrast madde enjeksiyonu sonrası görüntü işleme nedeniyle zaman kaybedilmemesi nedeniyle SMI'nın CEUS'ye iyi bir alternatif olabileceği belirtilmiştir.

Zhu ve ark. (69) 121 hastadaki 123 meme lezyonunda benign-malign ayrımında gri skala US, RDUS, SMI ve shear-wave elastografi (SWE) kullanmışlardır. Bu çalışmaya dahil edilen lezyonların boyutları ortalama 18,71 ± 14,81 mm'dir (benign grup 16,3 ± 11,1 mm; malign grup 22,5 ± 18,8 mm). Yaptıkları değerlendirmelerde gri skala US incelemeye ek olarak gerçekleştirilen SMI ve SWE kombinasyonunun benign-malign ayrımında en iyi performansı gösterdiğini saptamışlardır (sensitivite %85,42 spesifite %84 AUC 0,8969 $p<0,001$).

Kore'de yapılan ve 2018 yılında yayınlanan çalışmada Kim ve ark. (70) 61 hastadaki 62 intraduktal meme lezyonunun benign-malign ayrımında gri skalaya ek olarak Doppler görüntüleme kullanımının duyarlılığı artırdığını ve bu açıdan SMI'nın RDUS ve PDUS'den daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Sensitivite ve spesifite açısından AUC değerlerini yalnızca gri skala US için 0,712; gri skala US-RDUS kombinasyonu için 0,858; gri skala US-PDUS kombinasyonu için 0,860; gri skala US-SMI kombinasyonu için 0,922 olarak hesaplamışlardır. SMI'nın vasküler sayısını, morfolojisini ve dağılımını daha iyi gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu özelliklere dayanarak skorlama sistemi geliştirmişler ve cut-off değeri 8 olarak kabul edildiğinde gri skala-SMI kombinasyonunun intraduktal lezyonlarda benign-malign ayrımı için sensitivite değerini %83,3; spesifite değerini %87; pozitif prediktif değeri %60,6; negatif prediktif değeri %95,6 olarak hesaplamışlardır.

Bakdık ve ark. (71) 39'u benign, 10'u atipik, 5'i malign olan toplam 54 intraduktal meme lezyonunda gri skala US bulguları ve ek olarak PDUS ile SMI

bulgularını karşılaştırmışlardır. Lezyonların boyutları benign grup için ortalama 11,5 ± 4,8 mm; atipik grup için ortalama 9,7 ± 5,5 mm; malign grup için 22,8 ± 15,4 mm ölçülmüştür. Patoloji sonucu benign olan lezyonlarda lineer özellikte, kaotik olmayan vasküler yapılar gözlemlemişlerdir. Hipervaskülarizasyonun görüntülenmesinde PDUS'nin ve SMI'nın duyarlılığını sırasıyla %66,6 ve %86,6 olarak saptamışlardır. Malignite için PDUS'nin ve SMI'nın sensitivitesini sırasıyla %56 ve %68; spesifitelerini sırasıyla %72 ve %95 olarak hesaplamışlar; SMI'nın PDUS'ye göre daha duyarlı ve spesifik olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda SMI'nın vasküler görüntülemede RDUS ve PDUS'ye göre daha sensitif ve spesifik olduğu saptandı. Ek olarak patolojik natürü benign bir lezyon olan İDP'nin vaskülaritesi lineer, tek ve polar özellikte izlendi.

Literatürde sekresyon ve İDP ayrımında SMI kullanımı üzerine herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca intraduktal lezyonlarda SMI kullanımı üzerine son aylarda çıkan sadece iki çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızın literatürdeki çalışmalardan farkı lezyonların intraduktal yerleşimli ve 1 cm'den küçük (sekresyon için 4,7 ± 0,6 mm; İDP için 4,9 ± 0,8 mm) olmasıdır. Bahsi geçen çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da vasküler altyapıyı göstermede SMI'nın RDUS ve PDUS'ye göre anlamlı derecede üstün olduğu saptandı. SMI'nın sekresyon ve IDP ayrımında duyarlılığı %86,49; özgüllüğü %81,82; pozitif prediktif değeri %88,89; negatif prediktif değeri %78,26 olarak hesaplandı. Bu sonuçlar ışığında sekresyon-IDP ayrımında SMI'nın sekresyon için MRG gibi ileri radyolojik incelemelere olan gereksinimi ve gereksiz biyopsileri azaltabileceği, böylelikle maliyet ve iş gücü kaybını azaltabileceği, hasta memnuniyetini artırabileceği kanaatine varıldı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında örneklem grubunun küçük olması ve atipili ya da malign intraduktal lezyonları kapsamaması sayılabilir. İleride malign lezyonları da içeren daha büyük örneklem sayılı yeni çalışmalar yapılabilir.

Her geçen gün üzerinde yeni bir çalışma yapılan Doppler metodlarından SMI, meme görüntülemede ve diğer sistemlerin görüntülenmesinde önemli bir rol sahibi olacaktır. Ancak standardize edilmiş bir konuma ulaşması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda saptanan bulgulara göre meme görüntülemede özellikle boyutları küçük olduğunda birbirinden ayırt edilmesi zor olan olan intraduktal lezyonlardan sekresyon ve İDP ayrımında SMI'nın konvansiyonel Doppler yöntemlerine göre üstün olduğu sonucuna varılmıştır. SMI'nın İDP'deki vasküler altyapıyı görüntülemedeki başarısı ve patoloji ile uyumlu sonuçlar vermesi nedeniyle tanısal anlamda değerli olabileceği düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Ueng S-H, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. Archives of pathology laboratory medicine. 2009;133(6):893-907.
2. Rizzo M, Linebarger J, Lowe MC, Pan L, Gabram SG, Vasquez L, et al. Management of papillary breast lesions diagnosed on core-needle biopsy: clinical pathologic and radiologic analysis of 276 cases with surgical follow-up. Journal of the American College of Surgeons. 2012;214(3):280-7.
3. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE, Stephens TW, Marcy S, Meric F, et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. Journal of the American College of Surgeons. 2003;196(3):354-64.
4. Cardenosa G, Eklund G. Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings. Radiology. 1991;181(3):751-5.
5. Tokuda Y, Kuriyama K, Nakamoto A, Choi S, Yutani K, Kunitomi Y, et al. Evaluation of suspicious nipple discharge by magnetic resonance mammography based on breast imaging reporting and data system magnetic resonance imaging descriptors. Journal of computer assisted tomography. 2009;33(1):58-62.
6. Brookes M, Bourke A. Radiological appearances of papillary breast lesions. Clinical Radiology. 2008;63(11):1265-73.
7. Van Gelder L, Bisschops R, Menke-Pluymers M, Westenend P, Plaisier P. Magnetic resonance imaging in patients with unilateral bloody nipple discharge; useful when conventional diagnostics are negative? World journal of surgery. 2015;39(1):184-6.
8. Carty N, Mudan S, Ravichandran D, Royle G, Taylor I. Prospective study of outcome in women presenting with nipple discharge. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1994;76(6):387.
9. Gülay H, Bora S, Kilicturgay S, Hamaloğlu E, Göksel H. Management of nipple discharge. Journal of the American College of Surgeons. 1994;178(5):471-4.
10. Kelley LL, Petersen C. Sectional Anatomy for Imaging Professionals-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2018.
11. Haagensen C. Mammary-duct ectasia. A disease that may simulate carcinoma. Cancer. 1951;4(4):749-61.
12. Bloodgood JC. The clinical picture of dilated ducts beneath the nipple frequently to be palpated as a doughy worm-like mass, the varicocele tumor of the breast. Surg Gynecol Obstet. 1923;36(486):121-5.
13. Adair FE. Plasma cell mastitis—a lesion simulating mammary carcinoma: a clinical and pathologic study with a report of ten cases. Archives of Surgery. 1933;26(5):735-49.
14. Tice G, Dockerty M, Harrington S. Comedomastisis; a clinical and pathologic study of data in 172 cases. Surgery, gynecology obstetrics. 1948;87(5):525-40.

15. Dixon J, Anderson T, Lumsden AB, Elton R, Roberts M, Forrest A. Mammary duct ectasia. British Journal of surgery. 1983;70(10):601-3.
16. Dixon JM. Periductal mastitis/duct ectasia. World journal of surgery. 1989;13(6):715-20.
17. Webb A. Mammary duct ectasia–periductal mastitis complex. British journal of surgery. 1995;82(10):1300-2.
18. Bonser GM, Dossett JA, Jull JW. Human and experimental breast cancer: Thomas; 1961.
19. Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Allers TM, et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. The American journal of surgical pathology. 2006;30(6):665-72.
20. Cardenosa G. Breast imaging companion: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
21. Liberman L, Tornos C, Huzjan R, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD. Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? American Journal of Roentgenology. 2006;186(5):1328-34.
22. Mercado CL, Hamele-Bena D, Oken SM, Singer CI, Cangiarella J. Papillary lesions of the breast at percutaneous core-needle biopsy. Radiology. 2006;238(3):801-8.
23. Chinyama CN. Benign breast diseases: radiology-pathology-risk assessment. 2nd ed: Springer Science & Business Media; 2013.
24. Mulligan AM, O'malley FP. Papillary lesions of the breast: a review. Advances in anatomic pathology. 2007;14(2):108-19.
25. Eiada R, Chong J, Kulkarni S, Goldberg F, Muradali D. Papillary lesions of the breast: MRI, ultrasound, and mammographic appearances. American Journal of Roentgenology. 2012;198(2):264-71.
26. Schneider J. Invasive papillary breast carcinoma: mammographic and sonographic appearance. Radiology. 1989;171(2):377-9.
27. Liberman L, Feng TL, Susnik B. Case 35: intracystic papillary carcinoma with invasion. Radiology. 2001;219(3):781-4.
28. Shapiro S. Screening: assessment of current studies. Cancer. 1994;74(S1):231-8.
29. Tabar L, Gad A, Holmberg L, Ljungquist U, Fagerberg C, Baldetorp L, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. The Lancet. 1985;325(8433):829-32.
30. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. BMJ. 1988;297(6654):943-8.
31. Plecha D, Salem N, Kremer M, Pham R, Downs-Holmes C, Sattar A, et al. Journal club: neglecting to screen women between 40 and 49 years old with mammography: what is the impact on treatment morbidity and potential risk reduction? American Journal of Roentgenology. 2014;202(2):282-8.

32. Buist DS, Porter PL, Lehman C, Taplin SH, White E. Factors contributing to mammography failure in women aged 40–49 years. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(19):1432-40.
33. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. J Annals of internal medicine. 2003;138(3):168-75.
34. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008;299(18):2151-63.
35. Berg WA. Supplemental screening sonography in dense breasts. J Radiologic Clinics. 2004;42(5):845-51.
36. Burns P, Halliwell M, Wells P, Webb A. Ultrasonic Doppler studies of the breast. Ultrasound in medicine & biology. 1982;8(2):127-43.
37. Schneider B, Miller K. Angiogenesis of breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:1782e90.
38. Hata J. Seeing the unseen. New techniques in vascular imaging. Superb micro-vascular imaging. Toshiba Med Rev. 2014:1-8.
39. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology. 2006;239(2):341-50.
40. Lehman CD. Role of MRI in screening women at high risk for breast cancer. Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 2006;24(5):964-70.
41. Gareth ED, Nisha K, Yit L, Soujanye G, Emma H, Massat NJ, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. Breast cancer research treatment. 2014;145(3):663-72.
42. Schäberle W. Ultrasonography in vascular diagnosis: A therapy-oriented textbook and atlas: Springer; 2018.
43. Lee SW, Choi HY, Baek SY, Lim SM. Role of color and power Doppler imaging in differentiating between malignant and benign solid breast masses. Journal of clinical ultrasound. 2002;30(8):459-64.
44. Kook SH, Park HW, Lee YR, Lee YU, Pae WK, Park YL. Evaluation of solid breast lesions with power Doppler sonography. Journal of clinical ultrasound. 1999;27(5):231-7.
45. Schroeder R-J, Bostanjoglo M, Rademaker J, Maeurer J, Felix R. Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions. European radiology. 2003;13(1):68-79.
46. Buadu L, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Toyoshima S, Sakai S, et al. Colour Doppler sonography of breast masses: a multiparameter analysis. Clinical radiology. 1997;52(12):917-23.
47. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography: Elsevier Health Sciences; 2013.
48. Bhargava SK, Bhargava SK. Textbook of color Doppler imaging: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Limited; 2010.

49. Park A, Seo B, Woo O, Jung K, Cho K, Park E, et al. The utility of ultrasound superb microvascular imaging for evaluation of breast tumour vascularity: comparison with colour and power Doppler imaging regarding diagnostic performance. Clinical radiology. 2018;73(3):304-11.
50. American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). American College of Radiology. 5th ed. 2013.
51. Evans A, Whelehan P, Thomson K, Brauer K, Jordan L, Purdie C, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses: value of shear wave elastography according to lesion stiffness combined with greyscale ultrasound according to BI-RADS classification. British journal of cancer. 2012;107(2):224.
52. Gabriel M, Tomczak J, Snoch-Ziółkiewicz M, Dzieciuchowicz Ł, Strauss E, Oszkinis G. Comparison of superb micro-vascular ultrasound imaging (SMI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for detection of endoleaks after endovascular aneurysm repair (EVAR). The American journal of case reports. 2016;17:43.
53. Fischer T, Schäfer G. SMI–a new technique for the analysis of the microvascular tree in reactive and suspected malignant lymphadenopathy in advanced stages of malignant melanoma. Margins. 2014;2:2.
54. Tourasse C, Coulon A, Dénier J-F. Radio-histological correlations of subtle sonography images. Diagnostic interventional imaging. 2014;95(2):181-95.
55. Leithner D, Kaltenbach B, Hödl P, Möbus V, Brandenbusch V, Falk S, et al. Intraductal Papilloma Without Atypia on Image-Guided Breast Biopsy: Upgrade Rates to Carcinoma at Surgical Excision. Breast Care. 2018.
56. Li A, Bhimji SS. Intraductal Papilloma. StatPearls: StatPearls Publishing; 2018.
57. Ganesan S, Karthik G, Joshi M, Damodaran V. Ultrasound spectrum in intraductal papillary neoplasms of breast. The British journal of radiology. 2006;79(946):843-9.
58. Hamed ST, Abdo M, Ahmed H. Breast discharge: ultrasound and Doppler evaluation. Egypt Natl Canc Inst. 2008;20(3):262-70.
59. Aljarrah A, Malik KA, Jamil H, Jaffer Z, Sawhney S, Lakhtakia R. Diagnostic dilemmas in Intraductal papillomas of the breast-Experience at Sultan Qaboos University Hospital in the Sultanate of Oman. Pakistan journal of medical sciences. 2015;31(2):431.
60. Birdwell RL, Ikeda DM, Jeffrey SS, Jeffrey Jr RB. Preliminary experience with power Doppler imaging of solid breast masses. AJR American journal of roentgenology. 1997;169(3):703-7.
61. Wright I, Pugh N, Lyons K, Webster D, Mansel R. Power Doppler in breast tumours: a comparison with conventional colour Doppler imaging. European journal of ultrasound. 1998;7(3):175-81.
62. Milz P, Lienemann A, Kessler M, Reiser M. Evaluation of breast lesions by power Doppler sonography. European radiology. 2001;11(4):547-54.
63. Ma Y, Li G, Li J, Ren W-d. The diagnostic value of superb microvascular imaging (SMI) in detecting blood flow signals of breast lesions: a preliminary study comparing SMI to color Doppler flow imaging. Medicine. 2015;94(36).

64. Zhan J, Diao X-H, Jin J-M, Chen L, Chen Y. Superb microvascular imaging—a new vascular detecting ultrasonographic technique for avascular breast masses: a preliminary study. European journal of radiology. 2016;85(5):915-21.
65. Yongfeng Z, Ping Z, Wengang L, Yang S, Shuangming T. Application of a novel microvascular imaging technique in breast lesion evaluation. Ultrasound in medicine biology. 2016;42(9):2097-105.
66. Park AY, Seo BK, Cha SH, Yeom SK, Lee SW, Chung HH. An innovative ultrasound technique for evaluation of tumor vascularity in breast cancers: superb micro-vascular imaging. Journal of breast cancer. 2016;19(2):210-3.
67. Xiao X-y, Chen X, Guan X-f, Wu H, Qin W, Luo B-m. Superb microvascular imaging in diagnosis of breast lesions: a comparative study with contrast-enhanced ultrasonographic microvascular imaging. The British journal of radiology. 2016;89(1066):20160546.
68. Park AY, Seo BK. Up-to-date Doppler techniques for breast tumor vascularity: superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasound. Ultrasonography. 2018;37(2):98.
69. Zhu Y-C, Zhang Y, Deng S-H, Jiang Q. Diagnostic Performance of Superb Microvascular Imaging (SMI) Combined with Shear-Wave Elastography in Evaluating Breast Lesions. Medical science monitor. 2018;24:5935.
70. Kim ES, Seo BK, Park EK, Woo OH, Jung K, Cho KR, et al. Significance of microvascular evaluation of ductal lesions on breast ultrasonography: Influence on diagnostic performance. Clinical imaging. 2018.
71. Bakdik S, Arslan S, Oncu F, Durmaz MS, Altunkeser A, Eryilmaz MA, et al. Effectiveness of Superb Microvascular Imaging for the differentiation of intraductal breast lesions. Medical ultrasonography. 2018;20(3):306-12.

8. EKLER

Ek 1. TEZ ONAYI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	CİHAT TEK
TC Kimlik No	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	RADYOLOJİ
Uzmanlık Eğitim Kurumu	SBÜ ANKARA SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr.Yaşar BÜKTE

Akademik Kurul Karar Tarihi:	24/01/2018
Karar No:	001
Tez Konusu:	(X) Uygundur. ( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. ( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( ) Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

Ek 2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

	DOKÜMAN NO: S.TE.R.ON.03	ONAM FORMU
	YAYIN TARİHİ: 30.11.2010	RADYOLOJİ KLİNİĞİ ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE MEME K İĞNE BİYOPSİSİ İŞLEMİ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU
	REV. TARİHİ/REV. NO:	
	Sayfa 1 / 1	

Hastanın adı soyadı: Baba adı-doğum tarihi:
Dosya no:

Meme kesicici iğne biyopsisi işlemi, ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirilmektedir. Ultrasonograffi cihazının meme bölgesi üzerine yerleştirilen bir parçası ile görüntü elde edilir. Aynı seansta biyopsi iğnesi ile meme içindeki tanımlanan anormal dokudan örnek alınmaktadır. Tüm işlem ortalama 30 dakika sürmektedir.

US eşliğinde meme kesici iğne biyopsi işlemi genel olarak hayati tehlike yaratmayan, kolay bir işlemdir. Ancak tüm biyopsi ve küçük cerrahi işlemlerde olduğu gibi istenmeyen etkiler (komplikasyon) ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonların çoğu önemsiz derecede ve geçici olmakla birlikte gerekli önlemlerin alınması faydalı olacaktır. Bu formu okuduktan sonra aklınızda kalan sorular varsa doktorunuza danışınız.

US eşliğinde meme kor biyopsi sırasında ve sonrasında rastlanabilecek komplikasyonlar ve hastalarımızın dikkat etmesi gereken konular:

1) AĞRI: İşleme başlamadan önce biyopsi yapılacak bölgeye enjektörle lokal anestezik (ağrı kesici madde) verilmektedir. Bu sırada geçici bir süre hafif ağrı ve yanma hissi olabilmekte, bunun ardından sıklıkla ağrı hissedilmemektedir. Buna rağmen işlem sırasında ağrı gelişirse doktorunuza bildiriniz. İşlem sonrasında , ağrınız olursa aspirin dışında diğer ağrı kesiciler kullanılabilir. İşlem bölgesine ıslatmadan soğuk uygulanması da faydalı olabilir.

2)KANAMA: Hastaların aspirin ve kan sulandırıcı ilaçları işlem öncesinde bırakması gerekmektedir. Aspirin ve diğer kan sulandırıcı ilaçlar 1 hafta önceden, Kumadin grubu ilaçlar 5 gün önceden- kullanımını tavsiye eden doktorun onayı ile- bırakılmış olmalıdır. İşlemin ertesi günü tekrar ilaç kullanımına başlanabilir. Yüksek tansiyon ve kapl hastalığı için kullanılan ilaçlar, işlemden önce kesilmemelidir. İşlem sırasında hafif kanama gelişmesi ve işlemi takip eden günlerde hafif morluk gelişmesi doğaldır.

3)ENFEKSİYON: Nadir olmakla işlem sonrasındaki ilk 1 hafta içerisinde tüm önlemlere rağmen enfeksiyon gelişmesi ihtimali bulunmaktadır. İşlem bitiminde iğne giriş yeri steril olarak kapatılmaktadır. Pansuman, mikrop kapmaması için 2 gün süreyle muhafaza edilmelidir. Bu 2 gün içinde pansuman bozulursa en yakın sağlık kuruluşunda yeni pansuman yapılması gerekmektedir. Uygun şekilde pansuman yapılmış olmasına rağmen bu süre içerisinde biyopsi yapılan yerde cilt kızarıklığı, ısı artışı ve vücut ısısında genel artış (ateş) gelişirse, işlemi yapan doktorunuza veya en yakın sağlık kuruluşu acil servisine başvurmanız gerekmektedir.

İşleme tok karnına gelmeniz önerilmekte olup işlem sonrasında normal günlük aktivitenizi yapabilirsiniz. İşlem sonrasında işleme bağlı heyecan gibi nedenlerle tansiyon düşüklüğü gelişebilmekte olup istirahatle geçecektir.

HASTANIN veya YAKININ	BİLGİLENDİRMEYİ YAPAN SAĞLIK PERSONELİ
ADI –SOYADI-İMZA :	KAŞE-İMZA:
TARİH: SAAT:	TARİH: SAAT:

Yukarıda yazılanların tamamını okudum, gerekli bilgiyi ve tüm sorularıma cevaplarımı aldım. Komplikasyonlardan birinin gelişme olasılığı ve yapacaklarım hakkında bana ayrıntılı bilgi verilmiştir.Böyle bir durumda biyopsiyi yapan hekim ve biyopsinin yapıldığı merkezin sorumluluğu olmadığını,bunların belli oranda hastada rastlanabilecek komplikasyonlar olduğunu kabul ediyorum. Biyopsi işlemi yapılmasının tüm risklerini ve olası komplikasyonlarını bilerek kabul ediyorum.