T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MAMOGRAFİLERİNDE MİKROKALSİFİKASYON SAPTANAN NON-PALPABLE LEZYONLARIN STEREOTAKTİK BİYOPSİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK VE RADYOLOJİK KORELASYONU

Dr. Fatma DOBUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ceyhan UĞURLUOĞLU

KONYA-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MAMOGRAFİLERİNDE MİKROKALSİFİKASYON SAPTANAN NON-PALPABLE LEZYONLARIN STEREOTAKTİK BİYOPSİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK VE RADYOLOJİK KORELASYONU

Dr. Fatma DOBUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ceyhan UĞURLUOĞLU

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102054 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2015

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı :
Uzmanlık Dalı :
Tez Danışmanı :
Tezin Adı :

Dr. Fatma DOBUR hazırlamış olduğu tezini …/…/2012 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI ( ) TEZ BAŞARISIZ ( )

Jüri Jüri Jüri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Dünyada kanser olan her 4 kadından biri meme kanseridir. Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek, ancak meme kanserinden ölüm gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür. Bu durumun meme kanseri teşhis, tarama ve tedavi hizmetlerine ulaşmadaki sıkıntıdan kaynaklandığı belirtilmiştir (Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2013).

Meme kanserinin erken tanısında mamografinin önemi çok büyüktür. Giderek gelişen mamografik yöntemler sayesinde meme kanseri daha erken dönemde saptanabilmektedir. Mamografik görüntülemede kitle, küme oluşturan mikrokalsifikasyonlar, parankimal distorsiyon, parankimal asimetri ve lenf nodları meme kanserinin majör bulgularıdır (Cardenosa, 1997). Kalsifikasyonlar meme karsinomlarının % 30-50'sinde bulunmaktadır ve benign-malign lezyonların her ikisinde en önemli tanısal belirteçlerden bir tanesidir. Görünüm ve kimyasal bileşimine göre iki farklı kalsifikasyon vardır: kalsiyum oksalat (tip1) ve kalsiyum fosfat (tip2). Kalsiyum oksalat prolifere ama non-invaziv meme hastalıkları (örneğin proliferatif mastopati veya lobuler karsinoma in situ) ile ilişkili iken, kalsiyum fosfat benign tümörler ve invaziv malign tümörler ile ilişkili bulunmuştur (Morgan ve ark., 2005).

Çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'de, mamografisinde mikrokalsifikasyon saptanıp stereotaktik biyopsi yapılan 66 adet non-palpable meme lezyonunda kalsiyum oksalat / kalsiyum fosfat tiplendirmesi yapılacaktır. Lezyonlarda izlenen bu iki tip kalsifikasyonun histopatolojik tanıları -özellikle de mamografik mikrokalsifikasyonların varlığı nedeniyle son zamanlarda saptanmasında artış izlediğimiz "flat epitelyal atipi"- ve 2013'te yenilenen BI-RADS mamografi kategorileri ile ilişkisini saptamayı amaçladık. Son dönemlerde, non-invaziv olarak spektrometrik analizler ile kalsiyum tipinin ve dolayısıyla lezyonun tanısının belirlenebilir olmasına yönelik yapılan çalışmalara katkı sağlamayı amaçladık. Ayrıca mamografide izlenen mikrokalsifikasyonların histolojik olarak da görülmesinin önemine değineceğiz.

1. 1. Memenin Embriyolojisi

Meme bezleri bir çeşit modifiye ekrin glanddır. Epiyelyal / mezenkimal etkileşim memenin glandüler dokusunun oluşmasına neden olur. Her iki cinsiyette de ilk olarak beşinci-altıncı haftada, ektodermin iki ventral bant şeklinde kalınlaşmasıyla görülmeye başlanan "meme çizgisi" aksilladan inguinal bölgeye uzanır. Genellikle torasik meme tomurcuğu invajinasyonu yedinci haftada meydana gelir ve geri kalan meme çizgisi regresyona uğrar. Regresyondaki başarısızlık sonucu postnatal hayatta meme çizgisinin herhangi bir bölümünde ektopik meme dokusu veya aksesuar meme başı gelişebilir. Bu durum sıklıkla aksiller bölge, meme altı kıvrımı ve vulvada görülmektedir (Osbome, 2004). Torasik ektodermin içeri doğru büyümesi ile ilerde laktiferöz duktus ve lobülleri meydana getirecek olan 15-20 adet solid tomurcuk oluşur. Bunlar bağ dokusu, yağ dokusu ve damarları oluşturan somatoplevrik mezenkim ile çevrilidir. Devam eden hücre proliferasyonu, uzama ve dallanmalar ile duktus ve alveol yapıları oluşur.

Meme gelişimi erken dönemde sex steroid hormonlarından bağımsız iken, 15. haftadan sonra primer olarak mezenkim üzerinde etkili olan testesterona geçici bir süre duyarlı hale gelir. Mezenkim, meme tomurcuğunu oluşturan epitelyal sap etrafında yoğunlaşır. Daha sonra solid epitelyal kordlar mezenkim içinde gelişim gösterir ve sonunda memenin lob veya segmentleri oluşur. Fetal papiller dermisin bölümleri gelişmekte olan epitelyal kordları sararak duktus ve lobüllerin etrafındaki vaskülarize fibröz bağ dokusunu oluşturur. Kollajenden daha zengin olan retiküler dermis içeri uzanarak meme parankimini deriye bağlayan asıcı "Cooper" ligamentini oluşturur (Collins ve Schnitt, 2007). Gestasyonun son iki ayı boyunca duktuslar kanalize olur, glandın orijinal gelişim noktasındaki epidermis, içine laktiferöz tübüllerin açıldığı küçük meme çukurunu oluşturur. Perinatal dönemde meme başı mezenkimal proliferasyon ile biçimlenir. Bu süreç başarısız olduğunda duktuslar yüzeysel çukurlara açılır. Nadiren meme başı gelişmez (athelia), bu durum daha çok aksesuar meme dokusunda meydana gelir. Doğumda fetal prolaktin ve maternal östrojenin etkisi geçici hiperplazi ve "witch's milk" (kolostrum) sekresyonuna neden olur. Erkeklerde meme genelde gelişmeden kalırken; kadınlarda puberte, geç gebelik ve laktasyon süreci boyunca hormona bağımlı olarak daha ileri gelişimsel

değişiklikler gösterir. Menopoz döneminde minimal glanduler parankim içeren yağdan baskın bir organa dönüşür (Standring, 2008).

1. 2. Memenin Anatomisi

Süperfisyal fasyanın yüzeyel ve derin yaprakları arasında yer alan meme dokusu, arkada pektoralis majör, serratus anterior ve süperior rektus kılıfı üzerinde, büyük bölümü üst toraksın ön kısmında bulunmakla birlikte farklı boyutlarda laterale doğru uzanım gösterir (O'Malley ve ark., 2011). Meme şekli ve çapı genetik, ırksal, diyetsel faktörler, yaş, parite ve menopozal duruma bağlıdır. Meme tabanı, vertikal olarak ikinci veya üçüncü kosta ile altıncı kosta arasında, transvers düzlemde ise medialde sternal kenar ile lateralde midaksillar çizgi arasında yer almaktadır. Memenin üst dış kadranı, pektoralis majörün alt dış kenarından aksillanın apeksine derin fasya boyunca uzanır (Spence'in aksillar kuyruğu).

Meme dokusunun arkasında bulunan süperfisyal fasyanın derin yaprağı ile pektoral fasya (derin fasya) arasında yer alan 'memealtı alan'daki gevşek bağ dokusu, memenin belli ölçüde hareket etmesine olanak sağlar. İlerlemiş meme karsinomu, invazyon ile memenin alttaki kas yapılarına fiksasyonuna neden olur.

Meme başı, genç kadın ve erkekte genellikle dördüncü interkostal aralıkta yer alır. Meme başını ve çevre areolayı örten melanositten zengin deri, direkt deri yüzeyine açılan çok sayıda ter bezi ve sebaseöz gland içermektedir. Bu özelleşmiş sebaseöz glandların yağsı sekresyonu koruyucu kayganlaştırıcı özellik sağlar ve areolanın sınıra yakın alanında deri üzerinde oluşturdukları küçük çıkıntılar, Montgomery tüberkülleri, emzirme sırasında yenidoğanın tutunmasını kolaylaştırır. Çoğu glanduler organdan farklı olarak meme çok sayıda santral duktusa sahiptir. Sayıları konusunda farklı görüşler olmakla birlikte bu 10-20 adet duktus, meme başında birbirine yaklaşarak paralel duktus demeti oluşturup, apekste deri yüzeyine açılırlar.

Meme, glanduler doku ağını içeren loblardan meydana gelmektedir. Bu loblar bağ dokusu içerisinde dallanan duktuslar ve terminal sekretuar lobüllerden oluşmaktadır. Terminal duktal lobuler ünite (TDLU) fonksiyonel süt üreten

komponenttir ve memenin primer malign lezyonlarının kaynaklandığı bölgedir. Her ne kadar loblar ayrı bölgeler olarak tanımlansa da üç boyutlu yapıda birbiri içine geçmiş durumdadırlar. Bu duktal sistemler arasında anastamoz varlığı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır (Ohtake ve ark., 2001, Love ve Barsky, 2004). Memenin üst dış kadranı glandüler dokudan zengindir ve bu nedenle meme kanserlerinin yarısı bu alanda görülür. Fibröz tabakalar, ön göğüs duvarı kaslarını örten derin fasya ve dermis arasında uzanan yoğunlaşmış bağ dokusudur. Bu asıcı özellikteki fibrotik bantlara Cooper ligamanları denir ve meme üst bölgesinde daha yoğun bulunarak destek görevi görür. İnterlobüler alanlarda, pubertede meme boyutunun artmasından sorumlu olan değişen oranlarda yağ dokusu bulunmaktadır. (Standring, 2008).

1. 2. 1. Arterleri

Memenin beslenmesi üç kaynaktan gerçekleşir:

İnternal torasik arterin (internal meme arteri) perforan dalları: Subklavian arterin dalıdır. Kanlanmanın %60'ını sağlar. Memenin daha çok anteromedial bölgesinden sorumludur.

İkinci-dördüncü posterior interkostal arterler: İnternal torasik arterin dalıdır. Memenin anterolateral bölgesinden, özellikle en büyük olan ikincisi, üst bölge, meme başı, areolanın kanlanmasından sorumludur.

Aksiller arterin dalları: Süperior torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalları, lateral torasik arter (lateral bölgeyi) ve subskapular arter aracılığı ile kanlanmayı sağlar (Standring, 2008).

1. 2. 2. Venleri

Areola çevresi sirküler venöz pleksus ve memenin glanduler dokusundan gelen kan, arterlerine eşlik etmekte olan, aksiller, internal torasik venin perforan dalları (brakiosefalik vene dökülür) ve interkostal venlere dökülür. Bununla birlikte bireysel varyasyonlar sıktır.

Meme kanseri internal torasik ven ve aksiller ven aracılığı ile akciğerlere; vertebral venöz pleksus aracılığı ile kemiklere ve santral sinir sistemine metastaz yapabilir. Karaciğer metastazları ise azigos ven ve sol gastrik ven dallarının özofagusun alt kısmında, epigastrik ven ve falsiform ligaman üzerindeki portal sistemin küçük venlerinin göbek çevresinde oluşturduğu porto-kaval anastomozlar ile gerçekleşebilir (Skandalakis, 2008).

1. 2. 3. Lenfatik Drenajı

Lenfatik akış klinik olarak büyük öneme sahiptir çünkü metastatik yayılım öncelikle lenfatik yol ile meydana gelmektedir.

Memenin lenf nodları

- Aksiller lenf nodları:

Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol, akımın % 75-97'sini kapsayan, aksiller lenf nodlarından geçer. Aksiller lenf nodları altı grupta incelenir.

1. Aksiller ven grubu (lateral grup): Aksiller venin medial ve posteriorunda bulunan 4-6 adet lenf nodundan oluşur. Üst ekstremitenin lenf drenajının büyük bölümü bu nodlara olur.

2. Eksternal mammaryen grup (anterior ya da pektoral grup): 4-5 adet lenf nodundan oluşan bu grup pektoralis minör kasının alt sınırı boyunca lateral torasik damarlara yakın olarak bulunur. Bunlar memenin lenfatik drenajının büyük bölümünü sağlar. Lenf akımı bu lenf nodlarından santral ya da subklavikuler lenf nodlarına doğru ilerler.

3. Skapular grup (posterior ya da subskapular grup): Skapulanın lateral sınırı boyunca, aksillanın posterior duvarında bulunan, 6-7 adet lenf nodlarından oluşan bu grup boyun, omuz ve gövdenin posterior kısmının lenfatik drenajını sağlar. Lenf akımı buradan santral ve subklavikuler lenf nodlarına doğru ilerler.

4. Santral grup: Bu grup 3-4 adet lenf nodundan oluşur. Genel olarak pektoralis minör kasının posteriorunda bulunur. Diğer üç gruptan ve direkt olarak memeden lenf akımı alır. Hemen cildin altındaki yağ dokusu içerisinde bulunduğundan genelde palpe edilebilir.

5. Subklavikuler grup (apikal grup): Pektoralis minör kasının üst sınırının posteriorunda, aksiller venin mediali boyunca aksilla apeksine kadar uzanan bu grup, 6-12 adet lenf nodundan oluşur. Bu nodlardan çıkan lenfatik damarlar birleşerek subklavian trunkusu meydana getirirler.

6. İnterpektoral grup (Rotter grubu): Pektoralis majör ve minör kasları arasında, 1-4 adet küçük lenf nodundan oluşur. Burdan çıkan lenfatikler santral ve subklavikuler lenf nodlarına giderler.

Aksiller lenf nodları, cerrahi olarak, pektoralis minör kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç grup şeklinde tanımlanmıştır. Toplam lenf nodu sayısı 20-35 arasında değişmektedir ve bunların %60'ı Level I, %20'si Level II, ve %20'si Level III grubunda bulunmaktadır (Danforth ve ark., 1986):

Level I: Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde veya inferiorunda bulunan lenf nodlarıdır. Bu gruba eksternal mammaryen, aksiller ven ve skapular lenf nodu grupları girer.

Level II: Pektoralis minör kasının posteriorunda bulunan nodlar olup, bu grup santral ve bir kısım subklavikuler lenf nodu grubunu içerir.

Level III: Pektoralis minör kasının üst sınırının superiorunda ve medialinde bulunan nodlardır. Subklavikuler lenf nodu grubunu içerir.

- İnternal mammaryen lenf nodları:

Memenin lenfatik akımının % 3-25'ini kapsamaktadır. İnternal mammaryen lenf nodları, toraks ön duvarında, ikinci-altıncı interkostal aralıklara uyan parasternal bölgede bulunan lenf nodlarıdır. Bunlar daha çok memenin santral ve medial

bölümünden drenaj alırlar. Bu lenf nodlarından gelen lenfatik akım subklaviküler lenf nodu grubunda sonlanır.

Memenin lenfatik dolaşımı

Meme dokusunun lenfatik ağı çok yaygın ve zengindir. Kapiller lenfatik damarlar drene ettikleri dokularda kör olarak başlar ve aynı özellikteki diğer kapiller damarlar ile anastomoz yaparak lenfatik kanalları oluştururlar. Bu kanallar kapaksızdır ve lenf sıvısı pulsatil olarak tek yönlü ilerler. Meme cildinde subepitelyal alandaki bu kanallar, karın ve ön duvarı cildinin lenfatikleri ile devamlılık gösterir. Bu subepitelyal lenfatik kanallar, subdermal, intraparankimal ve daha derinde fasyal lenfatik kanallar olarak da tanımlanır. Valfli olan bu lenfatik kanallar içinde akım tek yönlüdür ve ana vasküler yapılara paralel olarak bölgesel lenfatiklere drene olurlar. Ancak herhangi bir nedenle tıkanma meydana gelirse (tümör infiltrasyonu veya infeksiyon) bu akım tersine dönebilir.

Lenfatik akım, genel olarak subepitelyal pleksustan başlar ve intraparankimal lenfatikler aracılığı ile aksiller veya parasternal internal mammaryen alana ilerler. Aksiller alanda sırası ile Level I, II ve III lenf nodlarına drene olur. Ancak, bunların dışında iki aksesuar yol bulunmaktadır. Bunlardan ilki transpektoral yoldur. Meme lenfatikleri pektoralis majör kasını penetre ederek pektoralis majör ve minör kasları arasındaki lenf nodlarına (Rotter grubu), buradan da Level I ve II'ye uğramadan Level III grubuna drene olur. İkincisi ise retropektoral yoldur. Retromammaryen bursa içerisindeki lenfatik kanallar pektoral fasya üzerindeki lenfatikler ile anastomoz yapar ve pektoralis majör kasını penetre ederek torakoakromial arter eşliğinde Level II grubu lenf nodlarına drene olur. Her şekilde lenfatiklerin sonlanacağı en uç nokta, solda torasik duktus, sağda ise sağ lenfatik trunkustur.

Daha önce belirtildiği gibi meme cildinin lenfatik kanalları, tüm gövde ön duvarı cildinin lenfatik kanallarının bir komponentidir. Bunlar karşı memenin cilt lenfatikleri ile de bağlantılıdır. Bütün bu bağlantılar sonucu, umblikus seviyesinin üst kısmındaki cildin lenfatik drenajı aksiller bölgeye drene olurken; alt kısmındaki cildin lenfatikleri ise inguinal bölgeye drene olur.

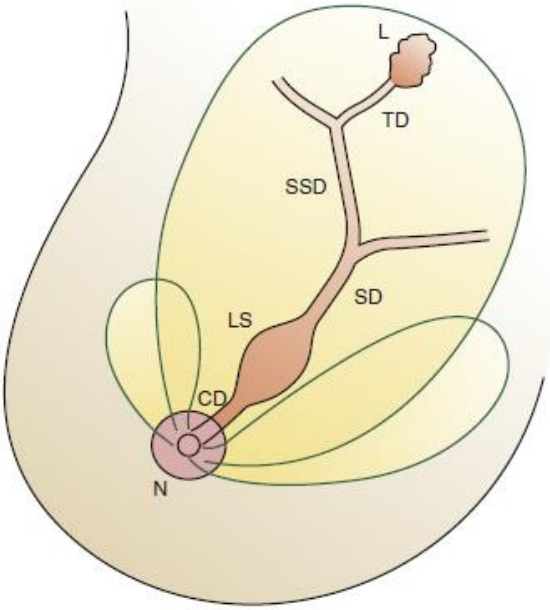
Yapılmış çalışmalarda memenin santral ve medial bölümlerinin lenfatiklerinin öncelikli olarak internal mammaryen lenf nodlarına drene olduğu öne sürülmüştür (Koyuncu ZC, 2009).

1. 2. 4. İnnervasyonu

Meme, duysal ve sempatik lifler taşıyan, dördüncü-altıncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral dalları tarafından innerve edilir. Meme başınınki T4'ün lateral kutanöz dalının ön kolunun oluşturduğu geniş pleksus ile sağlanır, duysal siniri epitele yakın alanda serbest olarak, Meissner korpuskülü ve Merkel diski şeklinde sonlanır. Glandların sekretuar aktivitesi motor sinirlerden ziyade, büyük ölçüde overyan ve hipofizyal hormonlar tarafından sağlanır (Standring, 2008).

1. 3. Memenin Histolojisi

Erişkin kadın memesi; makroskopik veya mikroskopik olarak kesin ayrımı yapılamayan çeşitli sayılarda loblardan meydana galmektedir. Her lob 20-40 adet lobül yapısı içermektedir. Lobüller, "asinüs" (alveol, duktuli) yapılarından oluşmaktadır, bunlar duktal sistemin sonlanma kısmı olan küçük glandüler yapılardır. Asinüs grubundan ilk çıkan "terminal duktus" yapılarının bir araya gelmesiyle "subsegmental duktus", bunların birleşmesiyle de "segmental (laktifer) duktus" meydana gelir. Laktifer duktuslar meme başının hemen altında genişleyerek "laktifer sinüsü" oluştururlar. Laktifer sinüsler laktasyon sırasında süt depolarlar. Kanal en son "toplayıcı duktus" adını alarak meme başına açılır (Şekil 1.1) (Hoda, 2012).



Şekil 1.1. Memenin duktus sisteminin şematik görünümü. Bu şemada lobül (L), terminal duktus (TD), subsegmental duktus (SSD), segmental duktus (SD), laktifer sinüs (LS), toplayıcı duktus (CD) ve meme başı (N) gösterilmiştir (Hoda, 2012).

Toplayıcı duktusun son kısmı hariç bu parankimal ağaç iki sıralı epitel ile döşelidir. Laktasyon döneminde olmayan bir memede, iç tarafta (luminal) uniform oval nukleuslu, soluk eozinofilik sitplazmalı kübik veya alçak kolumnar epitelyal hücreler bulunmaktadır. Bu epitelyal hücreler sitokeratin (CK) 7, 8, 18, 19'u içeren düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinleri (LMWCK) eksprese ederler (Abd El-Rehim ve ark., 2004). Dış tarafta (bazalde) ise, luminal hücreleri daha çok veya az sayıda olmak üzere çevreleyen myoepitelyal hücreler bulunmaktadır. Bunlar yüzeyinde oksitosin reseptörleri içeren, kasılma özelliğine sahip hücrelerdir. Myoepitelyal hücreler, basık nukleuslu yassılaşmış belirsiz hücrelerden berrak sitoplazmalı belirgin epiteloid hücrelere kadar değişkenlik gösterebilirler. Bazen de düz kas hücresini anımsatacak şekilde iğsi şekilli ve yoğun eozinofilik sitoplazmalı olabilirler. Myoepitelyal hücreler immunhistokimyasal olarak S-100 protein, aktinler, kalponin, düz kas myozin ağır zinciri (DKMAZ), p63 ve CD10 gibi belirteçler ile gösterilebilir. Ayrıca yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratinler olan CK 5/6, 14, 17 de eksprese ederler (Bocker ve ark., 2002). Myoepitelyal hücrelerin etrafında da bazal lamina uzanmaktadır. Toplayıcı duktusun son kısmında, bu iki tabakalı duktus epiteli ile meme başı epidermisinin skuamöz epiteli arasında keskin bir geçiş vardır.

Laktasyon döneminde olmayan bir erişkin memesinde lobül çapı 0,5-2 mm arasında değişkenlik gösterir (O'Malley ve ark., 2011). Lobüller terminal duktusları ile birlikte, memenin yapısal ve fonksiyonel birimi olan TDLU'yu oluştururlar. Laktasyon sürecinde lobül ve terminal duktuslarda sekretuar değişiklikler meydana gelir. Yani terminal duktuslar, sekresyon üretimi ve iletiminden sorumludurlar. "Duktal" olarak isimlendirilen çoğu lezyon aslında TDLU kaynaklıdır. Sadece soliter intraduktal papillom gibi bazı lezyonların geniş veya orta çaplı duktuslardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Jensen, 1981). Lobüler asinüsler değişken sayıda lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücresi içeren gevşek fibrovasküler intralobüler stroma ile çevrilidir. Bu özelleşmiş intralobüler stroma, çevredeki daha yoğun ve kollajenden zengin, hücreden fakir interlobüler stromadan keskin sınırla ayrılır. Bazen ekstralobüler stromada, henüz önemi bilinmeyen, multinükleer dev hücreler görülebilir. Bu hücreler rahatsız edici bir görüntü sergilediğinde invaziv karsinomun malign hücreleri ile karıştırılmamalıdır (Rosen, 1979).

Meme başı-areola kompleksi artmış pigmentasyon gösteren ve çok sayıda duyusal sinir sonlanması içeren alandır. Meme başının uç kısmında 15-20 adet duktus ağzı vardır. Fakat bunlar 5-10 adet olan segment sayısı ile direkt korele değildir. Bu uyumsuzluğun nedeni olarak bazı otörler bu ağızlardan bir kısmının sebaseöz gland veya diğer non-duktal tubuler yapılara ait olabileceğini belirtirken; diğer otörler ise laktiferöz duktusların meme başına girmeden hemen önce iki kola ayrılmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Tavassoli, 1999, Love ve Barsky, 2004). Laktasyonda olmayan bir memede bu ağızlarda keratin tıkaçlar bulunmaktadır. Meme başı - areola kompleksinin epidermisinde bazen berrak hücreler bulunabilir, Paget's hastalığı ile karıştırılmamalıdır. Meme başındaki bu duktusların kenarları katlantılı ve tırtıklıdır, çevresinde sirküler ve longitudinal kas demetlerinden, kollajen ve elastik liflerden zengin stroma bulunmaktadır. Areola çevresi dışında bu komplekste pilosebase ünite ve kıl bulunmazken dermisde çok sayıda sebaseöz gland mevcuttur. Bu glandlar direkt yüzeye veya laktiferöz sinüs içerisine açılırlar. Montgomery tüberkülleri sebaseöz glandı ve ilişkili duktusu göstermektedir, gebelikte belirginleşir. Meme başı ve areola dermisinde apokrin gland da bulunabilir (Collins ve Schnitt, 2007).

1. 4. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

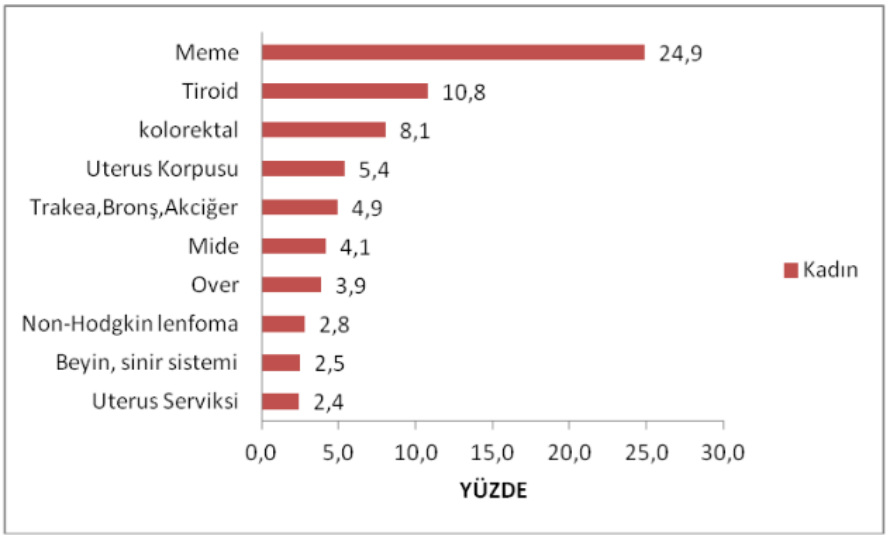
İnvaziv meme karsinomu kadınlarda en sık görülen kanserdir. Dünyada kadınlarda görülen tüm kanserlerin %22'sini, gelişmiş ülkelerde ise %27'sini oluşturur. Bu vücudun diğer bölgelerinde görülen kanserin iki katından fazladır.

Çoğu epitelyal tümör gibi meme kanseri insidansı yaşla birlikte hızlı bir artış gösterir. Riskin daha fazla olduğu Avusturalya, Avrupa ve Kuzey Amerika gibi gelişmiş bölgelerde, kadınların %6'sında yetmiş beş yaş öncesinde invaziv meme karsinomu gelişir. Daha az gelişmiş Sahraaltı Afrika, Güney ve Doğu Asya (Japonya dahil) gibi bölgelerde ise risk bu oranın üçte biri kadardır.

Coğrafik çeşitlilik, yaşam şekli ve düşük riskli alanlardan yüksek riskli alanlara göç eden toplum üzerinde yapılan çalışmalarda, bir-iki jenerasyon içinde göç eden toplumun riskinin yaşadığı ülkeye yaklaştığının saptanması bu hastalığın etyolojisinde çevresel faktörlerin önemli bir rolü olduğunu gösterir (Lakhani, 2012).

Uluslararası Kanser Ajansı kadınlarda meme kanser insidansının bir önceki tahminlere göre %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 arttığını belirtmiştir. Meme kanseri kadın kanserleri içinde en fazla görülen ve en fazla ölüme neden olan kanserdir. Dünyada kanser olan her 4 kadından biri meme kanseridir. Meme kanseri insidansı gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek ancak meme kanserinden ölüm ise gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre daha düşüktür. Bu durumun meme kanseri teşhis, tarama ve tedavi hizmetlerine ulaşmadaki sıkıntıdan kaynaklandığı belirtilmiştir (Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2013).

Ülkemizde de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Dünyada 100.000'de 38,9 oranında görülen meme kanseri, gelişmiş ülkelerde 100.000'de 66,4; gelişmekte olan ülkelerde 100.000'de 27,4; Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 100.000'de 40,7 oranında izlenmektedir ve olguların yaklaşık %40'ı 50 yaşın altındadır (Şekil 1.2), (Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2012).



Şekil 1.2. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015).

1. 5. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Cinsiyet: En önemli risk faktörüdür. Meme kanserli olguların yalnızca %1'i erkek cinsiyette görülmektedir.

Yaş: Meme kanseri 25 yaşın altında nadirdir, risk yaşla beraber artar ve 75-80 yaşta yüksek düzeye ulaşır.

Menarş yaşı: 11 yaşın altında menarşa ulaşan olgularda, 14 yaşın altında menarşa ulaşan olgulara göre risk %20 oranında daha yüksektir.

İlk doğum yaşı: Nullipar ve ilk doğumunu 30 yaşından sonra yapanlara göre, ilk doğumunu 20 yaşından önce yapanlarda risk yarı yarıya azalmıştır.

Meme kanserli birinci derece akraba: Anne, kız çocuğu ve kız kardeş gibi birinci derece akrabada meme kanseri varlığı, özellikle erken yaşta meme kanseri riskini arttırır. Meme kanserli hastaların % 13'ünde birinci derecede akrabada meme kanseri öyküsü vardır.

Atipik hiperplazi: Atipik hiperplazili kadınlarda risk artmıştır. Atipi içermeyen diğer proliferatif meme lezyonlarında ise risk çok azdır.

Irk/köken: Asya ve diğer ülkeler ile kıyaslandığında ABD ve Avrupa ülkelerinde meme kanseri insidansı 4-7 kat daha fazladır.

Ekzojen östrojen: Postmenopozal kanama replasman tedavisi meme kanseri riskini 1,2-1,7 kat arttırır. Oral kontraseptiflerin risk faktöründeki rolü tartışmalıdır.

Meme yoğunluğu: Yüksek meme radyodansitesi güçlü bir risk faktörüdür.

Radyasyon maruziyeti: Özellikle 20-25 yaş altında ve yüksek dozda radyasyon maruziyeti riski %30 oranında arttırır. 25 yaş üstü kadınlarda bu oran düşüktür.

Karşı memede veya endometriumda kanser varlığı: Meme kanserli hastaların %1'inde her yıl ikinci, kontralateral meme kanseri gelişmektedir. BRCA-1 ve BRCA-2 germline mutasyonları olan meme kanserinde ikinci bir kanser gelişim riski artmıştır. Meme ve endometrium kanserleri bir çok ortak risk faktörüne sahiptir.

Beslenme: Kafein meme kanser riskini azaltırken, yüksek alkol alımı riski arttırır.

Obezite: 40 yaş altı, anovulatuar sikluslu ve siklusun geç döneminde progesteron (PR) seviyesi düşük olan şişman genç kadınlarda risk düşüktür. Postmenopozal şişman kadınlarda ise artan riskten yağ depolarındaki östrojen sentezi sorumlu tutulmaktadır.

Egzersiz: Premenopozal kadınlarda riski azaltmaktadır.

Emzirme: Laktasyon ovulasyonu inhibe ettiğinden dolayı ne kadar uzun süre emzirme gerçekleşmişse risk de o oranda azalır.

Çevresel toksinler: Organochlorine pestisid benzeri çevresel kontaminasyonların östrojenik etkilere neden olarak riski arttırdığı düşünülmekle beraber yeterli kanıt henüz yoktur.

Sigara: Meme kanseri gelişimi ile ilişkisi tam olarak gösterilmemekle birlikte preduktal mastit (subareolar apse) gelişiminde rol almaktadır.

Genetik yatkınlık: Meme kanserli hastaların yaklaşık %20'si meme kanseri ailesel öyküsüne sahiptir. Meme kanserine yatkınlığı artıran altı gen bölgesi tanımlanmıştır; BRCA-1 ve BRCA-2 (meme kanseri geni), p53, Cowden, Androjen reseptör geni, Ataksi-Telenjiektazi Geni. BRCA-1 ve BRCA-2 herediter meme kanserlerinin büyük bir kısmından sorumludur (Cheng ve ark., 2005, Sirel, 2014).

1. 6. Meme Tümörlerinin Sınıflandırılması

1. 6. 1. İntraduktal Proliferatif Lezyonlar

Tipik olarak TDLU'dan köken alan, çeşitli sitolojik ve yapısal proliferasyon tipleri içeren bir gruptur. Oldukça küçük bir kısmı daha büyük ve laktiferöz duktuslardan kaynaklanabilir. Çoğu olguda histopatolojik ayrım sadece morfolojiye dayanarak yapılabilir. Bununla birlikte bazen atipik duktal hiperplazi (ADH) ile küçük, düşük dereceli duktal karsinoma in situ (DKİS) ayrımı güç olabilmektedir.

Son zamanlarda yapılan immunfenotipik ve moleküler genetik çalışmalar, normal epitelden önce olağan, sonra atipik hiperplazi ve daha sonra da in situ ve invaziv karsinom geliştiği düşüncesinin çok basite indirgenmiş bir yaklaşım olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, olağan duktal hiperplazi (ODH) ile çoğu ADH, DKİS ve invaziv karsinom benzerliğinin az olduğunu; ADH'nin düşük dereceli DKİS ile çok benzediğini; düşük dereceli DKİS ile yüksek dereceli DKİS'nin genetik olarak farklı lezyonlar olduğunu ve her birinin farklı invaziv karsinomlara ilerlediğini; flat epitelyal atipinin (FEA) ADH ve düşük dereceli DKİS ile benzer morfolojik, immunhistokimyasal ve moleküler bulgular sergileyen, klonal neoplastik bir lezyon olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler FEA, ADH ve DKİS'lerin tüm tiplerinin "intraepitelyal neoplazi"yi ifade ettiği görüşünü desteklemektedir. ODH ise önemli bir risk faktörü değildir ve çoğu vakada prekürsör bir lezyon değildir (Lakhani ve ark., 2012).

Tablo 1.1. Meme tümörlerinin sınıflandırılması (DSÖ, 2012, Lakhani ve ark.)

EPİTELYAL TÜMÖRLER

Mikroinvaziv karsinom

İnvaziv meme karsinomu
- Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom
  - ✓ Pleomorfik karsinom
  - ✓ Osteoklast benzeri stromal dev hücreli karsinom
  - ✓ Koryokarsinomatöz özellikli karsinom
  - ✓ Melanotik özellikli karsinom
- İnvaziv lobuler karsinom
  - ✓ Klasik lobuler karsinom
  - ✓ Solid lobuler karsinom
  - ✓ Alveolar lobuler karsinom
  - ✓ Pleomorfik lobuler karsinom
  - ✓ Tubulolobuler karsinom
  - ✓ Mikst lobuler karsinom
- Tübüler karsinom
- Kribriform karsinom
- Müsinöz karsinom
- Meduller özellikli karsinom
  - ✓ Meduller karsinom
  - ✓ Atipik meduller karsinom
  - ✓ Meduller özellikli spesifiye edilemeyen invaziv karsinom
- Apokrin diferansiasyonlu karsinom
- Taşlı yüzük hücre diferansiasyonlu k.
- İnvaziv mikropapiller karsinom
- Spesifiye edilemeyen metaplastik k.
  - ✓ Düşük dereceli adenoskuamöz k.
  - ✓ Fibromatozis benzeri metaplastik karsinom
  - ✓ Skuamöz hücreli karsinom
  - ✓ İğsi hücreli karsinom
  - ✓ Mezenkimal diferansiasyonlu metaplastik karsinom
    - Kondroid diferansiasyon
    - Osseoz diferansiasyon
    - Diğer tipler
  - ✓ Mikst metaplastik karsinom
  - ✓ Myoepitelyal karsinom

Nadir tipler
- Nöroendokrin özellikli karsinom
  - ✓ Nöroendokrin tümör, iyi diferansiye
  - ✓ Nöroendokrin karsinom, kötü diferansiye (küçük hücreli k.)
  - ✓ Nöroendokrin diferansiasyonlu k.

(k: karsinom)

- Sekretuar karsinom
- İnvaziv papiller karsinom
- Asinik hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Polimorfoz karsinom
- Onkositik karsinom
- Lipit-zengin karsinom
- Glikojen-zengin berrak hücreli karsinom
- Sebasöz karsinom
- Tükrük bezi/deri ekleri tipi tümörler
  - ✓ Silindroma
  - ✓ Berrak hücreli hidradenom

Epitelyal-myoepitelyal tümörler
- Pleomorfik adenom
- Adenomyoepitelyoma
  - ✓ Karsinom içeren adenomyoepitelyoma
- Adenoid kistik karsinom

Prekursor lezyonlar
- Duktal karsinoma in situ
- Lobuler neoplazi
  - ✓ Lobuler karsinoma in situ
    - Klasik
    - Pleomorfik
  - ✓ Atipik lobuler hiperplazi

İntraduktal proliferatif lezyonlar
- Olağan duktal hiperplazi
- Flat epitelyal atipi içeren kolumnar hücre lezyonları
- Atipik duktal hiperplazi

Papiller lezyonlar
- İntraduktal papillom
  - ✓ Atipik hiperplazili intraduktal papillom
  - ✓ Duktal karsinoma in situlu intraduktal papillom
  - ✓ Lobuler karsinoma in situlu intraduktal papillom
- İntraduktal papiller karsinom
- Enkapsüle papiller karsinom
  - ✓ İnvazyonlu enkapsüle papiller karsinom
- Solid papiller karsinom
  - ✓ İn situ
  - ✓ İnvaziv

Tablo 1.1 (Devam). Meme tümörlerinin sınıflandırılması (DSÖ, 2012, Lakhani ve ark.)

Benign epitelyal proliferasyonlar
- Sklerozan adenozis
- Apokrin adenozis
- Mikroglanduler adenozis
- Radial skar/kompleks sklerozan lezyon
- Adenomlar
  - ✓ Tubuler adenom
  - ✓ Laktasyon adenomu
  - ✓ Apokrin adenom
  - ✓ Duktal adenom

MEZENKİMAL TÜMÖRLER

- Nodüler fasiit
- Myofibroblastoma
- Desmoid tip fibromatozis
- İnflamatuar myofibroblastik tümör
- Benign vasküler lezyonlar
  - ✓ Hemanjiom
  - ✓ Anjiomatozis
  - ✓ Atipik vasküler lezyonlar
- Psödoanjiomatöz stromal hiperplazi
- Granuler hücreli tümör
- Benign periferal sinir kılıfı tümörleri
  - ✓ Nörofibrom
  - ✓ Schwannom
- Lipom
  - ✓ Anjiolipom
- Liposarkom
- Anjiosarkom
- Rabdomyosarkom
- Osteosarkom
- Leiomyom
- Leiomyosarkom

FİBROEPİTELYAL TÜMÖRLER

- Fibroadenom
- Fillodes tümör
  - ✓ Benign
  - ✓ Borderline
  - ✓ Malign
  - ✓ Periduktal stromal tümör, düşük dereceli
- Hamartom

MEME BAŞININ TÜMÖRLERİ

- Meme başı adenomu
- Siringomatöz tümör
- Meme başının paget hastalığı

MALİGN LENFOMALAR

- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- Burkitt lenfoma
- T hücreli lenfoma
  - ✓ Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK negatif
- Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoma
- Folliküler lenfoma

METASTATİK TÜMÖRLER

ERKEK MEMESİNİN TÜMÖRLERİ

- Jinekomasti
- Karsinom
  - ✓ İnvaziv karsinom
  - ✓ İn situ karsinom

KLİNİK PATERNLER

- İnflamatuar karsinom
- Bilateral meme karsinomu

Olağan duktal hiperplazi

ODH, kitle veya mikrokalsifikasyon içerdiği durumlar haricinde mamografik bir lezyon oluşturmaz.

Histopatolojik olarak benign epitelyal hücrelerin koheziv proliferasyonu ile karakterizedir. Sekonder lümen veya yarıklar bu lezyonlar için tipiktir. Lümen sıklıkla periferdedir ve ADH ile düşük dereceli DKİS'de görülen çok yuvarlak, zımba deliği benzeri lümenin aksine yarık şeklindedir. Bazı lezyonlarda proliferasyon solid paterndedir ve sekonder lümen izlenmez. Bazen jinekomastide görülene benzer şekilde mikropapiller yapılar görülebilir, bu yapılar geniş tabanlıdır ve ince piknotik nukleuslu hücrelerden oluşmaktadır. ODH'de sıklıkla çentik ve intranükleer inklüzyon içeren çeşitli büyüklükte nukleuslara sahip, sınırları belirsiz hücreler düzensiz olarak yerleşmiştir. Hücreler özellikle lezyonun merkezinde "streaming" veya sinsityal patern sergiler. Düşük dereceli atipik proliferasyonlarda izlenen rijit köprülerin aksine burda ince ve esnek köprüler bulunmaktadır. Proliferasyon içinde epitelyal, myoepitelyal ve metaplastik apokrin hücreler dahi görülebilir. Köpüksü histiositler, kalsifikasyon ve nadiren nekroz odağı izlenebilir. Seyrek mitoz varlığı bu tanıyı dışlamaz. Hücresel popülasyon mikst fenotiptedir ve CK5/6 ile mozaik paternde boyanma gösterir. Östrojen reseptörü (ER) ile de, ADH ve düşük dereceli DKİS'de izlenen diffüz kuvvetli boyanmanın aksine, heterojen ekspresyon görülür. Meme karsinomu gelişimi için 1,5 kat artmış riske sahiptir (Lakhani ve ark., 2012).

Atipik duktal hiperplazi

Mamografiden önce, benign meme biyopsilerinde karşılaşılma oranı yaklaşık %4 iken, mamografik serilerde bu oran en az % 10'dur.

TDLU'larda düzenli bir şekilde dağılan, yuvarlak nukleuslu, nispeten küçük, monomorfik epitelyal hücrelerin proliferasyonudur. ODH'de izlenen "streaming" patern ve hücrelerin üstüste gelmesi burda görülmez. Hücre sınırları belirgindir. Proliferasyon; ince mikroasinüs içeren/içermeyen solid yapılar, yuvarlak zımba deliği benzeri alanlar içeren çevresinde polarize epitelyal hücrelerin bulunduğu

kribriform yapılar veya tipik olarak taban kısmı daha ince epitelyal çıkıntılar oluşturan mikropapiller yapılar şeklinde izlenebilir. Hücresel monotonluk ve yapısal patern düşük dereceli DKİS ile benzer özellikler gösterir. İkisinin ayrımında en sık kullanılan kriter olan, en az iki alanın tam tutulumu veya 2 mm'den geniş tutulum mevcutsa lezyon DKİS, değilse ADH olarak tanımlanır. Ancak tutulum tek bir alanda veya boyut olarak 2 mm'den küçük bile olsa, orta veya yüksek derece atipi içeriyorsa DKİS olarak tanı almalıdır. ADH'deki monomorfik hücre popülasyonu tipik olarak CK5/6 immunnegatif ve ER ile diffüz immunpozitiftir. Bu boyanma paterni DKİS'de de benzerdir ve ayrımlarında kullanılamamaktadır. Meme karsinomu gelişimi için 3-5 kat artmış riske sahiptir (Lakhani ve ark., 2012).

Duktal karsinoma in situ

Klinik olarak, palpe edilebilen kitle, patolojik meme başı akıntısı ve meme başının Paget hastalığı ile kendini gösterebilir. Ancak % 80-85 vaka klinik bulgular olmaksızın mamografide tespit edilebilir. Kalsifikasyon mamografideki en sık bulgudur ve lineer veya segmental yayılım şeklinde, amorf veya pleomorfik yapıda olabilir. Klasik olarak pleomorfik lineer kalsifikasyonlar yüksek dereceli DKİS ile ilişkili iken, granuler segmental kalsifikasyonlar düşük-orta dereceli lezyonlar ile ilişkilidir. Mamografik görüntülemede saptanan kanserlerin yaklaşık % 20-25'i in situ hastalıktır. Manyetik rezonans görüntülemede (MR) ise invaziv meme karsinomu için duyarlılık çok iyi iken, DKİS için yanlış negatiflik oranı daha fazladır (Lakhani ve ark., 2012).

- Düşük nükleer dereceli DKİS:

Küçük monomorfik hücrelerden meydana gelir ve kemer, mikropapilla, kribriform veya solid yapılar oluşturur. Solid paternde mikroasinüs yapıları görülebilir, bunlar küçük ekstrasellüler lümen çevresinde, rozet benzeri dizilim gösteren polarize hücrelerden oluşur. Nukleolü belirsiz, düzenli kromatinli, uniform büyüklükte nukleuslar izlenir. Mitoz nadirdir. Mikrokalsifikasyon sıklıkla psammomatöz tiptedir. Nekroz nadir olmakla birlikte punktat veya komedo tip nekroz odakları görmek, eğer neoplastik hücreler sitolojik özelliklerini gösteriyorsa, düşük dereceli DKİS tanısını dışlamaz. Lezyonda pür mikropapiller patern varlığı,

diğer paternlere kıyasla daha geniş yayılım ve multiple kadran tutulumu ile ilişkilidir. ER ile diffüz ve güçlü immunpozitif iken HER2 overekspresyonu göstermez (Lakhani ve ark., 2012).

- Orta nükleer dereceli DKİS:

Hafif-orta büyüklükte, değişken nukleol belirginliğe sahip hücrelerden oluşmaktadır. Hücre polarizasyonu düşük derecelideki kadar düzgün değildir. Mitoz olabilir. Punktat veya komedo nekroz olabilir. Kısaca hücreler düşük veya yüksek nükleer dereceli DKİS kriterlerini karşılamadıklarında bu tanı verilir. Amorf veya laminer mikrokalsifikasyonun yayılımı, düşük dereceli DKİS veya bir arada bulunan düşük ve yüksek dereceli DKİS ile benzerlik gösterir.

- Yüksek nükleer dereceli DKİS:

Sıklıkla solid, kribriform veya mikropapiller patern oluşturan oldukça atipik hücrelerden meydana gelmektedir. Nukleuslar pleomorfik, kötü polarize, düzensiz sınırlı, kaba kromatinli ve belirgin nukleollüdür. Mitoz genellikle yaygındır ancak varlığı gerekli değildir. Komedo nekroz sıktır. Oldukça atipik hücrelerin duktusu saracak biçimde, tek tabaka halinde döşemesi yüksek nükleer dereceli DKİS için yeterlidir. Amorf mikrokalsifikasyon sıktır ve genellikle nekrotik intraluminal debris ile ilişkilidir. Yüksek nükleer dereceli DKİS genellikle 5mm'den büyüktür ancak tipik morfolojik bulgular tek bir alanda olsa dahi tanı için yeterlidir. Teşhis edilebilir lobüllerin tutulumu sıktır. Meme başının Paget hastalığı hemen her zaman yüksek nükleer dereceli DKİS ile birliktedir (Schnitt ve Collins, 2013). ER pozitif veya negatif olabilir, HER2 overekspresyonu izlenir.

DKİS alanı CK5/6 immunnegatiftir ancak yüksek nükleer derecelilerin küçük bir bölümü CK5/6 pozitif hücreler içerebilir (Schnitt ve Collins, 2013). DKİS lezyonlarının küçük bir kısmı apokrin, taşlı yüzük, nöroendokrin, iğsi, skuamöz veya berrak hücrelerden oluşur. Bu nadir varyantların derecelendirilmesi için görüş birliği yoktur. DKİS ile invaziv karsinom gelişmesi arasındaki süre yüksek derecelide yaklaşık 5 yıl iken, düşük derecelide 15 yıldan fazladır. Meme karsinomu gelişimi için 8-10 kat artmış riske sahiptir.

Kolumnar hücre lezyonları

- Kolumnar hücre değişikliği (KHD) ve hiperplazisi:

Güncel klinik çalışmalarda bu lezyonların saptanması, mamografide görülebilen mikrokalsifikasyonların varlığı nedeniyle artış göstermiştir.

Tutulan asinüsler genellikle düzensiz sınırlıdır. Sıklıkla apikal sitoplazmik tümseklere sahip kolumnar epitelyal hücreler ile döşeli, genişlemiş asinüsler içeren TDLU ile karakterizedir. Belirsiz nukleol içeren nukleuslar ovaldir ve düzenli bir şekilde bazal membrana dik olarak yerleşmişlerdir. Luminal sekresyon ve/veya mikrokalsifikasyon sıklıkla vardır. Epitelyal hücre sıralanması sadece bir veya iki hücre tabakası kalınlığında ise kolumnar hücre değişikliği, bu sıralanma veya kümelenme iki hücre kalınlığından fazla ise kolumnar hücre hiperplazisi olarak tanımlanır. Sitolojik atipi izlenmez. Sıklıkla diğer benign değişiklikler ve lobuler neoplaziler ile birliktelik gösterirler. ER ile diffüz kuvvetli ekspresyon gösterirken, HER2 overekspresyonu izlenmez. Son çalışmalar meme karsinomu gelişimi için çok düşük, yaklaşık 1,5 kat artmış riske sahip olduğunu göstermiştir (Lakhani ve ark., 2012).

- Flat epitelyal atipi:

Güncel klinik çalışmalarda bu lezyonların saptanması, mamografide görülebilen mikrokalsifikasyonların varlığı nedeniyle artış göstermektedir.

TDLU'lardaki normal epitelyal hücrelerin yerini, polarite göstermeyen, bir veya daha fazla tabakalanma içeren hücrelerin almasıdır. Hücreler DKİS ile benzer özellikte, yuvarlak, tekdüze ve belirsiz nukleollüdür. Sıklıkla apikal sitoplazmik tümsek içeren hücreler kübik veya kolumnar olabilir. Bazen hücresel kümelenmeler görülebilir ancak iyi gelişmiş köprü ve mikropapiller yapılar yoktur, bundan dolayı "flat" olarak tanımlanır. Tutulan asinüsler genellikle düzgün sınırlıdır, sıklıkla mikrokalsifikasyon içeren sekresyon izlenebilir. Bu lezyonun lobuler neoplazi, ADH, düşük dereceli DKİS ve tubuler karsinomu da içeren düşük dereceli invaziv karsinom birlikteliği ile kuvvetli bir ilişkisi vardır. ER ile diffüz kuvvetli ekspresyon

gösterirken, HER2 overekspresyonu izlenmez. Eğer "flat" bir proliferasyon yüksek dereceli nükleer atipi gösteriyorsa DKİS olarak değerlendirilmelidir. Son çalışmalar FEA için meme karsinomu riskinin, ADH ve atipik lobuler hiperplaziden daha düşük olduğunu göstermektedir.

Günümüzde kolumnar hücre lezyonlarındaki genetik değişim ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Son yapılan çalışmalar kolumnar hücre lezyonlarının muhtemelen ADH için prekürsör olduğunu göstermektedir, ayrıca ADH ve düşük dereceli DKİS ile benzer immunprofil sergilemektedirler. Düşük dereceli lezyonların tipik genetik değişikliği olan 16q kaybı, kolumnar hücre lezyonlarında en sık saptanan tekrar eden değişikliktir (Lakhani ve ark., 2012).

1. 6. 2. Mikroinvaziv Karsinom

Klinik olarak spesifik bulgusu yoktur, yüksek nükleer dereceli DKİS'den geliştiğinde mamografide mikrokalsifikasyon saptanabilir. Nadiren kitle, asimetri, yapısal distorsiyon görülebilir.

Meme stroması içinde, 1 mm veya daha küçük çapta, bir veya daha fazla tümör hücre infiltrasyon odakları ile karakterizedir. Mikroinvaziv karsinom nadirdir ve sıklıkla overdiagnoz yapılmaktadır. Tipik olarak yüksek dereceli DKİS ile ilişkili olarak meydana gelir ancak lobuler karsinoma in situya eşlik ettiğine de rastlanır. Çok nadiren, komşu in situ alanı olmaksızın mikroinvaziv karsinom görülebilir. Mikroinvazyon sıklıkla yaygın yüksek dereceli DKİS ve belirgin periduktal kronik inflamasyon, stromal ödem ve desmoplazi zemininde tanımlanır. Malign hücreler stromada sıklıkla küçük köşeli kümeler, daha az sıklıkta tek hücreler şeklindedir ve tipik olarak spesifiye edilemeyen invaziv karsinom hücreleri yapısındadır. Myoepitelyal hücreler yoktur. Bazı raporlarda mikroinvazyon geliştiğinde bunun muhtemelen multifokal olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle ek küçük odak varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmeli ve böyle bir lezyon saptandığında her bir lezyonun 1 mm'yi aşmadığı doğrulanmalıdır. Raporda odak sayısı ve boyutları tanımlanmalıdır. Özellikle belirsiz durumlarda overdiagnoz yapılmamasına dikkat edilmelidir.

Pür in situ karsinomdan ve aşikar olan invaziv karsinomdan ayrımı yapılmalıdır. DKİS tarafından tutulan duktusların dallanması ve distorsiyonu da tanısal tuzak oluşturabilir. Ek hematoksilen-eozin (H&E) boyalı kesitler ve immunhistokimyasal (İHK) boyamalar, mikroinvazyonu benzerlerinden ayırmada yardımcı olabilir. Daha önce iğne biyopsi yapılan hastalarda, benign epitelyal hücrelerin (özellikle papillomlarda) veya karsinoma in situ hücrelerinin işleme bağlı olarak yer değiştirmesi nedeniyle mikroinvazyona benzer görüntü oluşturması, doğru tanı koymayı zorlaştırabilir. Böyle durumlarda granulasyon dokusu, reperatif fibrozis, komşu alanda yağ nekrozu ve hemosiderin varlığı gibi işlem sonrası görülen değişiklikler aranmalıdır. Mikroinvaziv karsinom tanısı şüpheliyse veya şüpheli alan sonraki kesit veya immun boyamalarda kaybolduysa, bu olgulara in situ lezyon olarak tanı verilmesi tavsiye edilmektedir. Eşit büyüklük ve derecedeki DKİS ile benzer prognoza sahip görünmektedir (Lakhani ve ark., 2012).

1. 6. 3. Lobüler Neoplazi

TDLU'dan kaynaklanan tüm atipik epitelyal lezyonlar lobuler neoplazi (LN) olarak adlandırılır. Benign meme biyopsilerinin %0,5-4'ünde saptanır. Premenopozal kadınlarda, ortalama 49 yaşta sıktır. Hastaların %85'inde multisentrik, %30-67'sinde bilateraldir. Bu grupta atipik lobüler hiperplazi (ALH) ve lobüler karsinoma in situ (LKİS) yer almaktadır.

Klasik LKİS'de küçük büyütmede lobüler yapı korunmuş olmakla birlikte asinüslerde non-koheziv, belirsiz nukleollü, homojen kromatinli, uniform, yuvarlak-oval nukleuslu küçük hücrelerin -Tip A hücreleri- monomorfik proliferasyonu izlenir. Bazı LKİS lezyonları ise belirgin nukleol içerebilen, nispeten büyük nukeuslu, daha bol sitoplazmalı Tip B hücrelerinden oluşmaktadır. Bazen de Tip A ve Tip B hücreleri aynı alanda karışık olarak bulunabilir. Bu iki tip hücrenin ayrımının önemi bilinmiyor (Lakhani ve ark., 2012). Mitoz seyrektir. En azından bazı hücrelerde eozinofilik müsin globül içeren intrasitoplazmik vakuol sıktır ancak spesifik değildir. Bir lobüldeki asinüslerin en az yarısının tarif edilen bu hücre popülasyonu ile dolu ve distandü olması gerekir. Daha azı tutulmuşsa veya tamamı tutulmasına karşın distansiyon oluşturmuyorsa ALH olarak tanımlanır. Ancak bir

sonraki paragrafta tarif edilen pleomorfik LKİS hücreleri asiner dolum ve distansiyon oluşturmasa bile bu lezyon pleomorfik LKİS olarak tanımlanır.

Pleomorfik LKİS ise belirgin nukleollü, düzensiz sınırlı oldukça pleomorfik nukleusa sahip hücrelerden oluşmaktadır. Mitoz çok sayıda olabilir. Fokal komedo tip nekroz odakları görülebilir. Bu kombinasyon yüksek nükleer dereceli DKİS ile ayırıcı tanıya girer. E-Kaderin kaybı, hücrelerin non-koheziv özellikte olması ve bazılarında intrasitoplazmik vakuol bulunması LKİS lehinedir.

Terminal duktus boyunca pagetoid yayılım sıktır. ER ve PR sıklıkla pozitif (%90'dan fazla), HER2 veya p53 overekspresyonu nadiren izlenir. Pleomorfik LKİS, özellikle apokrin varyant, muhtemelen ER negatif, HER2 ve p53 pozitiftir. E-Kaderin %80-90 negatiftir. Yani her ne kadar E-Kaderin ekspresyon kaybı LKİS tanısını desteklese de pozitivitesi bu tanıyı ekarte ettirmez. HMWCK pozitifliği LKİS, negatifliği de DKİS lehinedir. P120 katenin, LKİS'de sitoplazmik, DKİS'de ise membranöz boyanma gösterir.

LKİS meme karsinomu gelişimi için 7-10 kat artmış riske sahiptir. Uzun zamandır LKİS'nin direkt prekanseröz olmaktan ziyade risk faktörünü temsil ettiği düşünülmekteydi ancak son çalışmalarda en azından bazılarının doğrudan prekanseröz olduğu öngörülmektedir (Schnitt ve Collins, 2013).

1. 6. 4. Papiller Lezyonlar

İntraduktal papillom

Benign meme biyopsilerinin %5,3'ünde görülür. Çoğu papillom santraldir. Sıklıkla 30-50 yaş arasında görülür. Hastalarda sıklıkla meme başı akıntısı vardır, bu akıntı kanlı olabilir. Palpe edilebilir kitle daha az sıklıktadır. Mamografide benign görünümde, sınırları belirgin retroareolar kitle, soliter retroareolar dilate duktus, nadiren de kalsifikasyon şeklinde görülür. Periferal papillomlar klinik olarak sıklıkla saptanmazlar.

Santral ve periferal papillomların her ikisi de, myoepitel tabakası ve üstünde epitelyal hücreler ile çevrili fibrovasküler kordan oluşan ağaca benzer bir yapı ile karakterizedir. Her zaman var olan myoepitel tabakası bazen belirgin olmayabilir, saptanmasında DKMAZ, kalponin veya p63 gibi myoepitel belirteçleri yardımcı olur. Tutulan alanın çevresi de myoepitel hücreleri ile çevrilidir. Epitelyal komponent kübik-kolumnar hücrelerden oluşur. ODH odakları, apokrin değişiklikler, kollajenöz sferüller, sıklıkla infarktüs alanları ile ilişkili skuamöz metaplazi alanları görülebilir. Epitelyal hücrelerde mitoz yoktur veya çok nadirdir. Hemoraji ve infarktüs alanları iğne biyopsi işlemine veya fibrovasküler korun torsiyonuna bağlı olarak gelişebilir. Sıklıkla görülen stromal fibrozis bazen alttaki papiller yapıyı belirsizleştirecek kadar yoğun olabilir ve bu lezyonlarda sklerozan papillom terimi kullanılır. Papillomdaki duktuslar sıklıkla ektaziktir, bu bulgu biyopsi ve eksizyon materyalinde papiller lezyon için ipucudur. Papillomlarda ADH ve DKİS alanları da görülebilir, bu değişiklikler santral papillomlardan ziyade periferik papillomlar ile daha çok ilişkilidirler. Santral papillomlar meme karsinomu gelişimi için 2 kat artmış riske sahipken, periferal papillomlarda bu risk 3 kattır (Lakhani ve ark., 2012).

- ADH ve DKİS içeren papillom

Düşük dereceli duktal neoplazinin sitolojik ve yapısal bulgularını taşıyan fokal monoton hücre popülasyonu ile karakterizedir. Myoepitelyal hücreler bu alanlarda yoktur. Bu atipik epitelyal popülasyon < 3mm ise ADH'li papillom tanısını alırken, ≥ 3 mm ise DKİS içeren papillom tanısını alır. Epitelyal proliferasyon orta-yüksek nükleer dereceli hücrelerden oluşuyorsa boyutuna bakmaksızın DKİS içeren papillom denmelidir. Proliferasyon alanı CK5/6 negatiftir. Yapılan geniş bir çalışmada, atipik santral lezyonların meme karsinomu gelişimi için 5 kat artmış riske sahip olduğu, atipik periferal lezyonlar içinse bu riskin 7 kat olduğu rapor edilmiştir.

İntraduktal papiller karsinom (Papiller DKİS)

Duktal-lobuler sistem lümeninde papiller yapı oluşturan, malign non-invaziv neoplastik epitelyal proliferasyondur. Bu lezyonlar DKİS içeren papillomlardan temel olarak farklıdır çünkü bunlar, rezidüel benign papillom bulgusu sergilemez. Klinik olarak en sık mamografik mikrokalsifikasyonlar ile saptanır.

Duktus ve/veya TDLU, tek neoplastik epitelyal hücre populasyonu ile kaplı, ince, dallanan fibrovasküler kor ile doludur. Neoplastik hücreler bir veya birkaç tabaka şeklinde kolumnar hücrelerin sıralanmasından oluşabilir. Papiller yapraklar arasındaki boşlukları belirsizleştiren mikropapiller, kribriform ve solid alanlar izlenebilir. Hücreler genellikle düşük-orta derece nükleer bulgulara sahiptir. Myoepitelyal hücreler proliferasyon alanında yok veya çok az iken, duktus çevresinde mevcuttur. Bazen bazal membrana komşu alanda, berrak sitoplazmalı tümör hücrelerini içeren dimorfik hücre popülasyonu görülebilir. Bu hücreler myoepitelyal hücreler ile karışabilir ancak immunhistokimyasal boyama ayırmada yardımcı olur. Myoepitelyal hücre belirteçleri ile papiller proliferasyonda ekspresyon izlenmezken duktus çevresinde pozitif boyanma görülür. CK5/6 proliferasyonda negatiftir. ER güçlü pozitiftir. Meme karsinomu gelişimi için genel DKİS ile benzer artmış riske (8-10 kat) sahiptir (Lakhani ve ark., 2012).

Enkapsüle papiller karsinom (EPK)

İnsidansını belirlemek zordur. Meme karsinomlarının %2'sinden azı papiller karsinomdur ve bunların sadece bir bölümü EPK'yı oluşturmaktadır. Ortalama 65 yaşında görülür. EPK'yı diğer papiller lezyonlardan ayıran klinik ve radyolojik bir bulgusu yoktur.

Kalın fibröz kapsül, düşük-orta dereceli nükleer atipiye sahip neoplastik epitelyal hücrelerin monomorfik popülasyonu ile kaplı, ince fibrovasküler korlardan oluşan nodülü çevreler. Hücreler tipik olarak solid veya kribriform paternde dizilidirler. Myoepitelyal hücreler tipik olarak hem fibrovasküler korların içinde hem de lezyonun çevresinde yoktur. Bu lezyonlarda aşikar invaziv karsinom tanısı, sadece neoplastik epitelyal hücreler fibröz kapsülü aşan bir infiltrasyon gerçekleştirdiğinde konmalıdır. Gerçek infiltrasyon, fibröz kapsül içindeki neoplastik epitelyal hücre tuzaklarından ve papiller lezyonların iğne biyopsi işlemi sonrası sıklıkla karşılaşılan biyopsi alanındaki epitelyal yer değiştirmesinden dikkatlice ayırt edilmelidir. Bu gibi durumlarda ayrım en iyi histolojik inceleme ile yapılır, çünkü bu alanların etrafında myoepitelyal hücreler bulunmadığı için belirteçler faydalı olmaz. EPK'nın nasıl evreleneceği konusunda şu anda evrensel bir mutabakat yoktur. Eğer bu lezyona eşlik eden aşikar invaziv karsinom mevcut ise evrelemede yalnızca bu

invaziv komponentin büyüklüğü tümör boyutu (T) olarak rapor edilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2011 Çalışma Grubu aşikar invaziv komponenti bulunmayan EPK'nın in situ (Tis) lezyonlarda olduğu gibi evrelendirilmesini ve tedavi edilmesini tavsiye etmiştir (Lakhani ve ark., 2012).

Solid papiller karsinom (SPK)

Nadir bir histolojik paterndir, meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturur. Sıklıkla postmenopozal kadınlarda, ortalama yedinci dekatta görülür.

Küçük büyütmede tümör çok sayıda, sınırlı, sellüler kitleler şeklindedir. Birbirine yakın yerleşen ve bazen puzzle benzeri patern oluşturan bu kitleler, sıkı sıkı yan yana gelmiş, şişmiş ve solidleşmiş yuvarlak duktus benzeri yapılardan oluşmuştur. İyi sınırlı olmalarından dolayı hücresel adalar non-invaziv görünümde olmalarına rağmen immunhistokimyasal boyalarla da desteklenerek çevresinde myoepitelyal hücrelerin olmadığı görülür. Myoepitel tabakası varsa DKİS varyantı olarak düşünülmelidir. Papiller veya kribriform yapı yoktur. İnce, belli belirsiz damarlar altta yatan papiller doğanın ipucudur. Neoplastik populasyon hiperkromatik nukleuslu küçük monomorfik hücrelerden oluşmaktadır, genellikle poligonaldir ancak iğsi olabilir. Kromogranin ve/veya sinaptofizin ile boyanan, nöroendokrin diferansiasyon vakaların en az yarısında görülür. Hücre içi ve dışı müsin üretimi yaygın özelliklerdir ve bu lezyonlara eşlik eden invaziv müsinöz karsinom alanları veya diğer invaziv karsinom türleri de görülebilir. ER diffüz pozitiftir, HER2 overekspresyonu görülmez. İnvazyon varlığı konusunda şüphe varsa in situ (Tis) olarak değerlendirilmelidir. Eşlik eden bir invaziv karsinom varlığında prognoz, bu karsinomun evre ve derecesi doğrultusundadır (Lakhani ve ark., 2012).

1. 6. 5. İnvaziv Meme Karsinomu

Spesifiye edilemeyen invaziv karsinom (SEİK)

DSÖ 2003 sınıflamasında "invaziv duktal karsinom, spesifiye edilemeyen", DSÖ 2012 sınıflamasında ise "spesifiye edilemeyen invaziv karsinom" olarak yer almış olan bu tip, %70-75 oran ile en sık görülen meme karsinomudur. Diğer spesifik tiplerin dışlanması ile bu tanı konur. Histomorfolojik bulguları oldukça heterojen bir gruptur. İyi oluşmuş glandüler yapılar, kordonlar, yuvalanmalar veya solid adalar oluşturan tümör hücreleri düşük dereceden yüksek dereceye kadar nükleer atipi gösterebilir. Mitoz ve nekroz alanları çok az veya yaygın olarak görülebilir. Desmoplazi belirgin veya minimal olabilir. Beraberinde farklı yaygınlıkta DKİS alanları izlenebilir. SEİK tanısı için spesifik olmayan bu paternin kitlenin %50'sinden fazlasını oluşturması gerekir, %50-10 oranında olduğunda ise mikst grupa girer (mikst SEİK ve lobüler karsinom gibi). ER pozitifliği %70-80, HER2 overekspresyonu %10-15 oranında görülür. Tipik olarak E-Kaderin pozitiftir ancak bazı olgularda ekspresyon oranı düşük olabilir. Lenf nodu tutulumu, tümör çapı, histolojik derece ve lenfovasküler invazyon (LVİ) ile ilişkili olarak prognoz oldukça değişkendir (Schnitt ve Collins, 2013).

İnvaziv lobüler karsinom

%5-15 ile ikinci sıklıkla görülen meme karsinomudur. Daha sık multifokal ve bilateral olması ile karakterizedir. LKİS %70-80 oranında eşlik eder. Klasik form; küçük, nispeten uniform neoplastik hücrelerin stromayı tek tek veya tek sıra halinde infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu hücreler sıklıkla duktusu konsantrik olarak sarar. Stromal reaksiyon az veya yoktur. Hücreler sıklıkla intrasitoplazmik vakuol içerebilir. Nukleuslar genellikle küçük, uniform, sıklıkla egzantirik yerleşimlidir. Mitoz sık değildir. Hücre membranında E-Kaderin ekspresyon kaybına bağlı olarak hücreler gevşek koheziv özelliktedir. Ancak %15 oranında E-Kaderin ekspresyonu görülebilir. Ayrıca solid, alveolar, trabeküler ve pleomorfik gibi çeşitli varyantları bulunmaktadır. Klasik invaziv lobüler karsinom tipik olarak ER, PR pozitiftir, HER2 overekspresyonu nadirdir. LKİS gibi invaziv lobüler karsinom da tipik olarak

kromozom 16q kolunda kayıp ve 1q kolunda kazanım gösterir. Prognozu SEİK'den farklı değildir, klasik tip daha iyi prognoza sahip olabilir (Schnitt ve Collins, 2013).

Tübüler karsinom

Pür tübüler karsinom invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %2'sini oluşturur. Mamografik taramanın yaygınlaşması küçük tümörlerin saptanma oranını artırmıştır. Tek sıra epitel hücreleri ile döşeli gland ve tübül yapılarının dağınık proliferasyonu tipiktir. Bu tübüller açık lümenli, oval şekilli ve köşelidir. Düşük nükleer dereceli hücreler sıklıkla apikal sitoplazmik tümsek içerir. Stroma genellikle desmoplastiktir. Bu tipik morfoloji tümörün %90'ından fazlasını oluşturuyorsa "pür", %50-90'ını oluşturuyorsa "mikst" tip olarak isimlendirilir. Büyük bir kısmı DKİS ile ilişkilidir. FEA, LKİS ve atipik lobüler hiperplazi de eşlik edebilir. Daima ER, PR pozitiftir, nadiren HER2 overekspresyonu izlenir. Hastalar mükemmel prognoza sahiptirler (Schnitt ve Collins, 2013).

Kribriform karsinom

Meme kanserlerinin %0,3-0,8'ini oluşturur. Küçük, nükleer pleomorfizmi hafif olan hücreler kribriform tip DKİS'ye benzeyen, stromaya invaze adalar oluştururlar. Lezyonun %90'ından fazlasını bu yapı oluşturuyor ise "pür" kribriform karsinom terimi kullanılır. %50'den az oranda tübüler karsinom komponenti eşlik ediyorsa bu vakalar da kribriform karsinom kategorisinde değerlendirilir. %10-49 oranında başka bir morfolojik tip (tübüler karsinom dışı) eşlik ediyorsa mikst tip olarak değerlendirilir. Tipik olarak ER pozitiftir ve HER2 overekspresyonu içermezler. Hastalar mükemmel prognoza sahiptirler, on yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir (Schnitt ve Collins, 2013).

Müsinöz karsinom

Meme karsinomlarının %2'sini oluşturur. Ortalama 71 yaşında görülür. Mamografik tarama programları sonucunda non-palpable lezyonların tespit edilme oranı artmıştır. Mamografide iyi sınırlı veya lobüler kitle olarak izlenirler, nadiren mikrokalsifikasyon içerirler. Kapiller damar yapıları içeren ince fibröz septalar ile

bölümlere ayrılmış müsin gölcükleri içerisinde yüzen tümör kümeleri ile karakterizedir. Ara sıra glandüler, trabeküler, papiller veya mikropapiller yapı görülebilir. Nukleuslar genellikle düşük veya orta derecelidir. Bu özellikler tümörün %90'ından fazlasında görülmelidir. Tipik olarak ER pozitiftir ve genellikle HER2 overekspresyonu içermezler. Göreceli olarak iyi prognozludur (Schnitt ve Collins, 2013).

Medüller özellikli karsinom

Meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturur. Medüller karsinomun özellikleri: tümör hücrelerinde %75'den fazla oranda sinsityal büyüme paterni, lenfoplazmasitik infiltrasyon, mikroskopik olarak iyi sınırlı olması, orta veya yüksek dereceli nukleus, glandüler diferansiasyonun olmaması. Bu tipik özelliklerin hepsini birden içermeyen tümörler "atipik medüller karsinom" veya "medüller özellikler içeren SEİK" olarak tanımlanır. Ancak bazı durumlarda net ayrım yapmak mümkün olmayabilir, bu nedenle DSÖ 2012 sınıflamasında bu tümörler "medüller özellikli karsinom" başlığı altında bir araya toplanmıştır. Tipik olarak ER, PR negatiftir ve HER2 overekspresyonu içermezler. BRCA-1 germline mutasyonlu kadınlarda meme kanserlerinin çoğu medüller özelliklere sahiptir. Genellikle bu tömörlerin SEİK'den daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (Schnitt ve Collins, 2013).

İnvaziv mikropapiller karsinom

Meme karsinomlarının %2'sinden azını oluşturur. LVİ'ye benzeyebilen, berrak boşluklar içerisinde mikropapiller veya tübüler-alveolar yapılar oluşturan hücre kümeleri ile karakterizedir. Gerçek papiller lezyonların aksine fibrovasküler kor içermezler. Bu kümelerdeki hücreler iç tarafın dışa doğru konumlanması şeklinde tanımlanır, yani apikal yüzleri dışa stromaya doğru polarizedir. Bu özellik epitelyal membran antijen (EMA) immunboyaması ile daha iyi saptanır, SEİK'de EMA ile hücre gruplarının iç kısmında boyanma olurken, invaziv mikropapiller karsinomda dış kısmında boyanma izlenir. Hücreler düşük-orta dereceli nukleusa sahiptirler. ER %60-100 pozitiftir, HER2 overekspresyonu yaklaşık üçte bir olguda izlenmiştir. Hastaların %75'inde tanı anında aksiller lenf nodu metastazı vardır ve bu oran pür veya minör komponent olanların her ikisinde de benzerdir. Bu nedenle invaziv meme

karsinomlarında mikropapiller komponent az bile görülse rapor edilmelidir (Schnitt ve Collins, 2013).

Spesifiye edilemeyen metaplastik karsinom

Meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturur. Morfolojik olarak heterojen grup meme tümörleridir (Tablo 1.1). Hem glandüler olmayan epitelyal hücreler (skuamöz hücreler gibi) hem de mezenkimal hücre tipleri (iğsi, kondroid, myoid hücre gibi) olabilir.

Skuamöz hücreli karsinom pür olarak nadirdir. Tümör iyi diferansiyeden kötü diferansiyeye kadar değişkenlik gösterir. Bazı vakalarda skuamöz epitelle döşeli tümör epidermal inklüzyon kistine benzeyebilir.

Mezenkimal diferansiasyonlu metaplastik karsinomlarda en sık görülen heterolog eleman kıkırdak ve kemiktir. Bu elemanlar benign ya da malign karakterde olabilir.

Düşük dereceli adenoskuamöz karsinomda dağınık infiltrasyon gösteren, değişken oranlarda iyi gelişmiş gland yapıları ve solid kordonlar oluşturan skuamöz diferansiasyon alanları tipiktir. Gland yapıları sıklıkla siringomatöz benzeri yapıda uzamış, lümenleri komprese olmuş şekilde izlenir. Fibromatozis benzeri görünümdeki iğsi hücrelerden meydana gelen stroma bazen çok hücresel olabilir ve atipi içerebilir.

Metaplastik karsinomların büyük kısmı ER, PR, HER2 negatiftir (Schnitt ve Collins, 2013).

Apokrin diferansiasyonlu karsinom

İnvaziv karsinomların pek çoğu apokrin diferansiasyon gösterir ancak pür apokrin özellik gösteren karsinom %1'den az oranda görülür. Geniş, köpüksü granüler eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nukleuslu, belirgin nukleollü hücreler apokrin diferansiasyon için tipiktir. Pür apokrin sitoloji içeren tümörler alttaki

histolojik paterne göre tanımlanırlar (apokrin özellikli invaziv lobüler karsinom gibi). ER, PR negatif, androjen reseptörü (AR) pozitiftir. HER2 overekspresyonu %40-50 pozitiftir. Prognozu SEİK ile benzerdir (Schnitt ve Collins, 2013).

Adenoid kistik karsinom

Meme karsinomlarının %0,1'inden azını oluşturur. Genellikle altıncı-yedinci dekatta görülür. Tükrük bezinde görülen adenoid kistik karsinom ile benzer özelliktedir. Daima ER, PR, HER2 negatiftir. CD117 ekspresyonu tipiktir ancak spesifik değildir. Hastalar iyi prognoza sahiptir (Schnitt ve Collins, 2013).

Nöroendokrin özellikli karsinom

Meme karsinomlarının %1'inden azını oluşturur. Çoğu hasta altıncı-yedinci dekattadır. Hormon üretimine bağlı klinik sendrom oldukça nadirdir.

İyi diferansiye nöroendokrin tümör ince fibrovasküler bir stromada, yoğun sellüler, solid adalar ve trabeküllerden oluşmaktadır. Hücreler iğsi şekilden plazmasitoid ve geniş berrak hücrelere kadar değişkenlik gösterir. Morfolojik olarak diğer bölgelerde görülen karsinoid tümör ile ayrımı yapılamaz.

Kötü diferansiye nöroendokrin karsinom/küçük hücreli karsinomun, akciğerin küçük hücreli karsinomundan histolojik ve immunhistokimyasal bulgularla ayrımı yapılamaz.

Nöroendokrin diferansiasyonlu invaziv meme karsinomu sıklıkla saptanır. SEİK ve özellikle müsinöz karsinom olmak üzere diğer özel tiplerin %30'undan fazlasında nöroendokrin diferansiasyon tanımlanmıştır.

Kromogranin ve sinaptofizin ekspresyonu tipiktir. ER ve PR iyi diferansiye tümörlerin çoğunda, kötü diferansiyelerin %50'sinden fazlasında pozitiftir (Schnitt ve Collins, 2013).

İnvaziv papiller karsinom

Malign epitelyal hücrelerle döşeli, fibrovasküler korlu papillalardan oluşan invaziv hücre yuvaları izlenir. Çok nadirdir. Genellikle SEİK, müsinöz karsinom, papiller DKİS, enkapsüle papiller karsinom veya solid papiller karsinoma eşlik eder. Bunlar invaziv papiller karsinom olarak kategorize edilmemelidir (Schnitt ve Collins, 2013).

1. 7. Prognostik ve Prediktif Faktörler

Prognostik faktör hasta yaşam sonlanımını, prediktif faktör ise hastanın tedaviye cevabını tahminde kullanılan parametrelerdir (Schnitt ve Collins, 2013).

Aksillar lenf nodu tutulumu:

Meme kanserinde en önemli prognostik parametredir. Pozitif lenf nodu sayısı arttıkça hastalıksız ve toplam sağ kalım azalır. Lenf nodu metastazı makrometastaz, mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ve/veya 200 hücreden fazla fakat 2 mm'den büyük değil) ve izole tümör hücreleri (İTH $\leq$ 0,2 mm ve/veya 200 hücreden az) olarak kategorize edilir. Makrometastazlar (2 mm'den büyük) kötü prognoz ile ilişikilidir. Ancak mikrometastaz ve İTH'nin klinik önemi şüpheli ve tartışmalıdır.

Tümör boyutu:

Meme karsinomunda ikinci en önemli prognostik parametredir. Amerikan kanser komisyonunun (AJCC) yeni evreleme sisteminde tümör boyutu (T) Tablo 1.3'te yer almaktadır. Bir santimetre ve daha az tümör boyutu (T1a ve T1b) olan hastalarda boyut, aksiller lenf nodu tutulumu ve prognozun belirlenmesi için önemli bir parametredir. Mikroskopik olarak ölçülen tümör boyutu sadece invaziv komponenti içermelidir. Elbette büyük boyutlu tümörlerde tek bir mikroskopik kesitte tüm tümör görüntülenemeyeceğinden dolayı boyut için makroskopik ölçü dikkate alınmalıdır.

Histolojik tip:

Tübüler, kribriform, müsinöz ve adenoid kistik karsinom gibi bazı histolojik tipler mükemmel klinik seyir gösterirler.

Histolojik derece:

Lenf nodu tutulumu ve tümör boyutundan bağımsız olarak uzak metastaz riski ve sağkalım oranı en kötü olan derece 3 iken, en iyi tümörler derece 1 olarak değerlendirilmiştir. Tüm invaziv meme kanseri tiplerinde histolojik derece verilmesi önerilir. Histolojik derece bazı histolojik alt tipleri tanımlar (tübüler karsinom derece 1, medüller karsinom derece 3 gibi). Histolojik derecenin belirlenmesi Tablo 1.2'de özetlenmiştir.

Prognostik faktör olmasının yanında ayrıca prediktif bir faktördür. Yüksek histolojik dereceli tümörler kemoterapiye daha iyi yanıt verirler.

Tablo 1.2. Meme tümörlerinde histolojik derecelendirme (Lakhani ve ark., 2012)

Bulgu	**Skor**
Tübül ve gland formasyonu	
Tümörün büyük kısmı (> %75)	1
Orta derece (%75-10)	2
Yok veya çok az (< %10)	3
Nükleer pleomorfizm	
Küçük, düzenli, uniform hücreler	1
Çap ve pleomorfizmde orta derecede artış	2
Belirgin pleomorfizm	3
Mitoz sayısı (10 büyük büyütme alanında)*	
≤ 8	1
9-16	2
≥ 17	3

*Mikroskopik alana bağlı olarak değişir.

Toplam skor 3-5	Derece 1
Toplam skor 6 veya 7	Derece 2
Toplam skor 8 veya 9	Derece 3

Lenfovasküler invazyon:

Bir çok çalışmada bağımsız prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Özellikle T1 ve lenf nodu metastazı bulunmayan karsinomlarda LVİ tespiti önemlidir. Çünkü bu bulgu iyi prognostik grupta olan hastalarda aksiller lenf nodu ve uzak metastaz riskinde artış ile ilişkilidir.

ER ve PR durumu:

Zayıf prognostik parametreler olmakla beraber endokrin tedaviye yanıtı belirleyen en güçlü prediktif faktördür. Raporlamada nükleer boyanan tümör hücresi yüzdesi ve boyanma şiddeti (güçlü, orta, zayıf) belirtilmelidir. En az %1 nükleer boyanma gösteren tümörler ER ve PR pozitif kabul edilir.

HER2 durumu:

Hem prognostik hem de kemoterapi ve antiendokrin ajanlara cevabı belirleyen prediktif bir parametredir. İHK metod ile tümör hücrelerinin en az %30'unda, güçlü ve çepeçevre membranöz boyanma pozitif kabul edilir.

Tablo 1.3. Meme tümörlerinde evreleme (DSÖ, 2012, Lakhani ve ark.)

Primer tümör (T)

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 : Primer tümöre ait kanıt yok
Tis: Karsinoma in situ
Tis (DKİS): Duktal karsinoma in situ
Tis (LKİS): Lobüler karsinoma in situ
Tis (Paget): Meme başının Paget hastalığı, meme parankiminde invaziv karsinom ve/veya karsinoma in situ bulunmaksızın. Paget hastalığı bulunan parankiminin karsinomları ise, parankimdeki tümörün çapı ve özelliklerine göre kategorize edilir, ancak Paget hastalığının varlığı bildirilir.
T1: Tümör ≤ 2 cm
T1mi: Mikroinvazyon ≤ 0,1cm
T1a : 0,1 cm < tümör ≤ 0,5 cm
T1b : 0,5 cm < tümör ≤ 1 cm
T1c : 1 cm < tümör ≤ 2 cm
T2: 2 cm < tümör ≤ 5 cm
T3: Tümör > 5 cm
T4: Herhangi bir boyuttaki tümörün direkt göğüs duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya cilt nodülleri) tutulumu. Sadece dermis tutulumu T4 olarak değerlendirilmez. Göğüs duvarı tutulumu kostaları, interkostal kasları ve serratus anterior kasını kapsamaktadır, pektoral kas tutulumu hariçtir.
T4a: Göğüs duvarı tutulumu
T4b: Ülserasyon, ipsilateral satellit deri nodülü, veya deri ödemi (peau d'orange dahil)
T4c: 4a ve 4b birlikte
T4d: İnflamatuar karsinom

Bölgesel lenf nodları (pN)

pNX: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmıştır veya inceleme için çıkarılmamış)
pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı (LNM) yok (İTH pozitif nod olarak değerlendirilmez)
pN1:
pN1mi: Mikrometastaz (0,2 mm'den büyük ve /veya 200 hücreden fazla fakat hiçbiri 2mm'den büyük değil)
pN1a : 1-3 adet aksillar LNM, en az 1 tanesi 2 mm'den büyük olan
pN1b : İnternal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmeyen, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile saptanmış mikroskopik veya makroskopik metastaz
pN1c : 1-3 adet aksillar LNM ve internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmeyen sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile saptanmış mikroskopik veya makroskopik metastaz
pN2:
pN2a : 4-9 adet aksillar LNM, en az 1 tanesi 2 mm'den büyük olan
pN2b : Aksillar LNM olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodunda metastaz

pN3:
pN3a : 10 veya daha fazla aksillar LNM (en az 1 tanesi 2 mm'den büyük olan); veya infraklavikuler lenf nodu metastazı
pN3b : Pozitif aksillar lenf nodu varlığında ipsilateral internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen metastaz; veya internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilmeyen SLNB ile saptanan mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz
pN3c : İpsilateral supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

Tablo 1.3 (Devam). Meme tümörlerinde evreleme (DSÖ, 2012, Lakhani ve ark.)

Uzak metastaz (M) **M0:** Uzak metastaz yok **M1:** Uzak metastaz var

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T0, T1	N1mi	M0
Evre IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Evre IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Evre IIIC	Her hangi bir T	N3	M0
Evre IV	Her hangi bir T	Her hangi bir N	M1

1. 8. Vakum Destekli Stereotaktik Meme Biyopsisi (VDSB)

VDSB günümüzde giderek artan sıklıkla kullanılan, palpe edilemeyen, mamografik olarak şüpheli lezyonlardan radyoloji kılavuzluğunda örneklerin alındığı perkütan biyopsi yöntemidir. Hastanın yüzüstü pozisyonda yatırıldığı biyopsi masası, kendine ait dijital mamografi ünitesi, lezyonun koordinatlarının hesaplanmasında kullanılan ana konsol, tek seferde fazla miktarda doku örneği toplanmasını sağlayan vakum ünitesinden oluşan bir sistemdir. Hasta, memesi masadaki bir açıklıktan sarkacak şekilde uzanır ve arkadan levha ile kompresyon uygulanır.

Hasta yatar pozisyonda olduğundan, oturur pozisyonda yapılan biyopsilerdeki vazovagal refleks riski ortadan kalkmakta, hasta pozisyonunu uzun süre koruyabilmekte, biyopsi işlemi hastanın görme alanı dışında gerçekleşmektedir. Uygulanan kompresyon, iğne girişi ile veya kanamaya bağlı lezyonun yer değiştirmesi, yoğun meme dokularındaki iğne deviasyonu gibi istenmeyen durumları önlemektedir. Lezyonun yerini teyit etmek amacıyla dijital dedektör sistemi kullanılır. Lokal anestezi ile 2-3 mm'lik bir cilt insizyonu yapılır ve bu yolla

stereotaktik iğne sokulur. İğne içerisinde bulunan 360º dönme hareketi yapabilen kesici sistem ile elde edilen doku parçaları, vakum sistemi ile iğne içerisine çekilmekte ve iğnenin meme dokusu dışındaki örnek toplama kısmında biriktirilmektedir. İğne bir kez lokalize edildikten sonra her seferinde dışarı alınmadan, daha fazla hacimde doku örneği, ekilim riski en aza indirilerek elde edilir. Vakum sisteminin diğer özellikleri, doku kesilirken anestezik maddenin biyopsi alanına gönderilebilmesi, ortamda oluşan kanamanın aspirasyonu ve oluşan kavitenin serum fizyolojik ile temizlenmesidir. Eksizyonel biyopsilere kıyasla en temel dezavantajı, örneklerin fragmante doku parçalarından oluşması ve lezyonun tamamı hakkında yeterince bilgi vermemesidir. Eksizyonel yöntem ise gereksiz fazla doku çıkarılması gibi risklere sahiptir. Son çalışmalarda, VDSB ile hastaların maruz kaldığı cerrahi müdahele sayısının azaldığı, mikrokalsifikasyonları örneklemede daha başarılı olduğu vurgulanmıştır. Perkütan meme biyopsilerinde amaç tanı olsa da lezyonun tamamına yakınının çıkarılması önerilmektedir. Çünkü çıkarılan doku ve kalsifikasyon miktarı arttıkça yalancı negatiflik oranı azaltılmış olacaktır. VDSB sırasında, biyopsi lojuna yerleştirilen metalik klibs sayesinde daha sonra gerekebilecek cerrahi işlemlerde lezyonun yeri kolaylıkla tespit edilebilir. Tümör alanı intakt olduğundan bu olgularda cerrahi sırasında, sentinel lenf nodu örnekleme şansı da korunmaktadır. Eksizyonel biyopsiye bağlı olarak ciltte ve meme dokusu içerisinde gelişen skar alanı hasta için anksiyete ve morbidite kaynağı olabilir, takiplerde tümörü taklit eden radyolojik görünümlere yol açabilir. VDSB'de ise ciltte oluşturulan iki-üç milimetrelik kesi herhangi bir iz bırakmadan kapanmakta ve meme dokusunda yapısal distorsiyon, skar alanı gelişmemektedir.

Avantajlarının yanı sıra, VDSB geniş yer kaplayan pahalı bir ekipmandan oluşmaktadır. Ancak eksizyonel biyopsilerle kıyaslandığında tanısal maliyette % 7-35 azalma sağladığı gösterilmiştir (Özbek ve ark., 2013).

1. 9. Meme Kanserlerinde Mamografik Özellikler

Meme kanserlerinin erken tanısında mamografinin önemi çok büyüktür. Giderek gelişen mamografik yöntemler sayesinde meme kanserleri daha erken dönemde saptanabilmektedir. Mamografik görüntülemede kitle, küme oluşturan mikrokalsifikasyonlar, parankimal distorsiyon, parankimal asimetri ve lenf nodları meme kanserinin majör bulgularıdır (Cardenosa, 1997).

Küme oluşturan mikrokalsifikasyonun boyutları 1-2 mm'den küçüktür. Malignite için önemli bir bulgu olmakla birlikte benign hastalıklarda da görülebilir. Küme oluşturan mikrokalsifikasyonlar taramalarda saptanan malignitelerin %31'inde izlenmektedir. Bunların çoğu (%50-75) in situ tümörlerdir (Sutton, 1998). Küme oluşturan mikrokalsifikasyon ile kastedilen 1 cm^2 veya 0,5x0,5 cm veya 1 cc'lik alanda 5'ten fazla mikrokalsifikasyondur (Tse ve ark, 2008). Mikrokalsifikasyonların dikkatli değerlendirilmesiyle mikrokalsifikasyon kümelerinde malignite oranı %69,2 olarak saptanmıştır (Lany, 1997).

Mamografi bulgularını yorumlarken amaç meme kanserini erken evrede saptama ve gereksiz biyopsileri en aza indirgemektir. BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data Systems) 2013 ile önerilen raporda öncelikle meme yapısı tamamen yağ dokusu, dağınık fibroglandüler yapılar içeren, küçük lezyonları gizleyecek şekilde heterojen yoğun, oldukça yoğun olmak üzere dört gruptan birine ayrılır. Bu ayrım mamografiden beklenmesi gereken duyarlılık hakkında bilgi verir. Tanısal doğruluk, tamamen yağ dokusu özelliğindeki memede çok yüksek iken, oldukça yoğun bir memede sınırlıdır. Meme yapısı tanımlandıktan sonra varsa kalsifikasyonların boyut, morfoloji ve dağılımları belirtilir (Tablo 1.4).

Tablo 1.4. BI-RADS mamografi terminolojisinde kalsifikasyon tanımları (Sickles ve ark., 2013)

Kalsifikasyonlar		
Tipik benign	Cilt kalsifikasyonları Vasküler kalsifikasyonlar Kaba veya patlamış mısır benzeri kalsifikasyonlar Büyük, çubuk gibi kalsifikasyonlar Yuvarlak, punktat kalsifikasyonlar Rim kalsifikasyonları Distrofik kalsifikasyonlar Kalsiyum sütü Sütür kalsifikasyonları	
Şüpheli morfoloji	Amorf Kaba heterojen İnce pleomorfik İnce lineer/ince lineer dallanan	(BI-RADS 4B) (BI-RADS 4B) (BI-RADS 4B) (BI-RADS 4C)
Kalsifikasyonların dağılımı	Diffüz / dağınık Bölgesel Küme veya grup yapan Lineer Segmental	

Kalsifikasyonların Morfolojisi:

Amorf: Genellikle yuvarlak, küçük, belirsiz ve bulanık kalsifikasyonlar.

Kaba heterojen: 0,5 mm ile 1 mm arasında düzensiz birleşme eğilimi olan kalsifikasyonlar olup distrofik kalsifikasyonlardan daha küçüktür.

İnce pleomorfik: Amorf kalsifikasyonlardan daha belirgin ve dikkat çekicidir. Boyutları 0,5 mm'nin altındadır ancak boyut ve şekilleri değişkendir.

İnce lineer / İnce lineer dallanan: Devamlılık göstermeyen ince çizgi gibi, düzensiz ve genişlikleri 0,5 mm'nin altında olan kalsifikasyonlardır. Görünümleri bir duktusun lümenini dolduran kanseri düşündürür.

Kalsifikasyonların Dağılımı:

Diffüz: Memede rastgele dağılımlı kalsifikasyonlardır.

Bölgesel: Meme dokusunun > 2 cm boyutta kısmını etkileyen, bir segmentten daha geniş alandaki kalsifikasyonları belirtir.

Grup: Meme dokusunun küçük bir bölümünü etkiler. 1 cm'lik bir alanda 5'den fazla mikrokalsifikasyon varlığıdır. Grup için üst limit 2 cm'dir.
Lineer: Kalsifikasyonlar çizgisel bir hat üzerinde yerleşmiştir, dallanma gösterebilir.
Segmental: Kalsifikasyonların bir segment veya loba ait duktus ve dallarındaki dağılımını gösterir.

Tanımlanan bulgular BI-RADS'a göre sınıflandırılır ve sonraki aşamada yapılması gerekenler hakkında klinisyene öneride bulunulur (BI-RADS 2013, Sickles ve ark.):

BI-RADS Kategori 0: Ek görüntüleme yöntemi ve/veya karşılaştırma için önceki filmler gerekli.

BI-RADS Kategori 1: Negatif mamografi. Yıllık mamografi takibi önerilir. Malignite olasılığı % 0.

BI-RADS Kategori 2: Benign bulgular (meme içi lenf nodları, stabil kitleler, implantlar, benign kalsifikasyonlar). Yıllık mamografi takibi önerilir. Malignite olasılığı % 0.

BI-RADS Kategori 3: Büyük olasılıkla benign bulgular (ele gelmeyen keskin sınırlı yuvarlak kitleler, spot kompresyonla büyük oranda kaybolan fokal asimetri, punktat kalsifikasyonlar). Kısa aralarla (6 aylık) mamografi takibi önerilir. 2 yıl normal takip sonrası lezyon BI-RADS 2 seviyesine indirilir. Malignite olasılığı > %0 ve ≤ %2.

BI-RADS Kategori 4: Şüpheli bulgular. Doku tanısı önerilir. Bu gruba dahil edilen lezyonların malignite olasılığı oldukça geniş olduğundan bu kategori alt gruplara ayrılmıştır:

4a: Malignite şüphesi düşük lezyonlar (iyi - örtülmüş sınırlı lezyonlar, komplike kistler, apse, mamografide görülen unilateral lenf nodu). Biyopsi sonucu benign gelirse beklenen ile uyumlu kabul edilir ve kısa aralıkla takip veya rutin tarama önerilir. Malignite olasılığı > %2 ve ≤ %10.

4b: Malignite şüphesi orta lezyonlar (amorf ve pleomorfik kalsifikasyonlar, belirsiz sınırlı kitleler). Biyopsi sonucu benign gelirse takip veya eksizyonel biyopsi kararı radyolojik patolojik karşılaştırma doğrultusunda verilmelidir. Malignite olasılığı > %10 ve ≤ %50.

4c: Malignite şüphesi yüksek lezyonlar (yeni gelişen irregüler kitleler, ince lineer kalsifikasyonlar). Biyopsi sonucunun malign olma olasılığı yüksek. Sonuç benign gelirse biyopsi tekrarı veya eksizyonel biyopsi düşünülmeli. Malignite olasılığı > %50 ve < %95.

BI-RADS Kategori 5: Büyük olasılıkla malign lezyonlar (spiküle irregüler dens kitle, segmental veya lineer uzanımlı ince lineer kalsifikasyonlar, kitle ile birlikte pleomorfik kalsifikasyonlar). Doku tanısı önerilir. Malignite olasılığı ≥ %95.

BI-RADS Kategori 6: Bilinen, biyopsi ile ispatlanmış malignite. Klinik olarak uygunsa cerrahi eksizyon önerilir.

Tarama mamografilerinin büyük bir kısmı BI-RADS kategori 1 ve 2'ye girerken, %5-9 oranında (%7'ye varan oranda BI-RADS 3, %2 BI-RADS 4 ve 5) yakın takip veya biyopsi gerekmektedir (Özcan, 2010).

1. 10. Mikrokalsifikasyon ve Tipleri

Kalsiyum yeryüzünde en bol bulunan beşinci elementtir. Volkanik kayaların % 3-63'ünü teşkil eder. Kimyevî reaktivitesi yüksek olduğundan serbest halde bulunmaz. Yer kabuğunda genellikle karbonat, sülfat, silikat ve fosfat bileşikleri şeklinde bulunur (wikipedia, 2015).

Vücudumuzda en çok bulunan (25 gr/kg FFM) makroelementtir. Kalsiyumun %99'u iskelet sisteminde, %1'i ise ekstrasellüler sıvı (ESS) ve intrasellüler sıvıda (İSS) çözünmüş olarak bulunur. Kan kalsiyumu (8,8-10,4 mg/dl) %47 serbest, %47 proteine bağlı, %6 kompleks (kalsiyum fosfat ve sitrat) şekilde bulunur.

ESS'deki kalsiyum konsantrasyonu İSS'ye göre 10 000 kat daha fazladır. ESS'deki kalsiyum kemik mineralizasyonu, koagülasyon ve nöromüsküler fonksiyonlar için gereklidir. İSS'deki kalsiyum hormonlar ve büyüme faktörleri için ikincil haberci olarak görev alır.

Kemiğin yüzde yetmişi bir kalsiyum fosfat minerali olan hidroksiapaptitten oluşur ve kemiğe sertlik verir. Kalsiyum oksalat kristalleri normal kişilerde çikolata, pancar, yerfıstığı, ıspanak, domates, elma, kuşkonmaz, portakal ve karbonatlı içecekler gibi okzalatça zengin besinlerin alınması sonucu görülebilirler. İdrar sedimentinde büyük miktarda oksalat kristallerine ciddi kronik renal hastalıklarda, etilen glikol veya methoxyflurane toksisitesinde rastlanır. Bu kristaller böbrek taşı oluşturmada yüksek potansiyele sahiptirler (böbrek taşlarının %60-70'i) ve diabetes mellitus, kalp-akciğer hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları, karaciğerin organik hastalıkları gibi bazı patolojik durumdaki hastalarda yüksek miktarlarda görülebilir.

Memede iki tip kalsifikasyon süreci vardır. Sekretuar tip kalsifikasyon sekresyon birikimi ile ilgilidir. Bundan dolayı benign lezyonlar yanı sıra düşük dereceli malignitelerde görülmesi olasıdır. Nekrotik tip kalsifikasyon ise komedo nekrozda görülür. Hızla çoğalan tümör hücrelerinin vasküler beslenmesinin yetersiz kalmasıyla, özellikle duktal lümenin merkezinde tümör hücrelerinin ölümü ile nekrotik debris oluşur ve daha sonra kalsifiye olur. Bu olay duktal sistemde gerçekleşir ve böylece kalsifikasyonun tipik lineer, dallanan yapısı oluşur.

Osteopontinin kalsifikasyon sürecinde çok önemli bir medyatör olduğu görülmektedir. Bu medyatör lezyonel epitelyal meme dokusunun etrafındaki histiositlerde bulunmuştur, ancak tümör hücrelerinde çok daha düşük düzeydedir. Sütte kristal gelişimini inhibe eden, yüksek düzeyde osteopontin saptanmıştır. Bu sekretuar tip kalsifikasyonda granuler görünümü açıklayabilir. Yüksek dereceli tümörlerdeki senaryo, osteopontin ekspresyonu aslında sellüler hasara inflamatuar cevap sürecini göstermektedir. Daha önce belirtildiği gibi osteopontinin çoğu makrofajlar tarafından sentez edilir (Rittling ve Novick, 1997, Oyama ve ark., 2002).

Biz çalışmamızda meme lezyonlarında mamografik ve histolojik olarak saptanan mikrokalsifikasyonların, kalsiyum oksalat (tip 1) ve kalsiyum fosfat (tip 2)

olmak üzere tiplendirmesini yaptık ve bu iki tipin benign / malign lezyonlar ile ilişkisini değerlendirdik. Kalsiyumun bu iki formu radyoopaktır ve mamografik bulgu verir.

1. 10. 1. Kalsiyum Oksalat

Kalsiyum oksalat dihidrat kristalleri [weddelite - $CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$] rutin H&E boyalı kesitlerde sadece polarize ışık altında çift kırılım sergileyerek rahatça görülebilir. Histokimyasal von Kossa pozitif, Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) negatiftir (Prophet ve ark., 1992, Ohatake ve ark., 1994, Thompson ve ark., 2008). Bazik özellikteki Alizarin Red S ise pozitif boyamaktadır. Kalsiyum oksalatın bazen von Kossa ile boyanmadığı bildirilmiştir (Chaplin, 1977, Tornos ve ark., 1990).

Histopatolog bu tip kalsiyumu atlarsa, radyoloji ile uyumsuz yanlış negatif sonuç kaydedilir. Kalsiyum oksalat nerdeyse tamamı benign lezyonlar ile ilişkilidir (Winston ve ark., 1993). Radyolojik olarak kalsiyum oksalat amorf, düşük-orta dansite ile karakterizedir (Swamy, 2009).

1. 10. 2. Kalsiyum Fosfat

En sık karakteristik formu kalsiyum apatittir [$Ca_{10}(PO_4) \cdot 6H_2O$]. Kalsiyum fosfat H&E boyalı kesitlerde bazofilik olarak izlenmektedir, polarize ışık altında refle vermez. Histokimyasal von Kossa ve Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) pozitiftir (Prophet ve ark., 1992, Ohatake ve ark., 1994, Thompson ve ark., 2008).

Meme dokusunda görülen kalsiyumun baskın tipi kalsiyum fosfattır ve malignite ile ilişikili olan sıklıkla bu tiptir. Radyolojik olarak kalsiyum fosfat tipik olarak orta-yüksek dansitelidir (Swamy, 2009).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Projemiz 26.05.2015 tarihli Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda 2015/184 karar sayısı ile kabul edilmiştir.

Çalışmamızda 2010-2015 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD'ye gönderilen, Radyoloji AD'de mamografisinde mikrokalsifikasyon saptanan 66 adet non-palpable meme lezyonunun vakum destekli stereotaktik biyopsi örneklemesi incelendi. Çalışmamızda hastalara ait Patoloji AD'de arşivlenen preparatlar ve parafin bloklar kullanıldı.

İlk önce hastalara ait arşivimizde bulunan tüm H&E boyalı preparatlar ışık mikroskobunda tekrar değerlendirilerek lezyonlara DSÖ 2012 sınıflaması dikkate alınarak tanı verildi. Parametreler arasındaki ilişkiyi daha net görebilmek için tanılar iki şekilde gruplandırıldı.
Tanı gruplama sistemi-1: malign, karsinoma in situ, ADH, FEA, ODH - KHD ve diğer benign hastalıklar.
Tanı gruplama sistemi-2: malign (invaziv karsinom ve karsinoma in situ) ve benign.

Olympus BX53 marka ışık mikroskobunda ve polarize ışık altında kalsifikasyon içeren preparatlar belirlendi. Bu preparatların bloklarından laboratuvarımızda Leica marka RM2255 model mikrotom cihazıyla 4µ kalınlığında Poly-L-Lysin kaplı pozitif yüklü lamlara alınan kesitler Tablo 2.1 ve Tablo 2.2'de belirtilen aşamalar ile histokimyasal Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) ve von Kossa ile boyandı. Her iki boyanın kontrolü olarak kalsifiye tiroid dokusu kullanıldı. H&E boyamada bazofilik izlenen, polarize ışık altında refle vermeyen, Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) ve von Kossa ile boyananlar kalsiyum fosfat olarak değerlendirildi. H&E boyamada bir kısmı görülemeyen bir kısmı ise şeffaf kristaller olarak izlenen, polarize ışık altında refle veren, Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) ve von Kossa ile boyanmayanlar ise kalsiyum oksalat olarak değerlendirildi. Kalsiyum oksalatın von Kossa ile boyandığı bazı çalışmalarda raporlanmıştır (Prophet ve ark., 1992, Ohatake ve ark., 1994, Thompson ve ark., 2008).

İzlenen kalsifikasyonların lokalizasyonları malign, karsinoma in situ, ADH, FEA, ODH - KHD, diğer benign hastalıklar - normal parankim ve stroma olmak üzere gruplandırıldı.

Bu 62 adet meme lezyonunun mamografik görüntüleri 2013'te yenilenen BI-RADS mamografi kategorilerine göre deneyimli bir radyolog tarafından tekrar değerlendirildi. Kalsifikasyon morfolojisi tipik benign, amorf, kaba heterojen, ince pleomorfik ve ince lineer / ince lineer dallanan olarak gruplandırıldı. Kalsifikasyon dağılımı diffüz, bölgesel, grup yapan, lineer ve segmental olarak gruplandırıldı. BI-RADS sonuç kategorisi verildi.

Laboratuvarımızda biyopsi örneklerine uygulanan rutin işlemler sonrasında kalsifikasyon varlığının korunup korunmadığını saptamak amacıyla, parafin blokların Hologic marka dijital mamografi cihazı ile radyografileri çekildi. H&E, Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) ve von Kossa boyalı camların değerlendirilmesinde kalsifikasyon saptanmayıp, bloklarının grafisinde kalsifikasyon izlenen üç olgu mevcuttu. Bu olguların bloklarından ikişer H&E boyanan ek kesit alındı, birer Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) ve von Kossa boyamaları tekrar edildi.

Biyopsi materyallerinin iki tanesinde kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat bir arada bulunduğundan, değerlendirilecek parametrelerin istatiksel olarak sağlıklı olabilmesi için bu iki örnek toplamda dört biyopsi materyali olarak ele alınmıştır. Ayrıca mamografisinde mikrokalsifikasyon saptanan lezyonların toplamda 6 tanesinde histolojik olarak kalsifikasyon saptanmamıştır. İstatiksel hesaplamalarda bu biyopsiler değerlendirme dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak istatiksel hesaplamalarda 62 adet biyopsi materyali ele alınmıştır.

Tablo 2.1. Alizarin Red S (pH 4,1 - 4,3) Boyama Protokolü

Solüsyonlar:

1- Alizarin Red Solüsyonu: Alizarin Red S …….. 2 gr

Distile su ……... 100 ml

Güzelce karıştırılır. % 10'luk amonyum hidroksit pH 4,1 – 4,3 olacak şekilde eklenir.

2- Aseton (% 100)

3- Aseton-Ksilen: Aseton (% 100) …… 50 ml

Ksilen ……... 50 ml

Prosedür:

1. Kesitler deparafinize edilir ve distile suda yıkanır.
2. Kesitler *Alizarin Red solüsyonunda* ortalama 2 dk boyanır.
3. Boya artıkları ve lekeler lamdan silkelenir.
4. *Aseton* ve ardından *Aseton-Ksilen (1:1) solüsyonlarına* 20'şer defa batırılır.
5. Ksilende temizlenir ve lamel ile kapatılır.

Sonuç: Kalsiyum birikintileri (oksalat hariç) turuncu-kırmızı.

Tablo 2.2. Von Kossa Boyama Protokolü

1. Ksilen ve basamaklı alkoller içinde deparafinize edilen kesitler distile suda durulanır.
2. Kesitler *silver nitrat solüsyonuna* konulur ve 1 saat güçlü ışık (parlak gün ışığı veya 60 watt ampül) altına bırakılır.
3. Üç farklı distile suda yıkanır.
4. *Sodyum tiosülfat solüsyonuna* 5 dk bırakılır.
5. Üç farklı distile suda yıkanır.
6. Karşıt boya olan *nötral red*'e 5 dk bırakılır.
7. Üç farklı distile suda yıkanır.
8. Basamaklı alkoller ile dehidrate edilir.
9. Ksilende temizlenir ve lamel ile kapatılır.

Sonuç: Kalsiyum tuzları siyah, nukleuslar kırmızı, sitoplazmalar pembe.

İstatiksel Metod:

Histopatolojik ve radyolojik taramalar sonucunda 62 biyopsi materyalinden elde edilen verilerin analizinde SPSS 18 paket programı kullanılmıştır. Kategorik hale getirilmiş değişkenler arasındaki farklılıklar teorik frekans değeri Tij≥25 için Pearson Ki kare, 5 ≤Tij<25 Yates Ki Kare ve Tij<5 için Fisher's Ki Kare ile test edilmiştir. Ayrıca gerekli görülen 2*2 tablolarda duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer, doğruluk oranı, yalancı pozitiflik oranı ve yalancı negatiflik oranına bakıldı. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi %5 anlamlılık düzeyinde yapılmıştır ($p<0,05$).

3. BULGULAR

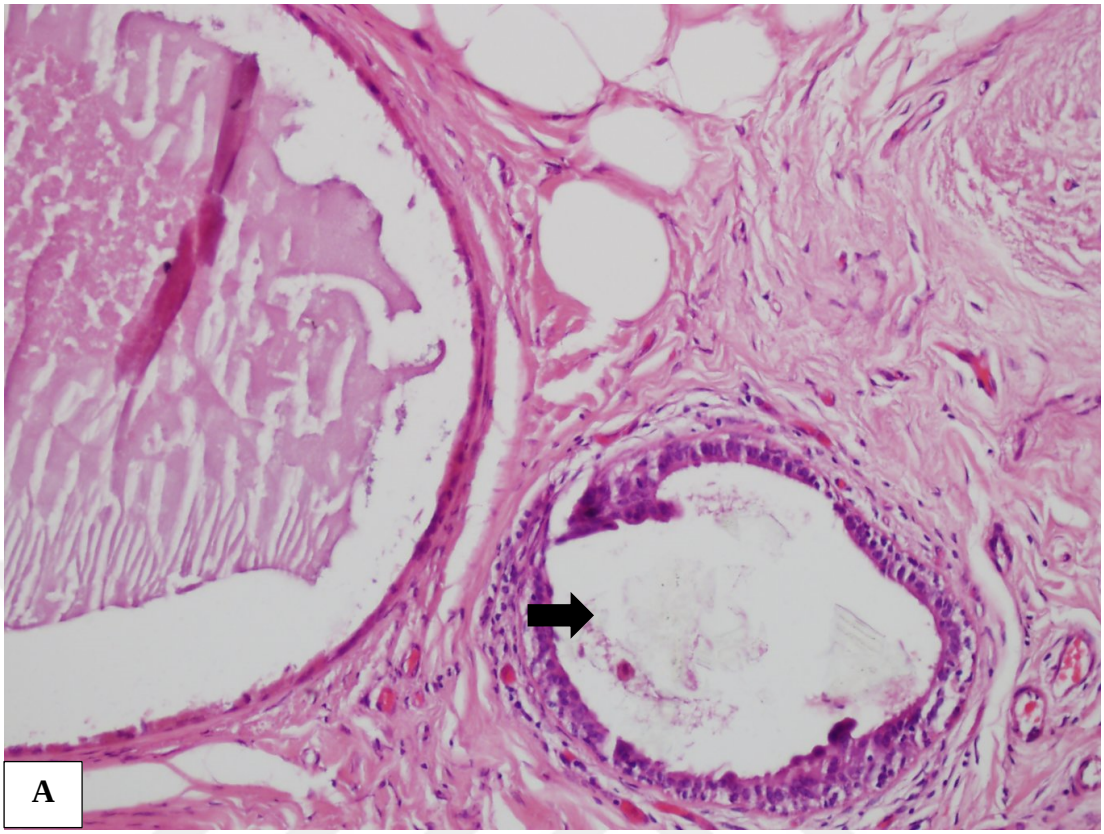
Mamografisinde mikrokalsifikasyon saptanan 66 adet non-palpable meme lezyonunun vakum destekli stereotaktik biyopsi örneklemesi incelendi. Biyopsi materyallerinin iki tanesinde kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat bir arada bulunduğundan, değerlendirilecek parametrelerin istatiksel olarak sağlıklı olabilmesi için bu iki örnek toplamda dört biyopsi materyali olarak ele alındı. Ayrıca mamografisinde mikrokalsifikasyon saptanan lezyonların 6 tanesinde histolojik olarak kalsifikasyon saptanmadı. İstatiksel hesaplamalarda bu biyopsiler değerlendirme dışı bırakıldı. Sonuç olarak istatiksel hesaplamalarda 62 adet biyopsi materyali ele alındı.

Biyopsilerin alındığı hastaların tamamı kadın olup, yaşları 30 ile 73 arasında dağılım göstermektedir (ortalama 50 yaş). Bunların 5'i (%8) 20 - 40 yaş, 53'ü (%85,5) 41 - 60 yaş, 4'ü (%6,5) 61 - 80 yaş aralığındadır. Yaş grupları ile tanı ve kalsifikasyon tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (sırasıyla p=0,335, p=0,233).

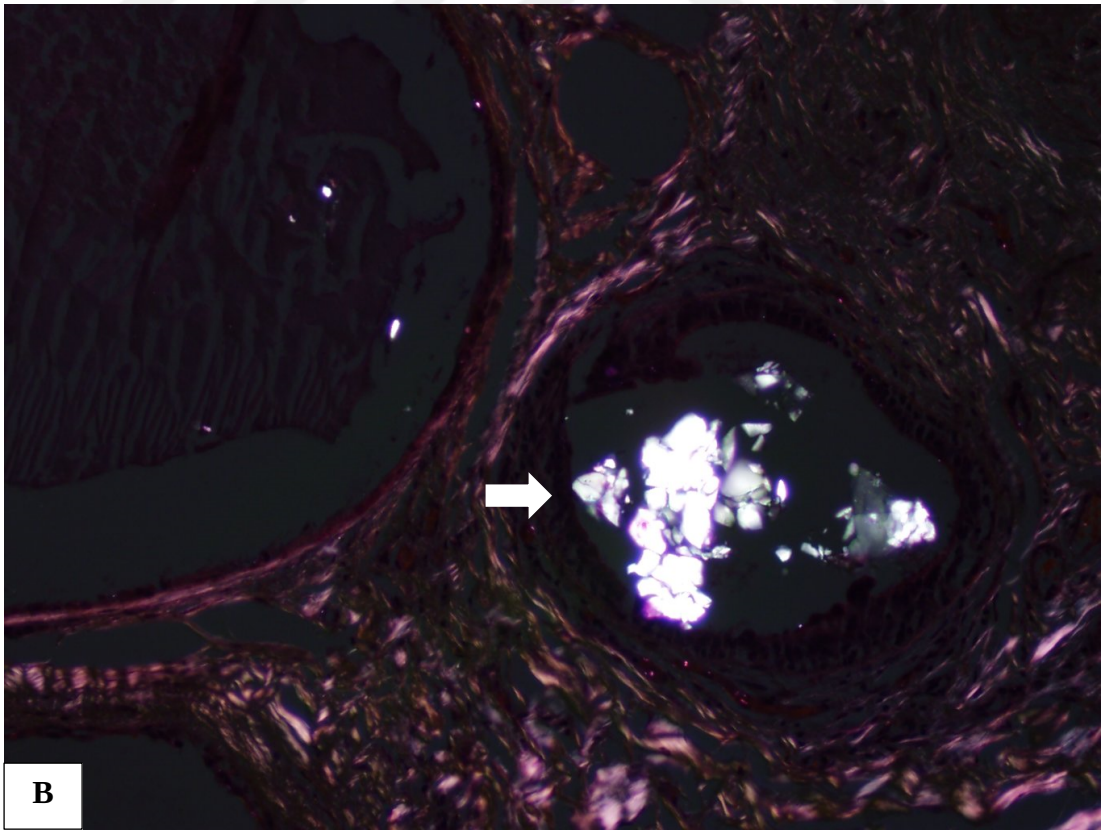
H&E boyalı preparatların incelenmesinde tanı gruplama sistemi-1'e göre; 5'i (%8) malign (2 tane SEİK, 1 tane tubuler karsinom, 2 tane mikroinvaziv karsinom), 11'i (%18) karsinoma in situ (10 tane DKİS, 1 tane LKİS), 3'ü (%5) ADH, 9'u (%14,5) FEA, 25'i (%40) ODH - KHD ve 9'u (%14,5) diğer benign hastalıklar olarak rapor edildi. Tanı gruplama sistemi-2'ye göre; 16'sı (%26) malign, 46'sı (%74) benign olarak raporlandı.

Histolojik olarak saptanan kalsifikasyonların 10 tanesi (%16,1) kalsiyum oksalat, 52 tanesi (%83,9) kalsiyum fosfat olarak saptandı.

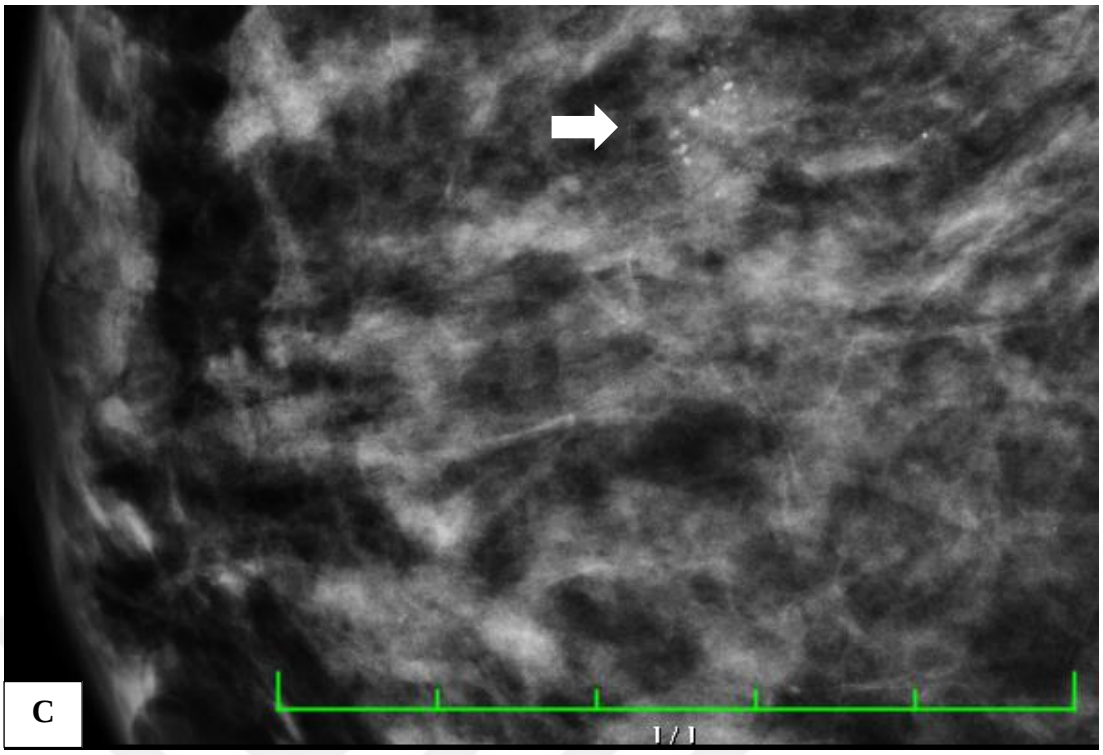
Kalsiyum oksalatların H&E boyamada bir kısmı görülmezken bir kısmı şeffaf kristaller olarak izlenmekte olup hepsi polarize ışık altında refle verdiler. Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) ve von Kossa ile boyanma görülmedi. Preparatlarında kalsiyum oksalat saptanan lezyonların tanıları, 2'si (%20) FEA, 7'si (%70) ODH – KHD (Şekil 3.1) ve 1'i (%10) diğer benign hastalıklar (Şekil 3.2) olarak rapor edildi (Tablo 3.1). Tanı gruplama sistemi-2'ye göre 10'u da (%100) benign olarak raporlandı.



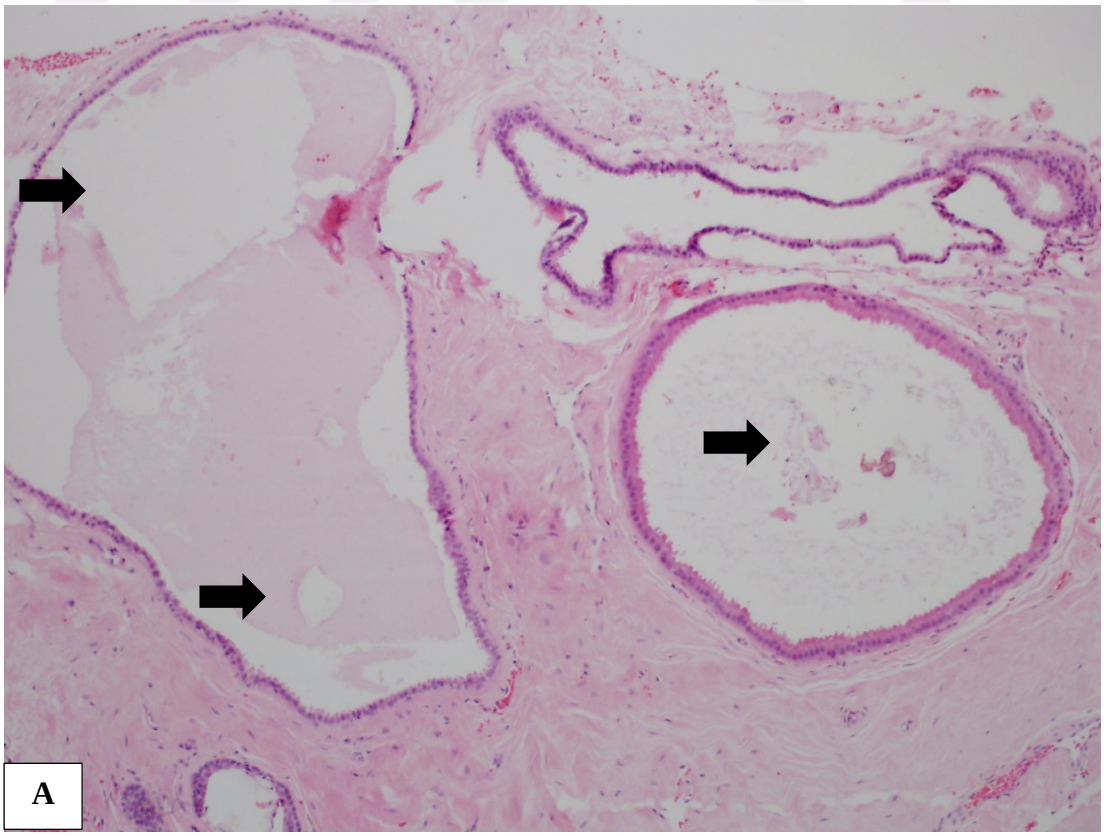
A

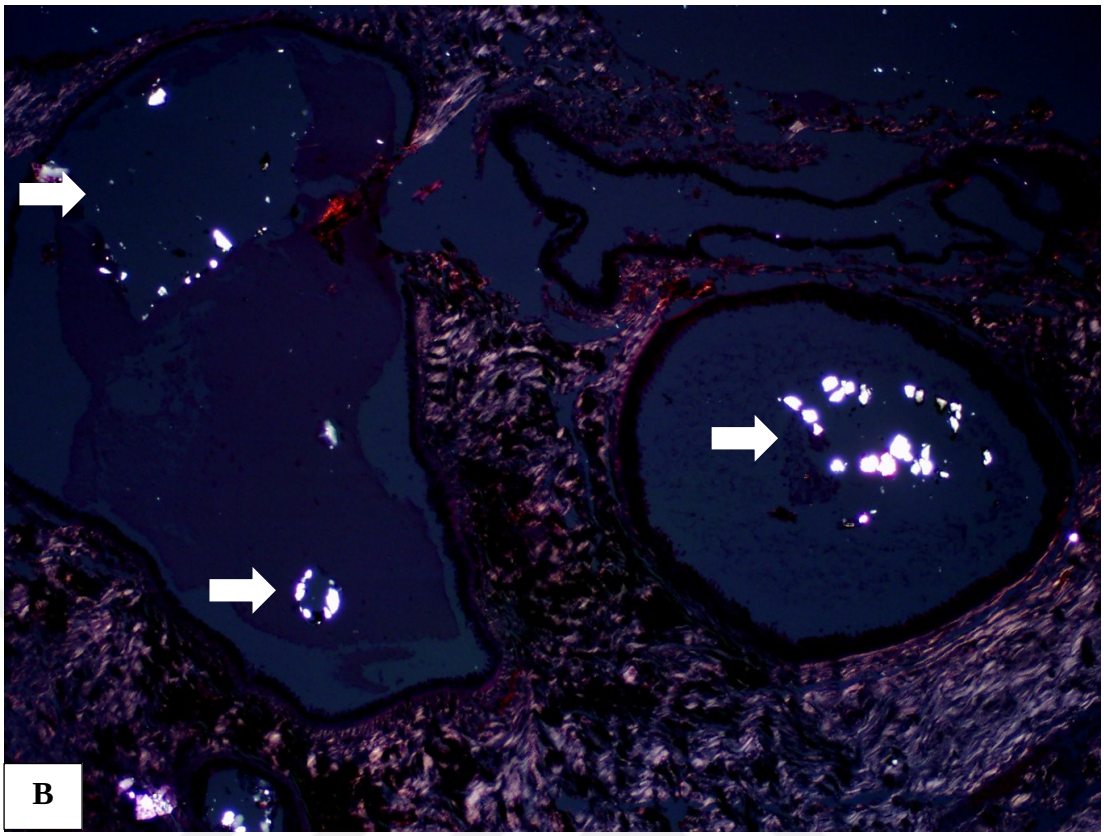


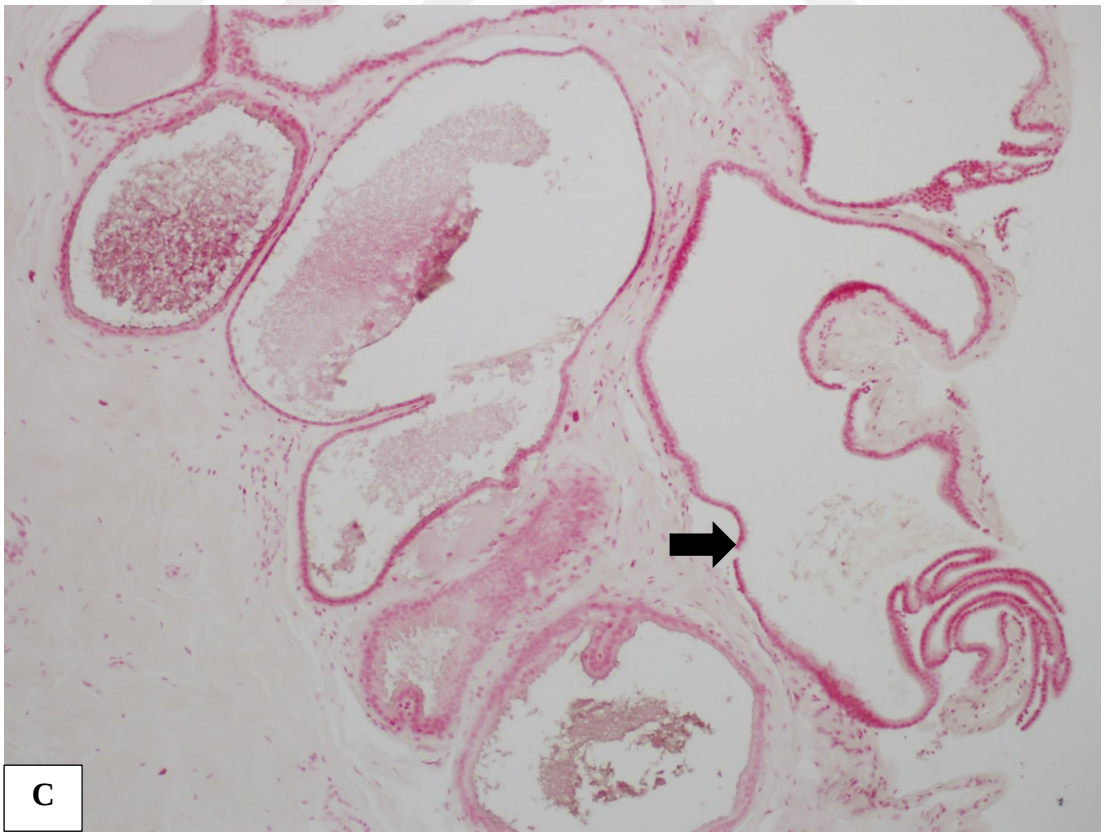
B

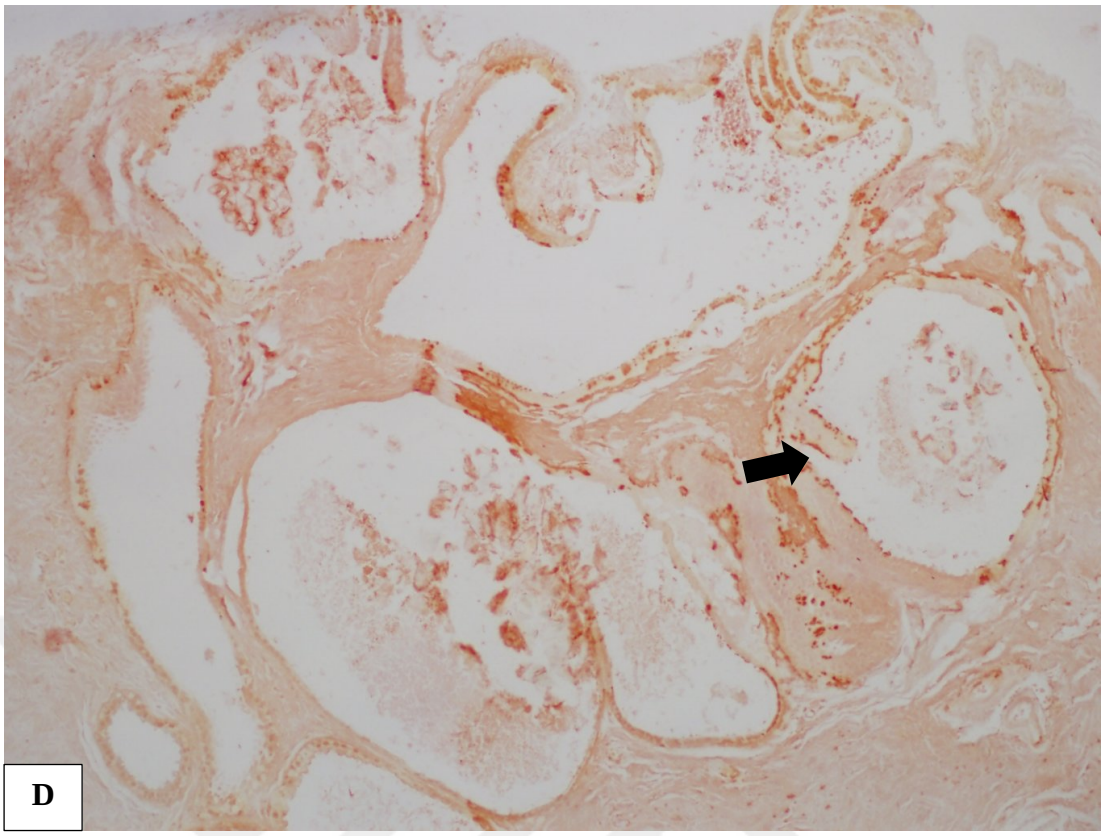


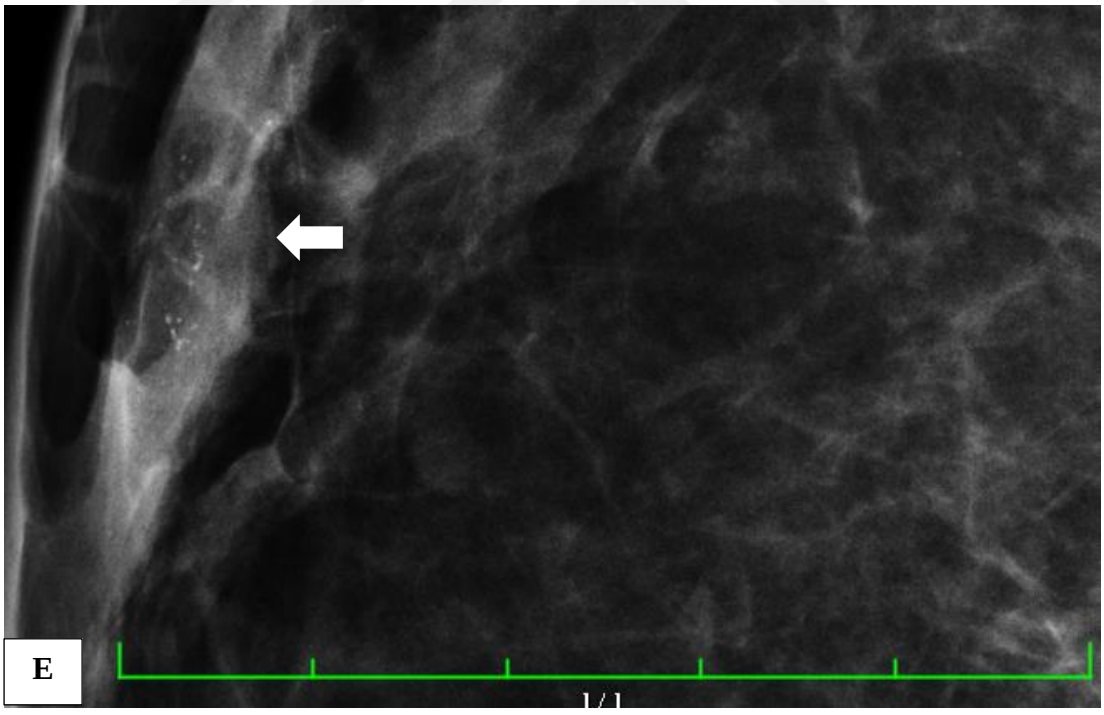
Şekil 3.1. Kalsiyum oksalat içeren ODH.
A. H&E (x200), B. Aynı alan polarize ışık altında refle vermekte.
C. Lezyona ait mamografik görüntü, kaba heterojen morfolojide grup yapan mikrokalsifikasyon, BI-RADS 4B.




B

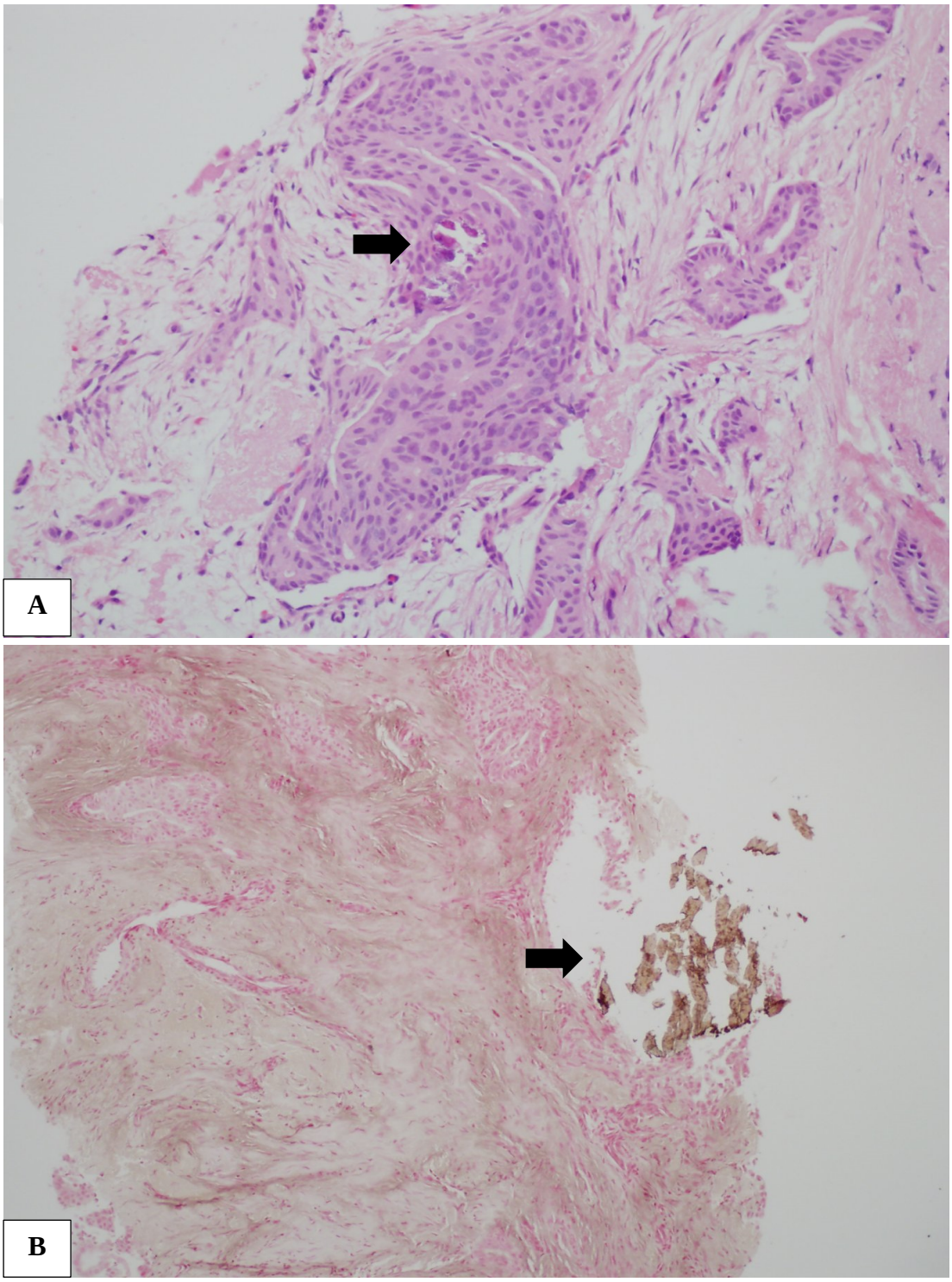

C

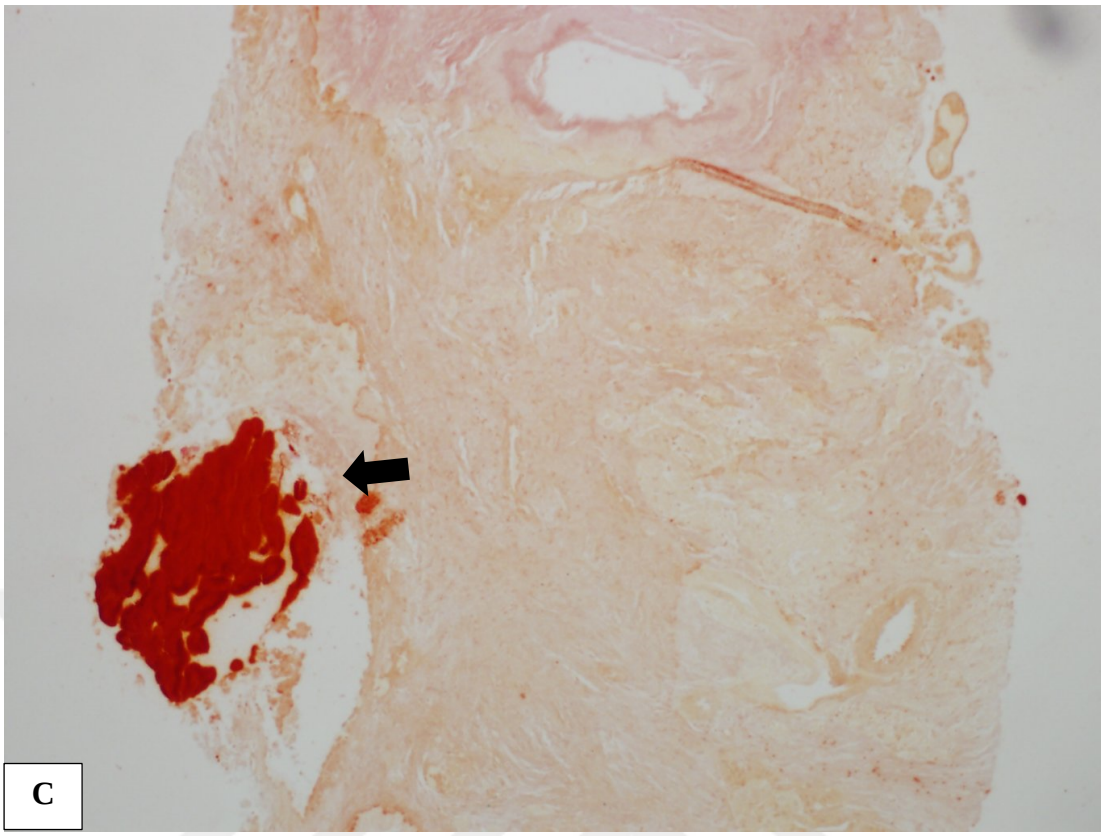


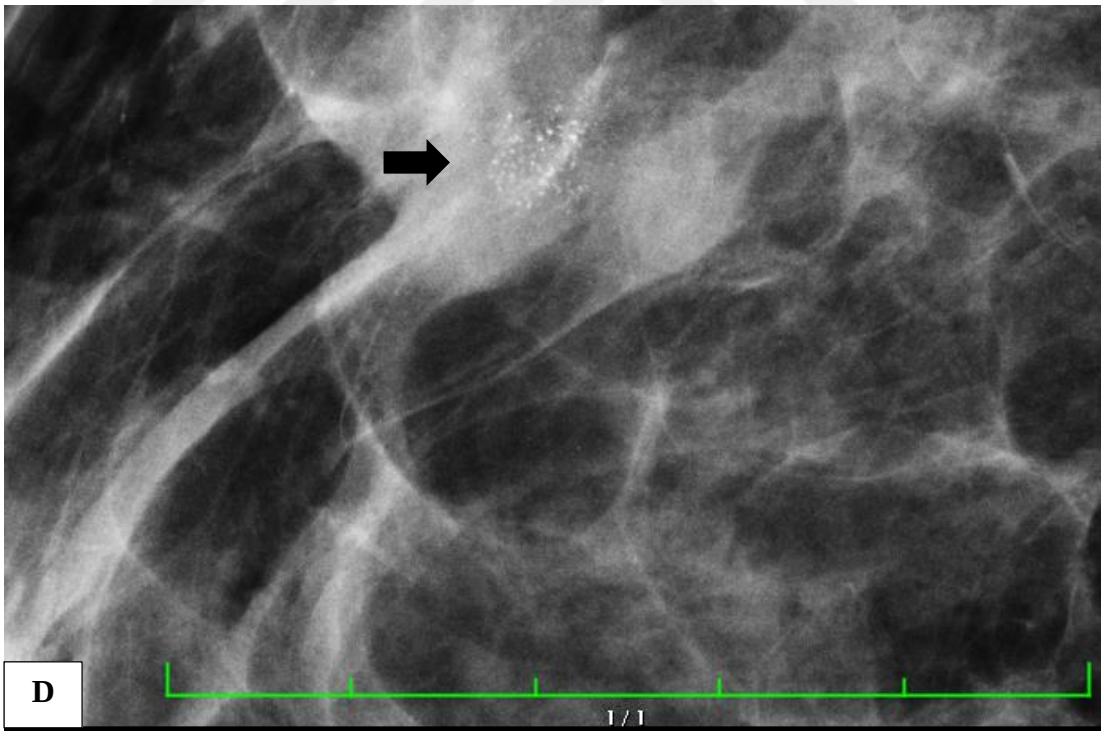


Şekil 3.2. Kalsiyum oksalat içeren diğer benign hastalıklar (apokrin metaplazi).
A. H&E (x100), B. Aynı alan polarize ışık altında refle vermekte,
C. Von Kossa ile boyanma görülmedi (x100),
D. Alizarin Red S pH (4,1-4,3) ile boyanma görülmedi (x100).
E. Lezyona ait mamografik görüntü, amorf morfolojide lineer dağılım gösteren mikrokalsifikasyon, BI-RADS 4B.

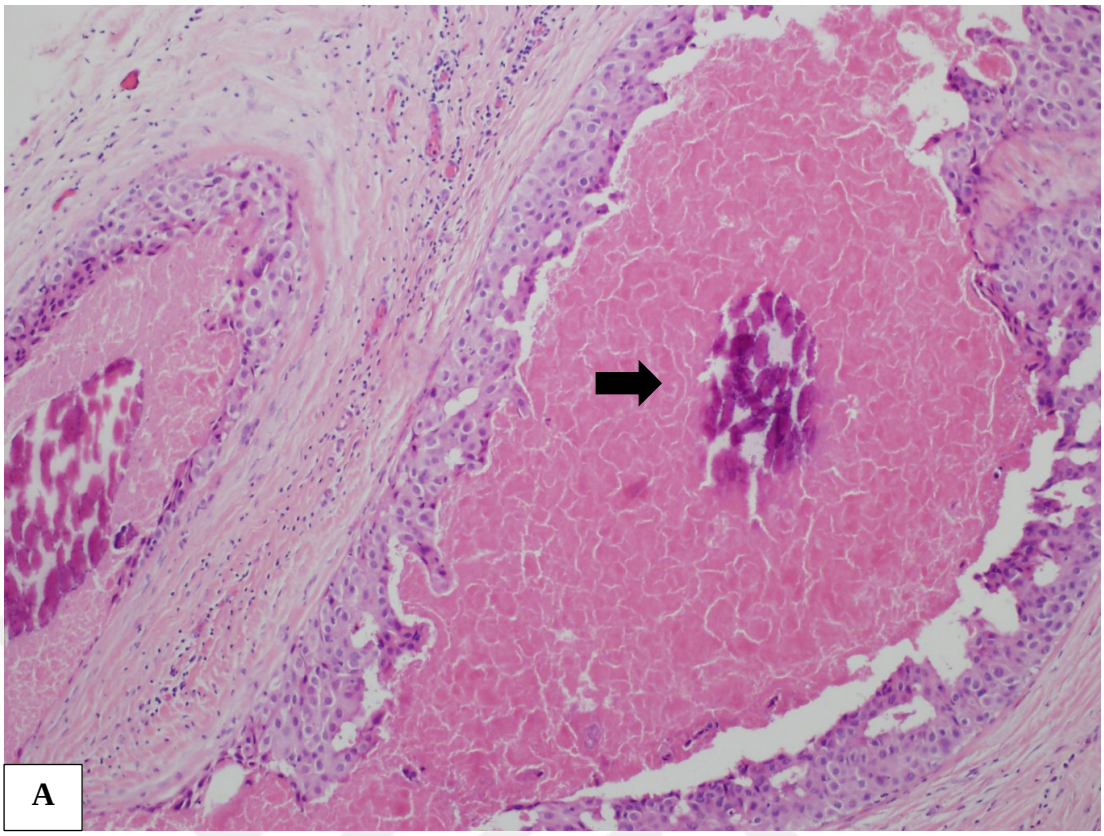
Kalsiyum fosfat H&E boyamada bazofilik izlenmekte olup polarize ışık altında refle vermedi. Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) ve von Kossa ile boyanma görüldü. Preparatlarında kalsiyum fosfat saptanan lezyonların tanıları, 5'i (%10) malign (Şekil 3.3), 11'i (%21) karsinoma in situ (Şekil 3.4), 3'ü (%6) ADH, 7'si (% 13) FEA (Şekil 3.5), 18'i (%35) ODH - KHD ve 8'i (%15) diğer benign hastalıklar (Şekil 3.6) olarak rapor edildi (Tablo 3.1). Tanı gruplama sistemi-2'ye göre ise 16'sı (%31) malign, 36'sı (%69) benign olarak raporlandı.



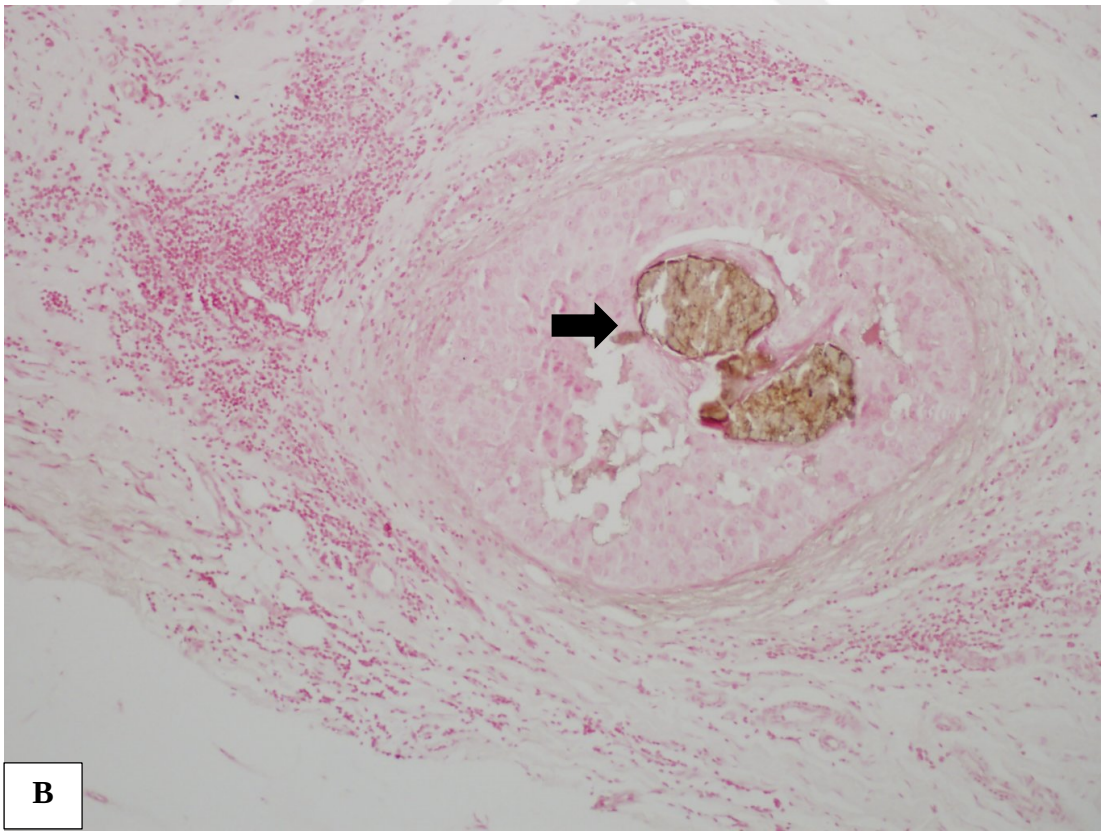




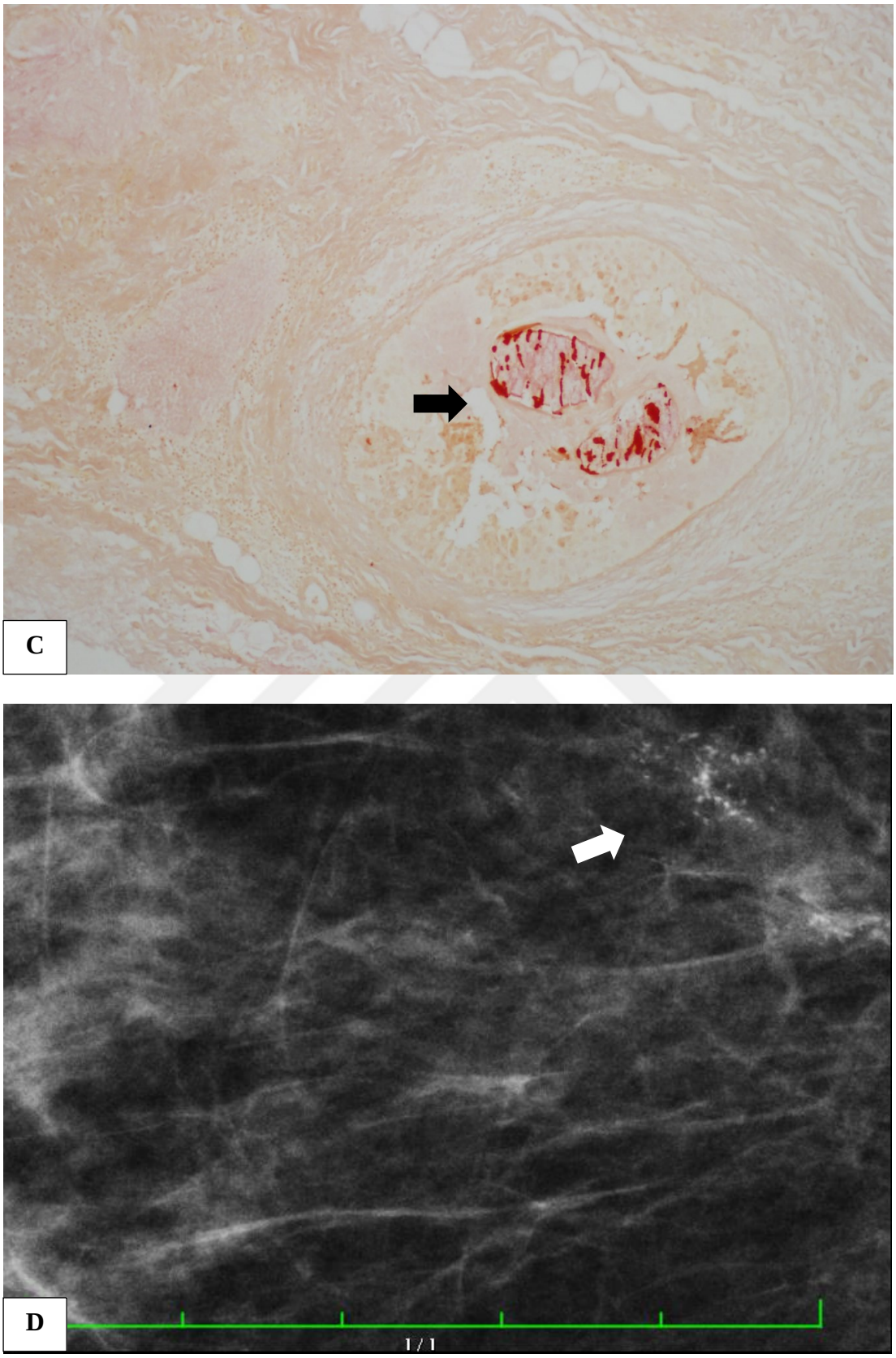
Şekil 3.3. Kalsiyum fosfat içeren SEİK.
A. H&E (x200), B. Von Kossa ile boyanma görüldü (x200),
D. Alizarin Red S pH (4,1-4,3) ile boyanma görüldü (x200).
E. Lezyona ait mamografik görüntü, ince pleomorfik morfolojide grup yapan mikrokalsifikasyonlar, BI-RADS 4C.



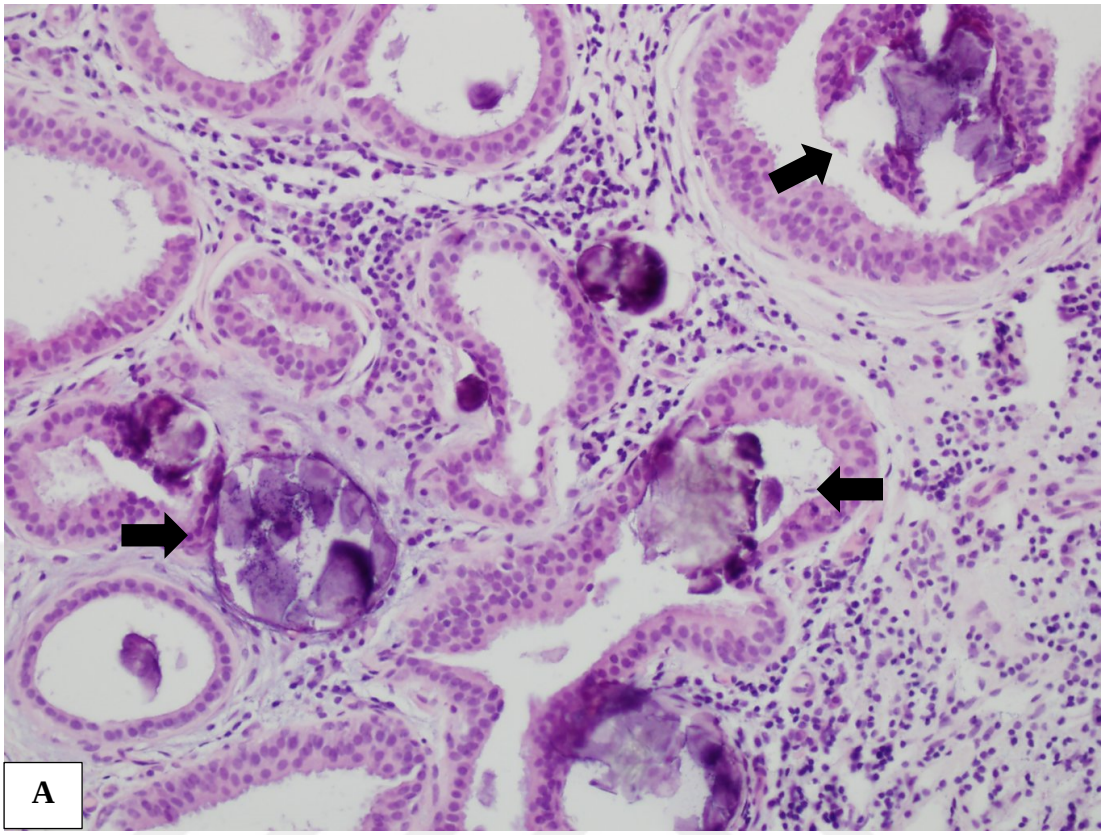
A



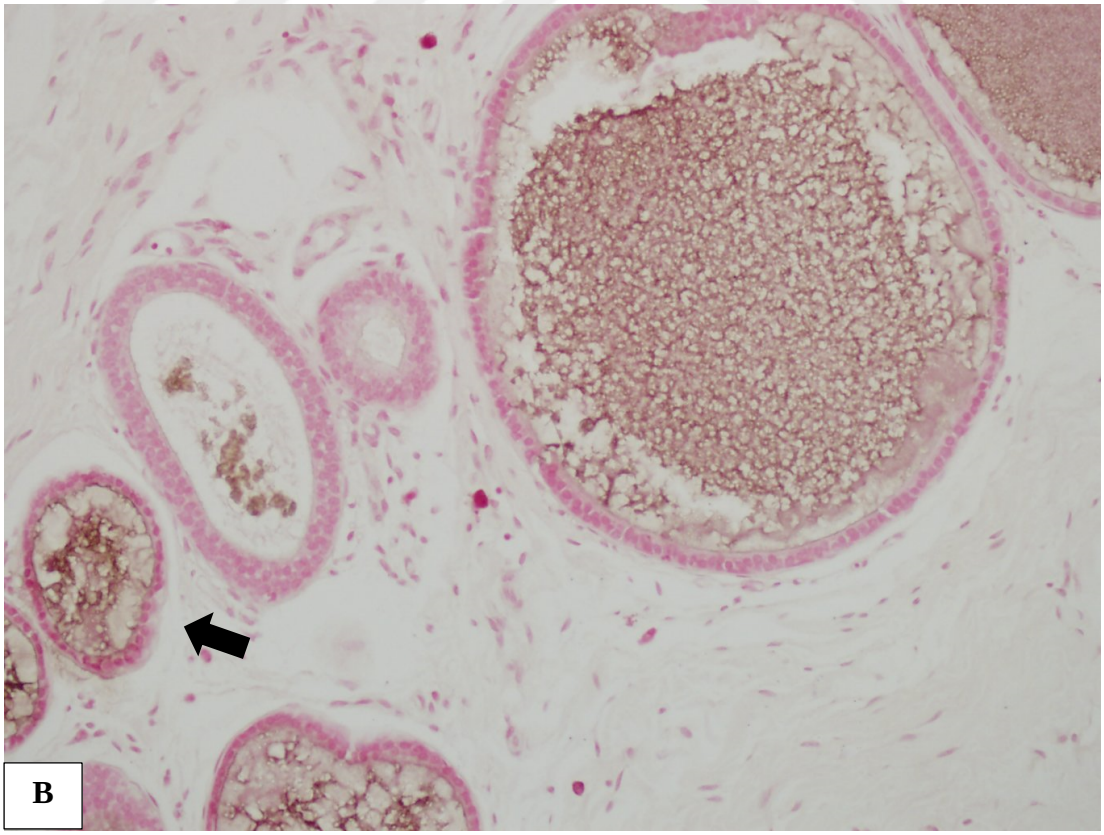
B



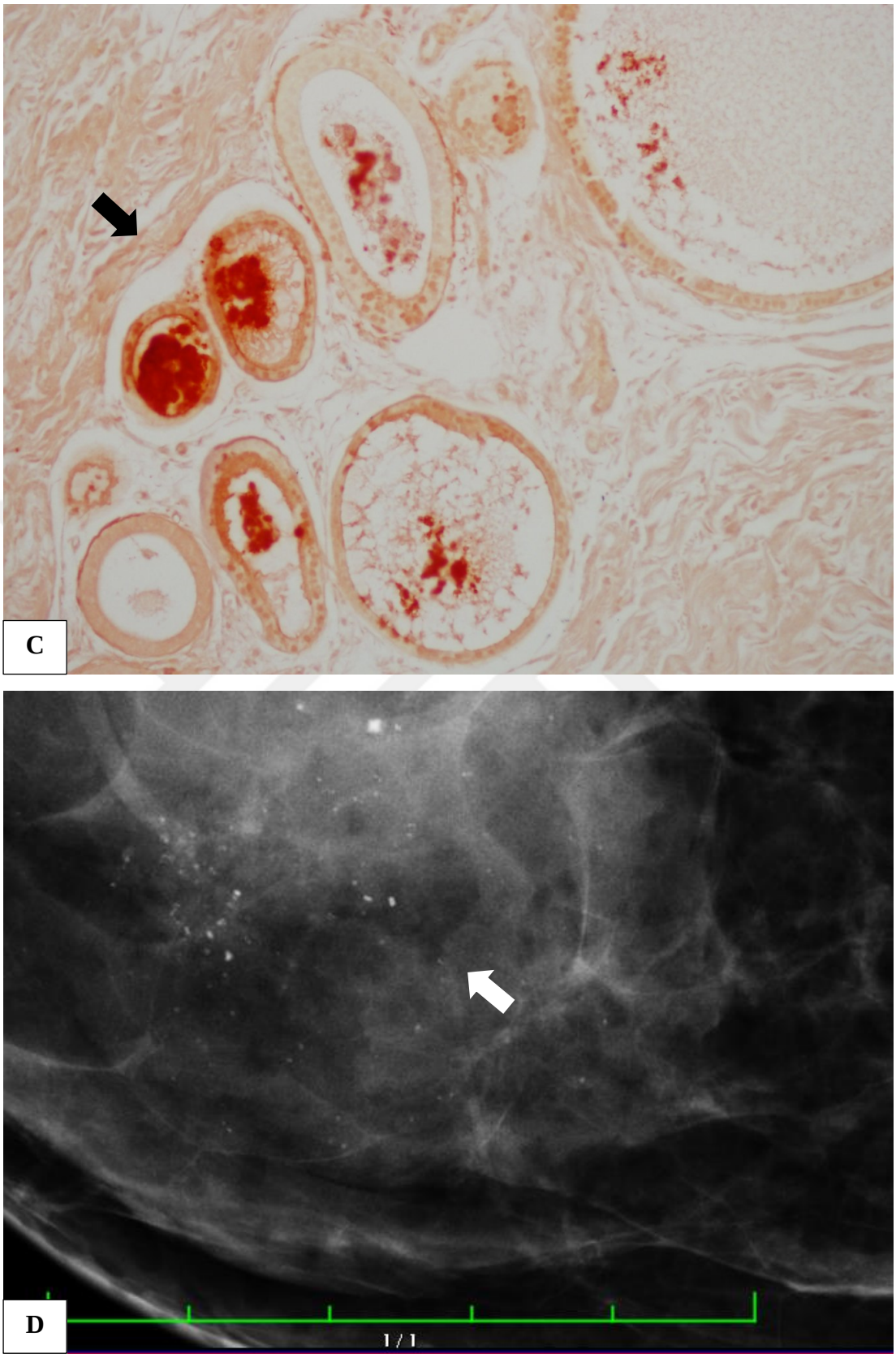
Şekil 3.4. Kalsiyum fosfat içeren DKİS.
A. H&E (x100), B. Von Kossa ile boyanma görüldü (x100),
C. Alizarin Red S pH (4,1-4,3) ile boyanma görüldü (x100).
D. Lezyona ait mamografik görüntü, ince pleomorfik morfolojide grup yapan mikrokalsifikasyonlar, BI-RADS 4B.



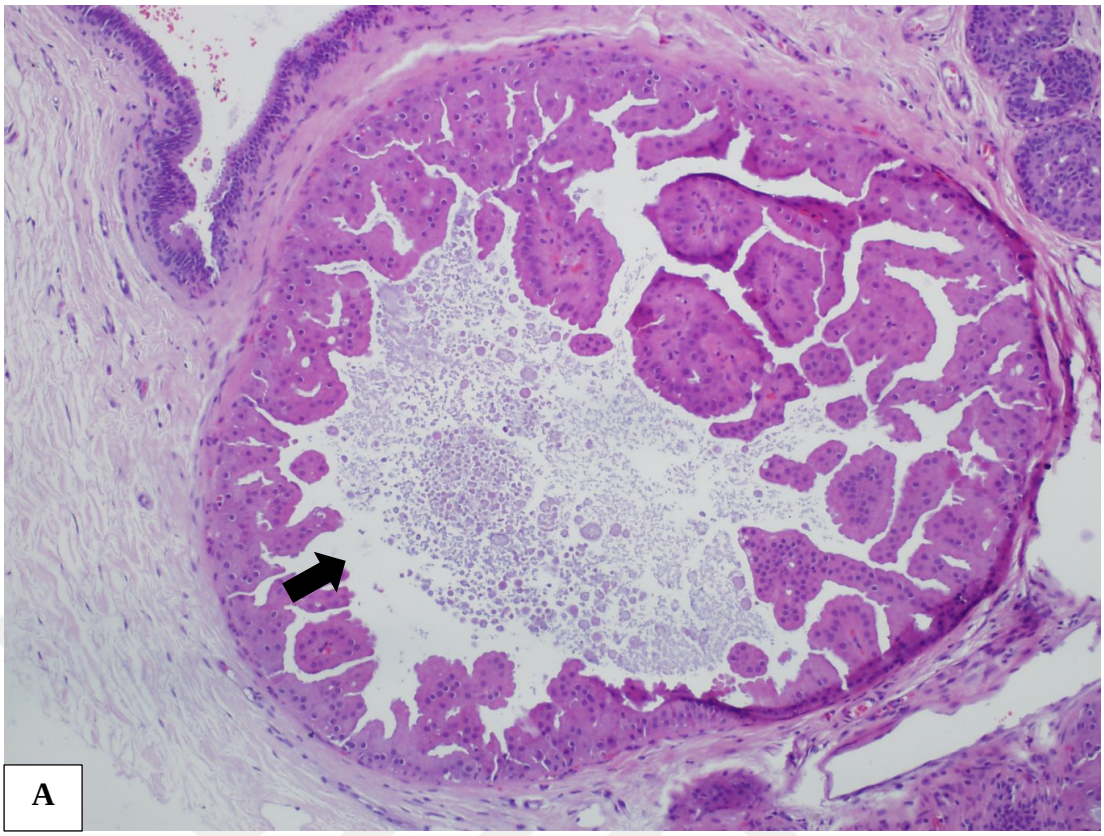
A



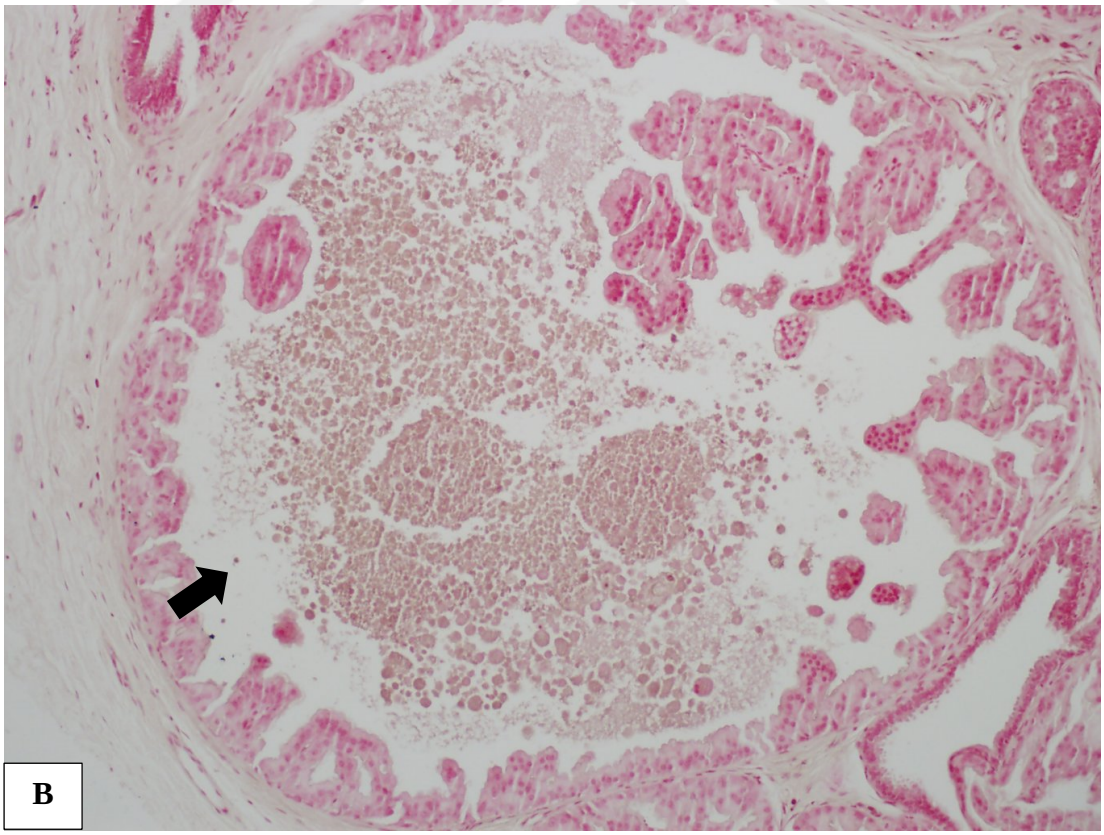
B



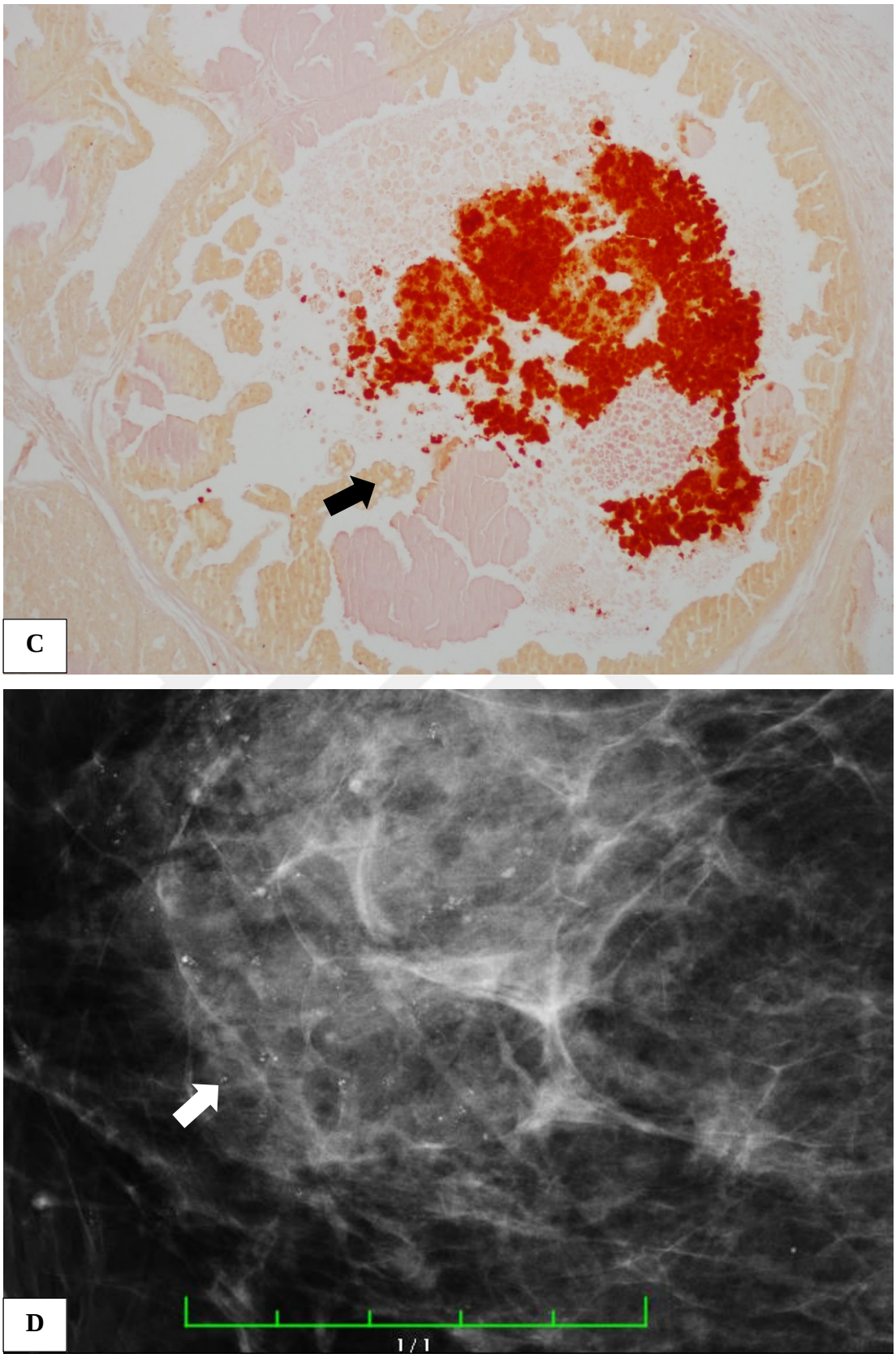
Şekil 3.5. Kalsiyum fosfat içeren FEA.
A. H&E (x200), B. Von Kossa ile zayıf boyanma görüldü (x200),
C. Alizarin Red S pH (4,1-4,3) ile boyanma görüldü (x200).
D. Lezyona ait mamografik görüntü, amorf morfolojide bölgesel dağılım gösteren mikrokalsifikasyonlar, BI-RADS 4B.



A



B

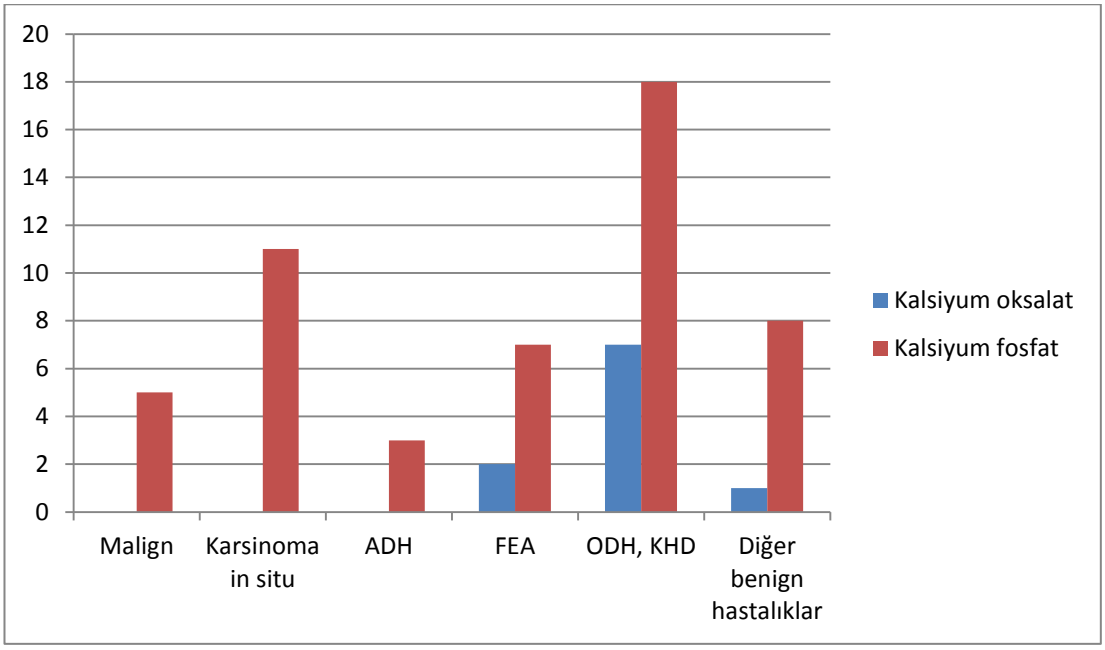


Şekil 3.6. Kalsiyum fosfat içeren diğer benign hastalıklar (apokrin metaplazi).
A. H&E (x100), B. Von Kossa ile zayıf boyanma görüldü (x100),
C. Alizarin Red S pH (4,1-4,3) ile boyanma görüldü (x100).
D. Lezyona ait mamografik görüntü, kaba heterojen morfolojide bölgesel dağılım gösteren mikrokalsifikasyonlar, BI-RADS 4B.

Tablo 3.1. Tanı ile kalsifikasyon tipleri arasındaki ilişki (1)

		Kalsifikasyon Tipleri		TOPLAM	X^2	p
Tanı		Kalsiyum oksalat	Kalsiyum fosfat			
Malign	Sayı Tanı içinde % %	0 %0,0	5 %100,0	5 %100,0	6,673	0,246
Karsinoma in situ	Sayı Tanı içinde % %	0 %0,0	11 %100,0	11 %100,0		
ADH	Sayı Tanı içinde % %	0 %0,0	3 %100,0	3 %100,0		
FEA	Sayı Tanı içinde % %	2 %22,2	7 %77,8	9 %100,0		
ODH, KHD	Sayı Tanı içinde % %	7 %28,0	18 %72,0	25 %100,0		
Diğer benign hastalıklar	Sayı Tanı içinde % %	1 %11,1	8 %88,9	9 %100,0		
Toplam	Sayı Tanı içinde % %	10 %16,1	52 %83,9	62 %100,0		

Tanı gruplama sistemi-1 ile kalsifikasyon tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,246), (Tablo 3.1, Şekil 3.7).

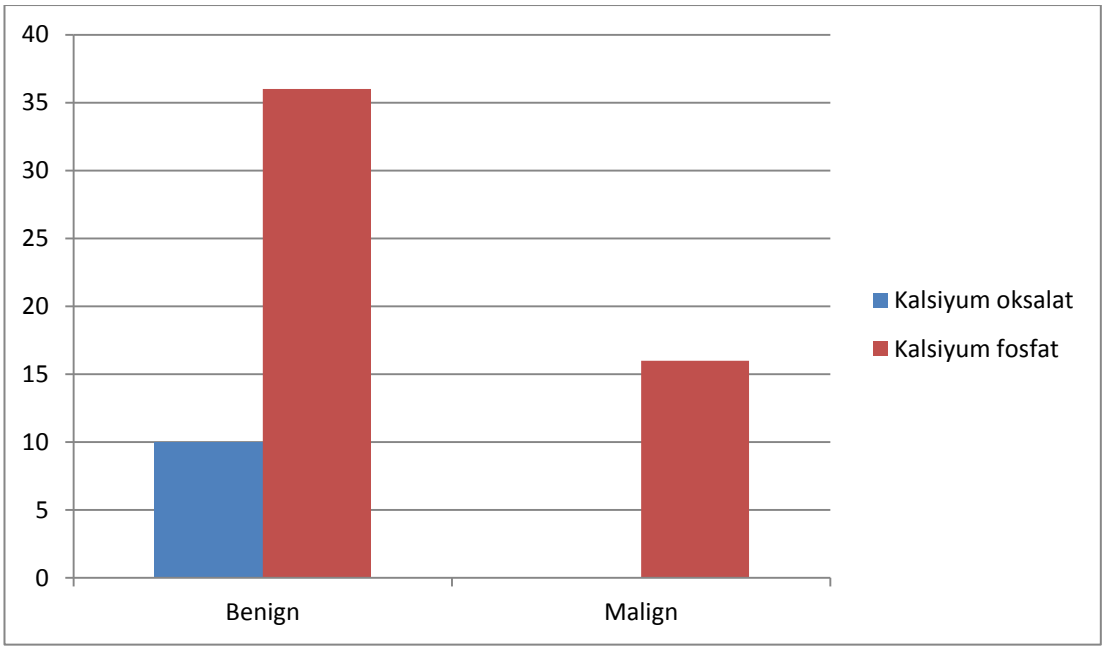


Şekil 3.7. Tanı ile kalsifikasyon tipleri arasındaki ilişki (1)

Ancak tanı gruplama sistemi-2 ile malign (invaziv karsinom, karsinoma in situ) ve benign olarak değerlendirildiğinde, tanılar ile kalsifikasyon tipleri arasında önemli düzeyde farklılık saptandı (p=0,042), (Tablo 3.2, Şekil 3.8). Buna göre kalsiyum oksalat içeren lezyonların tamamı benign iken, kalsiyum fosfat hem benign hem malign lezyonlarda izlendi.

Tablo 3.2. Tanı ile kalsifikasyon tipleri arasındaki ilişki (2)

		Tanı		TOPLAM	X^2	p
Kalsifikasyon tipi		Benign	Malign			
Kalsiyum oksalat	Sayı	10	0	10	4,147	0,042
	Kalsifikasyon tipi içinde %	%100,0	%0,0	%100,0		
	Tanı içinde %	%21,7	%0,0	%16,1		
Kalsiyum fosfat	Sayı	36	16	52		
	Kalsifikasyon tipi içinde %	%69,2	%30,8	%100,0		
	Tanı içinde %	%78,3	%100,0	%83,9		
TOPLAM	Sayı	46	16	62		
	Kalsifikasyon tipi içinde %	%74,2	%25,8	%100,0		
	Tanı içinde %	%100,0	%100,0	%100,0		



Şekil 3.8. Tanı ile kalsifikasyon tipleri arasındaki ilişki (2)

Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat tiplendirmesinin bir tarama testi olarak uygulanabilirliğini sorgulamak istedik. Buna göre kalsiyum oksalat sonucunu benign, kalsiyum fosfat sonucunu malign olarak ele aldık (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Kalsifikasyon tipi ile tanı ilişkisi

Kalsifikasyon tipi	Tanı		Toplam
	Malign	Benign	
Kalsiyum fosfat	16	36	52
Kalsiyum oksalat	0	10	10
Toplam	16	46	62

Bu bilgiler ışığında test için belirlenen değerler:

- Duyarlılık (Sensitivite)= 16/16= %100
- Özgüllük (Spesifite)= 10/46= %21,7
- Pozitif Prediktif Değer= 16/52= %30,7
- Negatif Prediktif Değer= 10/10= %100
- Doğruluk Oranı= (16+10)/62= %41,9
- Yalancı Pozitiflik Oranı= 36/52= %69,2
- Yalancı Negatiflik Oranı= 0/10= %0

İzlenen kalsifikasyonların lezyon içerisindeki lokalizasyonları saptandı ve Tablo 3.4'de gösterildiği gibi gruplandırıldı. Kalsifikasyonun lokalizasyonu ile kalsifikasyon tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,290).

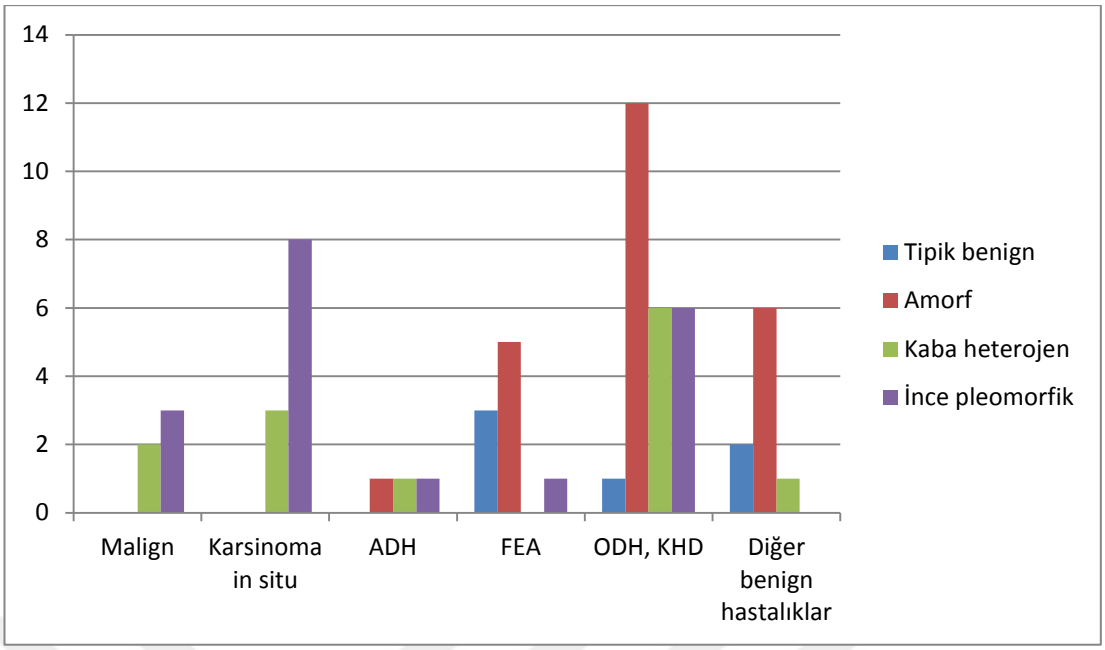
Tablo 3.4. Kalsifikasyon lokalizasyonu ile kalsifikasyon tipleri arasındaki ilişki

Kalsifikasyon lokalizasyonu * Kalsifikasyon tipi çapraz ilişkisi		Kalsifikasyon Tipi		TOPLAM	X^2	p
Kalsifikasyon Lokalizasyonu (KL)		Kalsiyum oksalat	Kalsiyum fosfat			
Malign	Sayı	0	2	2	7,346	0,290
	KL içinde %	%0,0	%100,0	%100,0		
Karsinoma in situ	Sayı	0	12	12		
	KL içinde %	%0,0	%100,0	%100,0		
ADH	Sayı	0	1	1		
	KL içinde %	%0,0	%100,0	%100,0		
FEA	Sayı	0	5	5		
	KL içinde %	%0,0	%100,0	%100,0		
ODH, KHD	Sayı	2	10	12		
	KL içinde %	%16,7	%83,3	%100,0		
Diğer benign hastalıklar, parankim	Sayı	7	16	23		
	KL içinde %	%30,4	%69,6	%100,0		
Stroma	Sayı	1	6	7		
	KL içinde %	%14,3	%85,7	%100,0		
Toplam	Sayı	10	52	62		
	KL içinde %	%16,1	%83,9	%100,0		

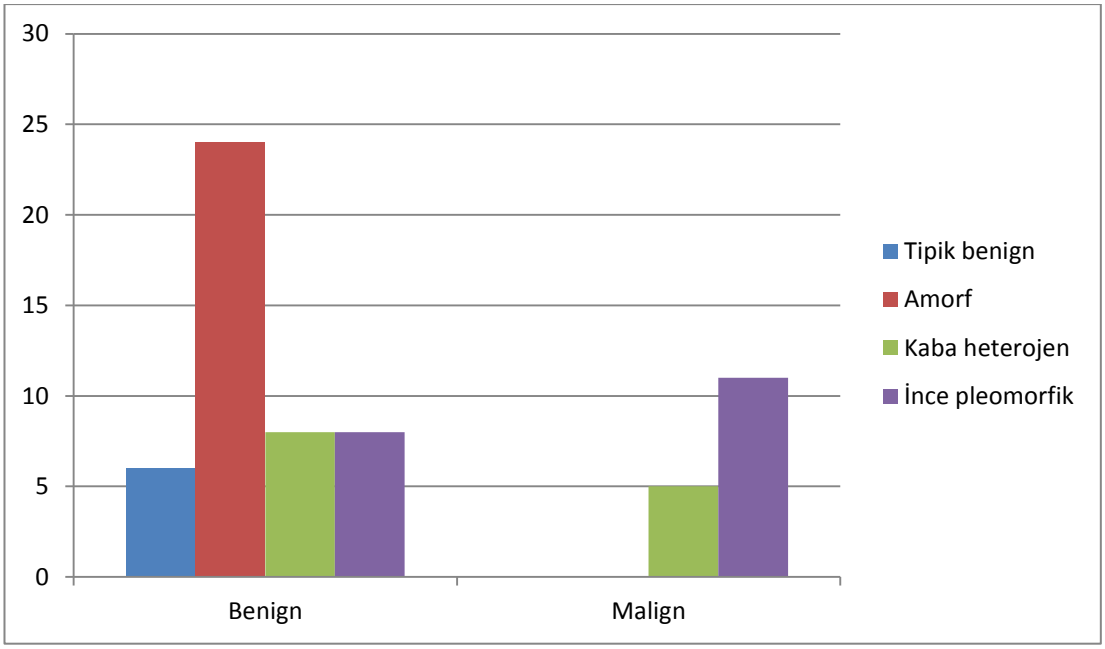
Bu 62 lezyonun mamografilerinde saptanan mikrokalsifikasyonların 6'sı (%10) tipik benign, 24'ü (%39) amorf (Şekil 3.2, 3.5), 13'ü (%21) kaba heterojen (Şekil 3.1, 3.6), 19'u (%31) ince pleomorfik (Şekil 3.3, 3.4) olarak rapor edildi. İnce lineer / ince lineer dallanan morfolojide kalsifikasyon görülmedi. Her iki tanı gruplama sisteminin de kalsifikasyon morfolojisi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,003), (Tablo 3.5, Şekil 3.9, 3.10). Buna göre tipik benign ve amorf morfoloji sadece benign lezyonlarda izlendi.

Tablo 3.5. Tanı ile mamografik kalsifikasyon morfolojisi ilişkisi

Tanı		Kalsifikasyon.morfolojisi (KM)				TOPLAM	X^2	p
		Tipik benign	Amorf	Kaba heterojen	İnce pleomorfik			
Malign	Sayı	0	0	2	3	5	34,30	0,003
	Tanı içinde %	%0,0	%0,0	%40,0	%60,0	%100,0		
	KM içinde %	%0,0	%0,0	%15,4	%15,8	%8,1		
Karsinom in situ	Sayı	0	0	3	8	11		
	Tanı içinde %	%0,0	%0,0	%27,3	%72,7	%100,0		
	KM içinde %	%0,0	%0,0	%23,1	%42,1	%17,7		
ADH	Sayı	0	1	1	1	3		
	Tanı içinde %	%0,0	%33,3	%33,3	%33,3	%100,0		
	KM içinde %	%0,0	%4,2	%7,7	%5,3	%4,8		
FEA	Sayı	3	5	0	1	9		
	Tanı içinde %	%33,3	%55,6	%0,0	%11,1	%100,0		
	KM içinde %	%50,0	%20,8	%0,0	%5,3	%14,5		
ODH, KHD	Sayı	1	12	6	6	25		
	Tanı içinde %	%4,0	%48,0	%24,0	%24,0	%100,0		
	KM içinde %	%16,7	%50,0	%46,2	%31,6	%40,3		
Diğer benign hastalık.	Sayı	2	6	1	0	9		
	Tanı içinde %	%22,2	%66,7	%11,1	%0,0	%100,0		
	KM içinde %	%33,3	%25,0	%7,7	%0,0	%14,5		
Toplam	Sayı	6	24	13	19	62		
	Tanı içinde %	%9,7	%38,7	%21,0	%30,6	%100,0		
	KM içinde %	%100	%100	%100	%100	%100		

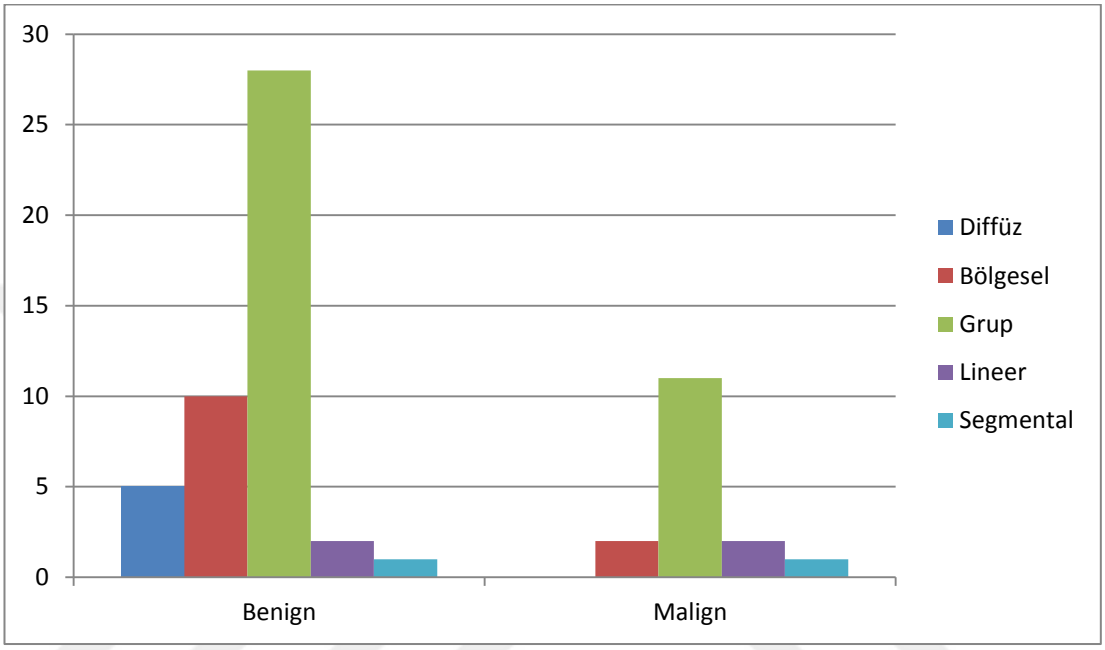


Şekil 3.9. Tanı ile mamografik kalsifikasyon morfolojisi ilişkisi (1)



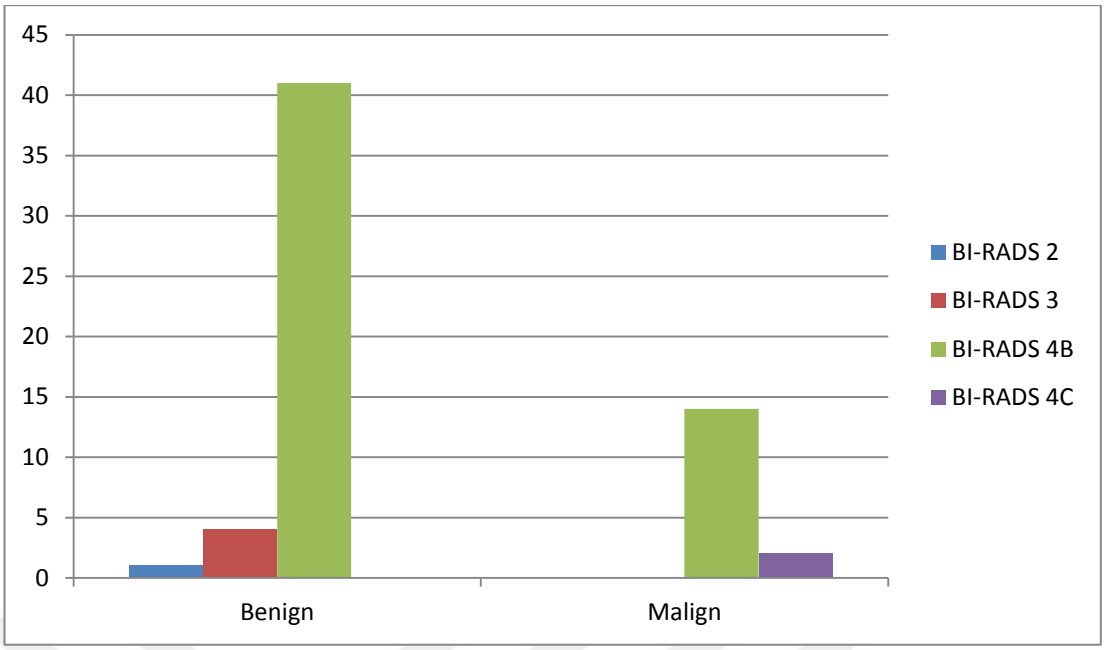
Şekil 3.10. Tanı ile mamografik kalsifikasyon morfolojisi ilişkisi (2)

Mamografik mikrokalsifikasyonların 5'i (%8) diffüz, 12'si (%19) bölgesel (Şekil 3.5, 3.6), 39'u (%63) grup (Şekil 3.1, 3.3, 3.4), 4'ü (%6) lineer (Şekil 3.2) ve 2'si (%3) segmental dağılımda rapor edildi. Her iki tanı gruplama sistemi ile kalsifikasyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,425), (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Tanı ile mamografik kalsifikasyon dağılımı ilişkisi

Mamorafik bulgular eşliğinde lezyonların 1'i (%2) BI-RADS 2, 4'ü (%6) BI-RADS 3, 55'i (%89) BI-RADS 4B (Şekil 3.1, 3.2, 3.4, 3.5, 3.6), 2'si (%3) BI-RADS 4C (Şekil 3.3) olarak raporlandı. Her iki tanı gruplama sistemi ile BI-RADS kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,231), (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Tanı ile BI-RADS kategorileri ilişkisi

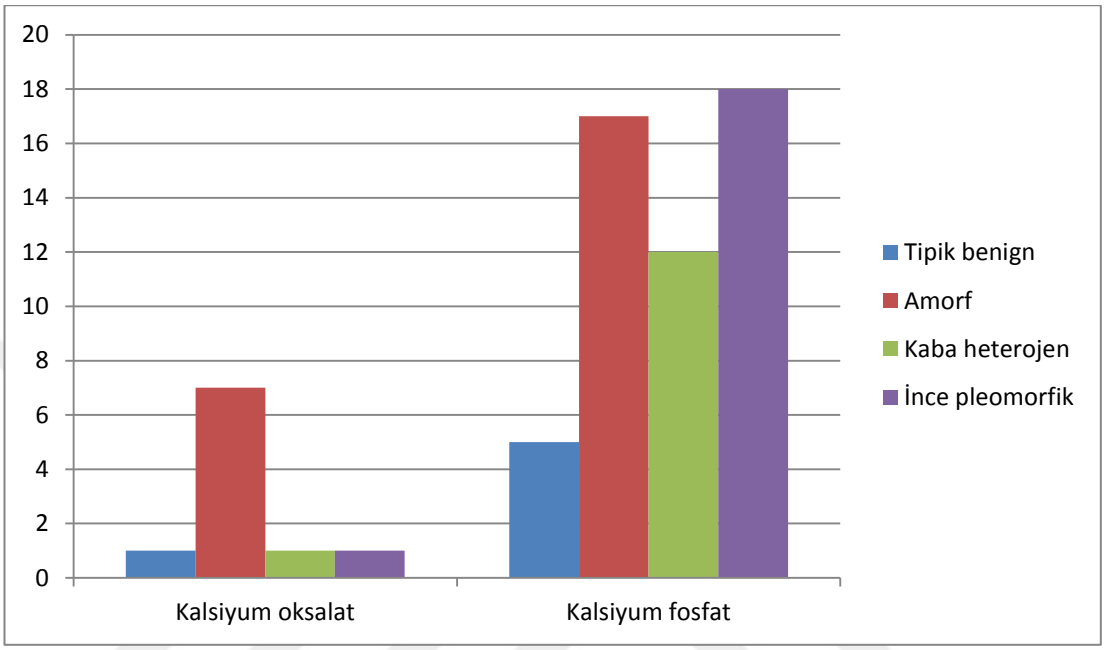
Özellikle değinmek istediğimiz FEA'nın özellikleri Tablo 3.6'da bir araya toplanarak gösterilmiştir.

Tablo 3.6. FEA'nın özellikleri

			Sayı	Yüzdesi	p değeri
FEA 9 tane (%14,5)	Kalsifikasyon Tipi	Kalsiyum oksalat	2	%22	0,246*
		Kalsiyum fosfat	7	%78	0,042*
	Kalsifikasyon Morfolojisi	Tipik benign	3	%33	0,003
		Amorf	5	%56	
		Kaba heterojen	0	%0	
		İnce pleomorfik	1	%11	
	Kalsifikasyon Dağılımı	Diffüz	0	%0	0,425
		Bölgesel	1	%11	
		Grup	7	%78	
		Lineer	0	%0	
		Segmental	1	%11	
	BI-RADS	BI-RADS 2	0	%0	0,231
		BI-RADS 3	2	%22	
		BI-RADS 4B	7	%78	
		BI-RADS 4C	0	%0	

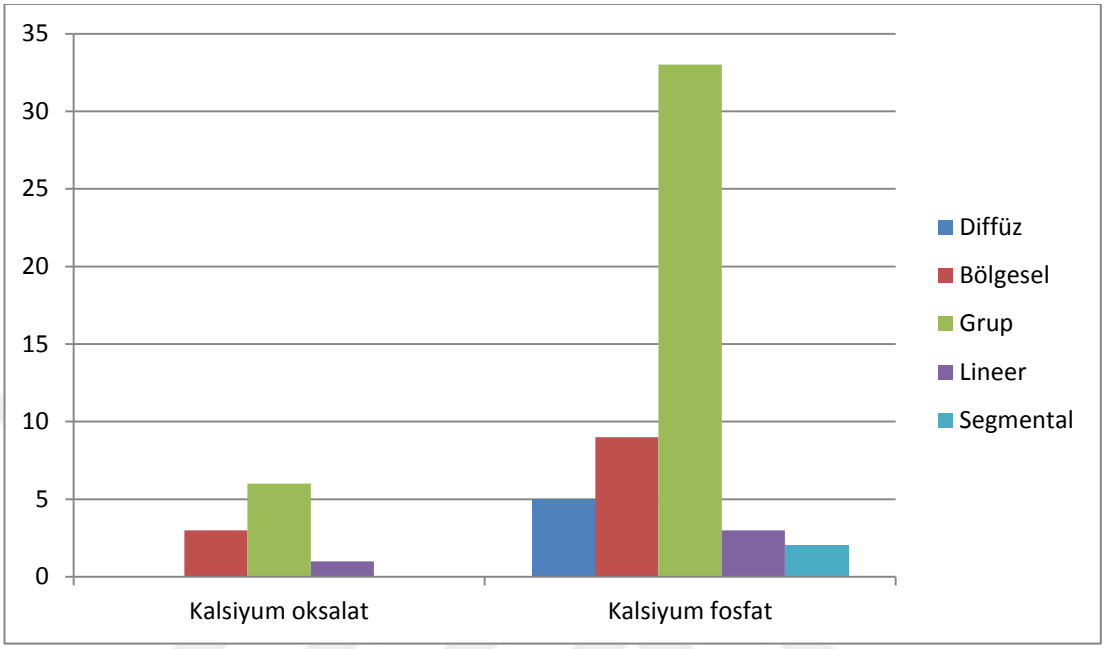
* Malign, karsinoma in situ, ADH, FEA, ODH - KHD ve diğer benign hastalıklar olarak yapılan gruplama sisteminde ilişkide anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,246), benign / malign olarak yapılan gruplama sisteminde (FEA benign grup içerisinde) anlamlı farklılık saptandı (p=0,042).

Ayrıca kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat gruplarından oluşan kalsifikasyon tipi ile mamografide izlediğimiz kalsifikasyon morfolojisinin çapraz ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,147), (Şekil 3.13).



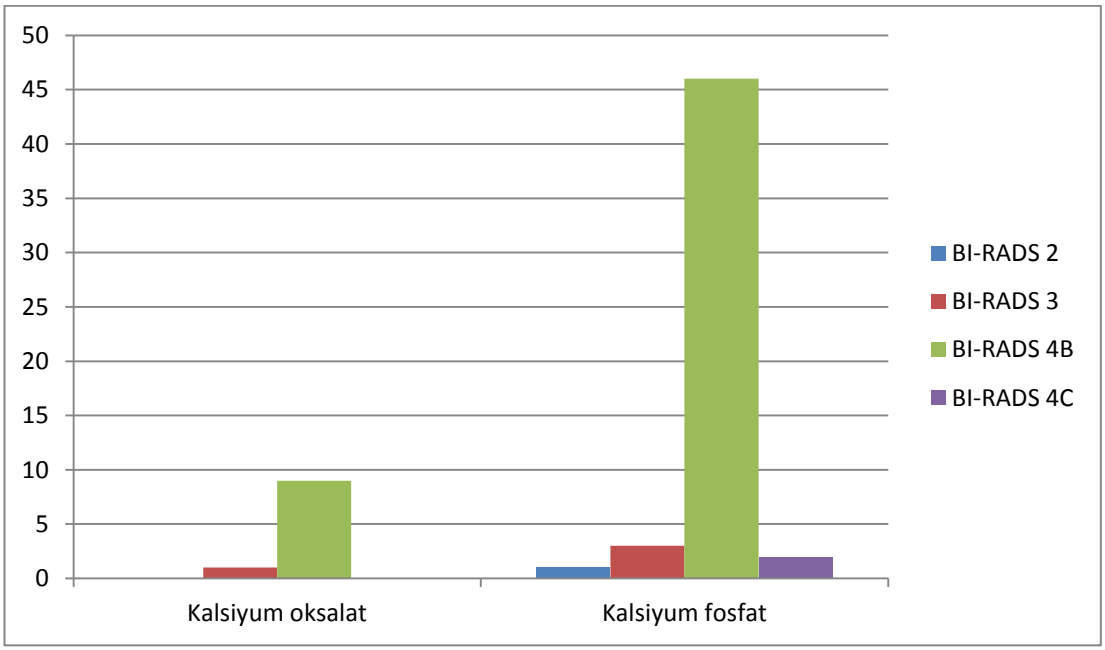
Şekil 3.13. Kalsifikasyon tipi ile mamografik kalsifikasyon morfolojisi ilişkisi

Kalsifikasyon tipi ile mamografide izlediğimiz kalsifikasyon dağılımının çapraz ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,682), (Şekil 3.14).



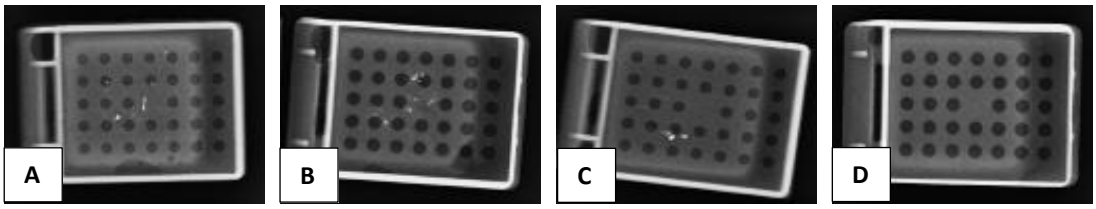
Şekil 3.14. Kalsifikasyon tipi ile mamografik kalsifikasyon dağılımı ilişkisi

Kalsifikasyon tipi ile BI-RADS kategorilerinin çapraz ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,847), (Şekil 3.15).



Şekil 3.15. Kalsifikasyon tipi ile BI-RADS kategorilerinin ilişkisi

Son olarak, H&E boyalı preparatlarında kalsifikasyon izlemediğimiz olgulara değineceğiz. Radyoloji AD'mizde mamografisinde mikrokalsifikasyon saptanan olguların taze spesmenlerine biyopsi sonrası radyografi çekilmekte ve kalsifikasyon saptanan fragmanlar bir kaba, içermeyenler ayrı bir kaba konmaktadır. Çalışmamızda histokimyasal boyamalar için kesit almadan önce ilk olarak, arşivimizden elde ettiğimiz tüm blokların radyografisi çekildi (Şekil 3.16). Daha önce de belirttiğimiz gibi arşivimizden elde ettiğimiz 68 biyopsi materyalinin ikişer seviyeli kesit olarak alınmış H&E boyalı camları ışık mikroskobunda ve polarize ışık altında değerlendirildi. 8 biyopsi materyalinde kalsifikasyon görülmedi, bunlara ait blok radyografilerinin 3 tanesinde mikrokalsifikasyon izlendi. Bu bloklardan ek olarak ikişer seviyeli kesit ile Alizarin Red S (pH 4,1-4,3) ve von Kossa boyamalar için de birer kesit alındı ve boyandı. Değerlendirme sonucunda 2'sinde kalsiyum oksalat izlendi. Sonuç olarak toplamda 6 biyopsi materyalinde (%9) kalsifikasyon kaybı saptandı. İlk değerlendirmede kalsifikasyon izlenmeyip tanıları ODH ve apokrin metaplazi olan, ek seviyeli kesit alındığında kalsiyum (oksalat) saptanan 2 biyopsi materyalinin ilkinde tanı değişmezken, diğerinde ODH alanları açığa çıkmıştır.



Şekil 3.16. Bloklara ait radyografik görüntüler
A, B, C. Mikrokalsifikasyon içeren bloklar
D. Mikrokalsifikasyon içermeyen blok

4. TARTIŞMA

Giderek gelişen mamografik yöntemler sayesinde meme kanserleri daha erken dönemde saptanabilmektedir. Çeşitli tümör tiplerinin mamografik bulguları altta yatan patolojik değişikliğin doğası hakkında mantıklı tahmin sağlar. Mikrokalsifikasyonlar meme parankiminde çeşitli benign ve malign lezyonlara eşlik etmektedir. Klinik olarak non-palpable olan kitlelerin görüntüleme sistemlerinde teşhis edilen anormal bulgusu mikrokalsifikasyonlardır (Going ve ark., 1990). Mamografi meme kanserinin kendini gösterme şeklini değiştirmiştir. Böylece meme kanserleri artık daha küçük boyutta, hatta preinvaziv dönemde ve aksiller metastaz geliştirmeden önce tanı alıp tedavi edilebilmektedir. DKİS'lerin %90'ından fazlası mamografik mikrokalsifikasyonlar ile saptanabilmektedir (Tabar ve ark., 2000). Mamografik mikrokalsifikasyonlar non-palpable meme karsinomlarının yaklaşık %55'inde bulunmaktadır (Gajdos ve ark., 2002). Benign-malign lezyonların her ikisinde de en önemli tanısal belirteçlerden bir tanesidir. Tek başına mamografi, kalsifikasyonların değerlendirilmesinde %20-30 PPD'ye sahiptir. Bu nedenle radyolojik olarak şüpheli kalsifikasyon alanlarından biyopsi alınarak lezyon mikroskopik olarak da incelenmelidir. Böyle durumlarda stereotaktik kor biyopsi örneklemesinin en güvenilir yöntem olduğu söylenebilir (Swamy, 2009). Bizim çalışmamızı oluşturan non-palpable ve mamografisinde mikrokalsifikasyon saptanan lezyonlara ait materyaller de stereotaktik kor biyopsi yöntemiyle elde edilmiştir.

Memede izlenen mikrokalsifikasyonların biyopsi materyallerinde incelenmesiyle görünüm ve kimyasal bileşimine göre iki farklı kalsifikasyon tipi saptanmıştır: kalsiyum oksalat (tip1) ve kalsiyum fosfat (tip2). Kalsiyum oksalat prolifere ama non-invaziv meme hastalıkları (örneğin proliferatif mastopati veya LKİS) ile ilişkili iken; kalsiyum fosfat benign tümörler ve invaziv malign tümörler ile ilişkili bulunmuştur (Morgan ve ark., 2005). Tornos ve ark. (1990) tarafından meme malignitelerinde izlenen kalsiyum oksalatın sadece meme parankiminin benign alanlarında bulunduğu raporlanmıştır. Başka bir çalışmada apokrin mikrokistlerde ve komşu DKİS alanlarında birlikte weddellite kristallerinin (tip 1) saptanması "seyirci" teorisini desteklemektedir. Bu teoriye göre DKİS, daha önceden var olan ve weddellite kristalleri içeren benign meme duktusunu kapsayabilir (Martin ve ark., 1999). Literatürden elde edilen bilgilere göre histolojisinde kalsiyum oksalat

saptanan meme lezyonlarının tanıları Tablo 4'te gösterilmiştir. Son satıra da bizim çalışma sonuçlarımız eklendi.

Tablo 4. Kalsiyum oksalat saptanan meme lezyonlarının tanıları

	Kalsiyum oksalat içeren / toplam biyopsi sayısı	Benign	DKİS	LKİS	İnvaziv karsinom
Busing ve ark. (1981)	4 / 11	3	-	1	-
Frappart ve ark. (1984)	6 / 25	4	-	2*	-
Going ve ark. (1990)	18 / 246	16	-	2**	-
Tornos ve ark. (1990)	19 / 153	17	-	-	2
Gonzalez ve ark. (1991)	28 /***	26	1	1	-
Frouge ve ark. (1993)	42 / 300	37	2	1	2
Martin ve ark. (1999)	***	***	2	-	-
Bizim çalışmamız	10/62	10	-	-	-

* Bir tanesinde kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat birlikte saptanmış.
** Lezyonda değil çevredeki apokrin kist içerisinde saptanmış.
*** Bilinmiyor.

Bizim çalışmamızda saptanan kalsiyum oksalatların tamamı benign lezyonlar (tanı gruplama sistemi-2) ile ilişkili olarak izlendi ve bu özelliği ile literatürü desteklemektedir (p=0,042). Bununla birlikte tanı gruplama sistemi-1 olarak ele alındığında tanı ile kalsifikasyon tipi arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,246). Biyopsi sayımızın az olması bunda etken olabilir.

Oksalat mikrokalsifikasyonların (tip 1) raporlanma oranı %4,5 - 23,1 arasında değişmektedir. Görülme sıklığındaki bu geniş aralık; fiksasyon metodu, sistematik polarize ışık kullanıp kullanmama, farklı seviyelerde alınan kesit sayısı gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir (Frouge ve ark., 1993). Bizim çalışmamızda gerekli durumlarda ek seviyeli kesitlerin alınması ve sistematik polarize ışık kullanımı ile bu oran % 16 olarak saptandı.

Busing ve ark. (1981) tarafından kalsiyum fosfatın (tip 2) bir formu olan apatit kristallerinin sadece invaziv malign tümörlerde bulunduğu rapor edilmiştir.

İzlenen 7 kalsiyum fosfatın 6'sı SEİK, 1'i benign lezyon (proliferatif mastopati) ile ilişkili bulunmuştur. Frappart ve ark. (1984) tarafından 19 adet tip 2 kalsifikasyonun 4'ü benign, 1'i LKİS, 3'ü DKİS, 1'i LKİS+DKİS, 10'u da invaziv karsinom olarak raporlanmıştır. Çalışmalar sonucunda yaygın olarak kabul edilen, hidroksiapatit kalsifikasyonlarının maligniteler yanı sıra sklerozan adenozis gibi benign durumlarda da sıklıkla görülebildiğidir (Morgan ve ark., 2005). Bizim çalışmamızda da saptanan kalsiyum fosfatların %10'unun malign, %21'inin karsinoma in situ ve %69'unun benign olması literatürü desteklemektedir. Kalsiyum tipi açısından benign-malign tanı grupları arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,042). Bununla birlikte tanı için malign, karsinoma in situ, ADH, FEA, ODH - KHD ve diğer benign hastalıklar olarak yapılan gruplama sisteminde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,246). Biyopsi sayımızın az olması bunda etken olabilir.

Mamografide görülen kalsifikasyon kümesi, malignite için tek başına kesin öngörücü bir bulgu değildir. Pleomorfizm, dallanma, yapısal distorsiyon, kitle veya dansite gibi bulgular ile ilişkili olduğunda malignite için artmış prediktif değere sahiptir. Basit bir yaklaşımla kalsifikasyonların geniş (1mm'den büyük), pürüzsüz, yuvarlak, dens, geniş bir alana dağılmış ve bilateral olması benign lehine iken; grup yapan kalsifikasyonlar (en az 4-5 kalsifikasyon/1cm³) özellikle pleomorfik veya lineer morfolojide olduğunda malignite yönünde düşündürür (Tse ve ark., 2008).

Çalışmamızda tipik benign morfolojideki (6/62, %9,6) kalsifikasyonların hepsi benign lezyonlarda izlendi ve PPD %0 olarak belirlendi. Bunların dağılımlarına baktığımızda en çok grup (4/6, %66,6) şeklinde izlendi.

Amorf kalsifikasyonlar grup, lineer veya segmental dağılım oluşturduğunda malignite için şüphelidir ve biyopsi için endikasyon oluşturmaktadır. Bilateral ve diffüz amorf kalsifikasyonlar genellikle benign lehine düşünülebilir. Amorf kalsifikasyonlar için PPD yaklaşık %20 olarak rapor edilmiştir. Bundan dolayı BI-RADS kategori 4B olarak değerlendirilir (PPD > 10% ve ≤ 50%) (Sickles ve ark., ACR BI-RADS® 2013). Çalışmamızda ise amorf morfolojideki (24/62, %38,7) kalsifikasyonların hepsi benign lezyonlarda izlendi, PPD %0 ile literatürden düşük saptandı. Bunların dağılımlarına baktığımızda en çok grup (12/24, %50) şeklinde izlendi.

Kaba heterojen kalsifikasyonlar malignite ile ilişkili olabilir ancak sıklıkla fibroadenom, fibrozis alanı, distrofik kalsifikasyon gelişimi gösteren travma ile ilişkilidir. Çok sayıda bilateral kaba heterojen gruplar genellikle benign lehine düşünülebilir. Bununla birlikte tek bir kaba heterojen kalsifikasyon grubu %15'den az PPD'ye sahiptir. Bundan dolayı BI-RADS kategori 4B olarak değerlendirilir (PPD > 10% ve ≤ 50%) (Sickles ve ark., ACR BI-RADS® 2013). Çalışmamızda ise kaba heterojen morfolojideki (13/62, %20,9) kalsifikasyonların 8 tanesi benign, 5 tanesi malign lezyonlarda izlendi, PPD %38,4 ile literatürden yüksek saptandı. Bunların dağılımlarına baktığımızda en çok grup (8/13, %61,5) şeklinde izlendi.

İnce pleomorfik kalsifikasyonlar, amorf veya kaba heterojen kalsifikasyondan daha yüksek (%29) PPD'ye sahiptir. BI-RADS kategori 4B olarak değerlendirilir (PPD > 10% ve ≤ 50%) (Sickles ve ark., ACR BI-RADS® 2013). Çalışmamızda ise ince pleomorfik morfolojideki (19/62, %30,6) kalsifikasyonların 8'i benign, 11'i malign lezyonlarda izlendi, PPD %57,8 ile literatürden yüksek saptandı. Bunların dağılımlarına baktığımızda en çok grup (15/19, %78,9) şeklinde izlendi.

İnce lineer / ince lineer dallanan kalsifikasyonlar şüpheli kalsifikasyonlar arasında en yüksek (%70) PPD'ye sahiptir. Dağılım özelliklerine bakılmaksızın BI-RADS kategori 4C olarak değerlendirilir (PPD > 50% ve < 95%) (Sickles ve ark., ACR BI-RADS® 2013). Çalışmamızda ince lineer / ince lineer dallanan morfolojide kalsifikasyon görülmedi.

BI-RADS 2013'de belirlenen PPD değerleri BI-RADS 2 için %0, BI-RADS 3 için > %0 ve ≤ %2, BI-RADS 4B için > %10 ve ≤ %50, BI-RADS 4C için > %50 ve < %95'dir (Sickles ve ark., ACR BI-RADS® 2013). Çalışmamızda PPD'ler BI-RADS 2 için %0, BI-RADS 3 için %0, BI-RADS 4B için %25,4, BI-RADS 4C için %100 saptandı.

Çalışmamızda tanı ile kalsifikasyon morfolojisi arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup (p=0,003), kalsifikasyon dağılımı ve BI-RADS kategorileri ile anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla p=0,425, p=0,231).

Özellikle değinmek istediğimiz konu, güncel klinik çalışmalarda mamografisinde görülebilen mikrokalsifikasyonlar nedeniyle FEA'nın saptanmasında artış görülmesidir. Stereotaktik biyopsilerde pür FEA saptanma oranı %3,6-7,6 olarak raporlanmıştır (David ve ark., 2006, Martel ve ark., 2007, Piubello ve ark., 2009, Ingegnoli ve ark., 2010). Son çalışmalar FEA için meme karsinomu riskinin, ADH ve atipik lobuler hiperplaziden daha düşük olduğunu göstermektedir. Ancak lobuler neoplazi, ADH, düşük dereceli DKİS ve tubuler karsinomu da içeren düşük dereceli invaziv karsinom birlikteliği ile kuvvetli bir ilişkisi vardır (Lakhani ve ark., 2012). İğne kor biyopsisinde FEA saptanan lezyonların eksizyon materyallerinde %5-15 oranında ADH, LKİS, DKİS veya invaziv karsinom ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Neal ve ark., 2014). Literatür taramamızda FEA ile kalsiyum oksalat / fosfat ilişkisine yönelik bir bilgiye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda 9 biyopsi materyalinde (%14,5) FEA saptandı. Bunların 2'sinde (%22) kalsiyum oksalat, 7'sinde (%78) kalsiyum fosfat izlendi. Diğer biyopsilerde kalsiyum oksalatın sadece benign lezyonlarda görüldüğü göz önüne alınırsa bu açıdan da daha çok benign davranış sergilediği düşünülebilir. Tanı gruplama sistemi-2 ile değerlendirildiğinde (FEA benign grup içinde) kalsiyum tipi açısından benign-malign gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p= 0,042). Bununla birlikte malign, karsinoma in situ, ADH, FEA, ODH - KHD ve diğer benign hastalıklar olarak yapılan gruplama sisteminde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,246). Biyopsi sayımızın az olması bunda etken olabilir.

Literatürde FEA için tanımlanmış radyolojik bir bulgu yoktur (Guerra-Wallace ve ark., 2004, Simpson, 2009). Stereotaktik biyopsiler ile yapılan bir çalışmada pür FEA saptanma oranı %9 olarak bildirilmiştir. Spesifik radyolojik bulgu saptanmamakla beraber en sık amorf morfolojide (13/20, %65) ve grup oluşturan (14/20, %70) mikrokalsifikasyon görülmüştür (Solorzano ve ark., 2011). Çalışmamızda ise mamografik kalsifikasyon morfolojisi ile tanı arasında (malign, karsinoma in situ, ADH, FEA, ODH - KHD ve diğer benign hastalıklar olarak yapılan gruplama sisteminde) anlamlı farklılık saptandı (p=0,003). Bizde de en sık amorf morfoloji (5/9, %56) görüldü. Mamografik kalsifikasyon dağılımı ve BI-RADS kategorileri ile tanı arasında istatiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,425, p=0,231). En sık grup oluşturan (7/9, %78) ve BI-RADS kategori 4B (7/9, %78) izlendi.

Mamografik olarak izlenen mikrokalsifikasyonlar, lezyonları tanımamızdaki rolünün yanı sıra biyopsinin doğru yerden alınabilmesi için yol gösterici niteliktedir. Biyopsi alındıktan sonra formalin solüsyon içerisine konmadan önce taze spesmenin radyografisi çekilir. Eğer kalsifikasyon izlenmezse biyopsi tekrar edilir. Böylece hem şüpheli mamografik mikrokalsifikasyonun kor biyopsi materyalinde var olduğu teyit edilir, hem de kalsifikasyon içeren fragmanlar ile içermeyenler ayrı kaplara konarak patoloğun gerekli durumlarda hedefe yönelik ek kesit almasına olanak sağlanır. Radyoloji AD'mizde de mamografisinde mikrokalsifikasyon saptanan olguların taze spesmenlerine biyopsi sonrası radyografi çekilmekte ve kalsifikasyon saptanan fragmanlar bir kaba, içermeyenler ayrı bir kaba konmaktadır. Parafin gömme işleminden sonra, kesit almadan önce bloklara çekilen radyografi, formalin solüsyon içerisinde dilate duktuslardan biyopsi materyalinin kesilen ucundan düşmesi ile gerçekleşebilecek olan kalsiyum kaybını belirlemede yardımcıdır (Liberman ve ark., 1994, Swamy, 2009).

D'Orsi ve ark. (1991) parafin blok hazırlanmasından önce biyopsi materyallerinde %13,6 kalsiyum kaybı gerçekleştiğini raporlamıştır. Dahlstorm ve Jain (2001) ise 100 olgu üstündeki serilerinde kalsiyum kaybı saptamamıştır. Eğer kalsifikasyon taze spesmenin radyografisinde var fakat standart doku takibi ile alınan (üç seviyeli kesit) histolojik kesitlerde yoksa kalsiyum ya histolojik işlem sürecinde (parafin bloktan önce) veya mikrotom ile kesit alımında (parafin bloktan sonra) kaybolmuştur ya da parafin bloktan yeterince kesit alınmamıştır, ek kesit alınmalıdır (Swamy, 2009). D'Orsi ve ark. (1991) mikrotom ile kesit alma esnasında %12,6 kayıp raporlamıştır. Çalışmamızda ilk değerlendirmede 8 biyopsi materyalinde kalsifikasyon görülmedi, bunlara ait blok radyografilerinin 3 tanesinde mikrokalsifikasyon izlendi. Bu bloklardan ek olarak ikişer seviyeli kesit ile histokimyasal boyamalar için birer kesit alınıp boyandı. Değerlendirme sonucunda 2'sinde kalsiyum oksalat izlendi. Sonuç olarak çalışmamızda toplamda 6 biyopsi materyalinde (%9) kalsifikasyon kaybı saptandı. Rutin süreçte parafin blok hazırlanması sonrası bloklara radyografi çekimi uygulanmadığı için bu kayıpların hangi aşamada gerçekleştiğini belirlememiz mümkün olmadı.

Spesmen radyografisinde kalsifikasyon gösterilen kor biyopsi materyallerinde, kalsifikasyon içermeyenlere oranla daha başarılı malignite tanısı

koyma oranı rapor edilmiştir (Margolin ve ark., 2004). Mikrokalsifikasyon nedeniyle alınan kor biyopsi materyallerinden alınması gereken evrensel olarak kabul edilmiş standart bir kesit sayısı yoktur. Çoğu histoloji laboratuvarında gözlenen standart protokol üç seviyeli kesit alımıdır. Eğer bu kesitlerde histolojik kalsifikasyon izlenmezse ek kesitlerde aranmalıdır. Bu maliyeti arttıran bir durumdur. Kaçınılmaz soru kaç seviyeli kesit alınması gerektiği ve kapsamlı araştırmanın standart kesitlerde tanımlananların ötesinde bilgi sağlayıp sağlamadığıdır. Beklenenin aksine gelen bir negatif histolojik sonuç radyoloğun biyopsi tekrarı önermesini gerektirir. Tekrarlanan biyopsi de maliyeti arttırmaktadır. Grimes ve ark. (2001) kapsamlı kesit alımı ile standart sayıda kesit alımını kıyaslamışlar ve olgu başına %414 artmış teknik maliyeti göstermişlerdir. Çalışmalarında kapsamlı (materyalin tamamı) kesit alımı ile %12 oranında spesifik histolojik tanıyı veya klinik yönetimi etkileyen değişiklik saptanmıştır. Başka bir çalışmada 129 olguluk bir seride 3 tane DKİS'nin ilk yirmidört kesitte saptanmadığı ve kalsifikasyon görülene kadar ek kesit alımı ile yanlış negatiflik oranının % 6'ya kadar azaldığı belirtilmiştir (Dahlstrom ve ark., 1998). Ancak tüm bunlara rağmen deneyime dayalı olarak, kalsifikasyon bulunana kadar ek kesit alımı zor görülmektedir. Bizim çalışmamızda ilk değerlendirmede kalsifikasyon izlenmeyip tanıları ODH ve apokrin metaplazi olan, ek seviyeli kesit alındığında kalsiyum (oksalat) saptanan 2 biyopsi materyalinin ilkinde tanı değişmezken, diğerinde ODH alanları açığa çıkmıştır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mamografi meme kanserinin kendini gösterme şeklini değiştirmiştir. Böylece meme kanserleri artık daha küçük boyutta, hatta preinvaziv dönemde ve aksiller metastaz yapmadan önce tanı alıp tedavi edilebilmektedir. Mamografik mikrokalsifikasyonlar ile DKİS'lerin %90'ından fazlası saptanabilmektedir ve non-palpable meme karsinomlarının yaklaşık %55'inde bulunmaktadır. Çalışmamızda mamografik olarak izlenen bu kalsifikasyonların tanı ile ilişkisini değerlendirdik. Ayrıca görünüm ve kimyasal bileşimine göre kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat olarak ikiye ayrılan kalsifikasyonların tanı ile ilişkisini inceledik.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, saptanan kalsiyum oksalatların tamamı benign lezyonlardaydı. Kalsiyum fosfatların ise hem benign hem malign lezyonlarda izlenebilir olması da literatürü desteklemektedir. Kalsiyum tipi ile benign / malign ilişkisinde anlamlı farklılık saptandı (p=0,042). Kalsiyum tipini tarama testi olarak ele aldığımızda ise pozitif prediktif değer= %30,7, negatif prediktif değer= %100, doğruluk oranı= %41,9 olarak saptandı. Bu bilgiler ışığında kalsiyum oksalat saptananların benign yönünde değerlendirilebileceği, kalsiyum fosfat içinse böyle bir yorum yapmanın mümkün olmadığı sonucuna varabiliriz.

Çalışmamızda mamografik mikrokalsifikasyonların morfolojik değerlendirmesinde PPD'ler tipik benign için %0, amorf için %0, kaba heterojen için %38,4, ince pleomorfik için %57,8 saptandı. Radyoloji Kliniği Mamografi Ünitemizde tipik benign morfoloji için literatürle uyumlu, amorf morfoloji için yüksek oran verildiği, kaba heterojen ve ince pleomorfik morfoloji içinse malignite açısından temkinli davranıldığı düşünülebilir.

Çalışmamızda PPD'ler BI-RADS 2 için %0, BI-RADS 3 için %0, BI-RADS 4B için %25,4, BI-RADS 4C için %100 saptandı. Radyoloji Kliniği Mamografi Ünitemizde BI-RADS 2 ve BI-RADS 4B için literatür ile uyumlu, BI-RADS 3 için yüksek oran verildiği, BI-RADS 4C için ise malignite açısından temkinli davranıldığı düşünülebilir.

Çalışmamızda tanı ile kalsifikasyon morfolojisi arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş olup (p=0,003), kalsifikasyon dağılımı ve BI-RADS kategorileri ile anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,425, p=0,231).

Literatür taramamızda FEA ile kalsiyum oksalat / fosfat ilişkisine yönelik bir bilgiye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda FEA saptanan biyopsilerin 2'sinde kalsiyum oksalat, 7'sinde kalsiyum fosfat izlendi. Diğer biyopsilerde kalsiyum oksalatın sadece benign lezyonlarda görüldüğü göz önüne alınırsa FEA'nın bu açıdan da daha çok benign davranış sergilediği düşünülebilir. Çalışmamızda FEA'larda kalsifikasyonlar en sık amorf morfolojide, grup oluşturan ve BI-RADS kategori 4B olarak izlendi.

Mikrokalsifikasyon nedeniyle alınan kor biyopsi materyallerinden alınması gereken evrensel olarak kabul edilmiş standart bir kesit sayısı yoktur. Bizim çalışmamızda ilk değerlendirmede kalsifikasyon izlenmeyip tanıları ODH ve apokrin metaplazi olan, ek seviyeli kesit alındığında kalsiyum (oksalat) saptanan 2 biyopsi materyalinin ilkinde tanı değişmezken, diğerinde ODH alanları açığa çıkmıştır. Kalsifikasyon görülene kadar ek kesit alımı ile yanlış negatiflik oranının % 6'ya kadar azaldığı belirtilmiştir. Ancak tüm bunlara rağmen kalsifikasyon bulunana kadar ek kesit alımı zor görülmekle birlikte en azından üç seviyeli kesitte inceleme yapılmalı, gerekli görüldüğünde ek kesit alınmalıdır.

Tanı ile BI-RADS kategorileri gibi önemli parametreler arasında istatiksel olarak anlamlı sonuç çıkmamasının nedeni gruplar arasındaki heterojen dağılım ve biyopsi sayımızın az olması olabilir. Daha çok olgu içeren ve homojen dağılım gösteren seriler ile çalışma yapılmasına ihtiyaç görülmektedir.

Sonuç olarak kalsiyum oksalat içeren biyopsilerin benign lehinde değerlendirilebileceği görülmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda non-invaziv olarak, spektrometrik analizler ile kalsiyum tipinin belirlenebilirliği yönündeki bulgular göz önünde bulundurulduğunda hastalara yapılan cerrahi işlemlerin en aza indirgenmesi mümkün görülmektedir.

KAYNAKLAR

Abd El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, et al. 2004. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. J Pathol 203;661-671.

Bérubé M, Curpen B, Ugolini P, Lalonde L, Ouimet-Oliva D. 1998. Level of suspicion of a mammographic lesion: use of features defined by BI-RADS lexicon and correlation with large-core breast biopsy. Can Assoc Radiol J. 49(4);223-8.

Bocker W, Moll R, Poremba C, et al. 2002. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. Lab Invest 82;737-46.

Busing C, Keppler U, Menges V. 1981. Differences in microcalcification in breast tumours. Virchows Arch (Pathol Anat) 393;307-3.

Cardenosa G. 1997. Breast Imaging Companion. First edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 178-291.

Chaplin AJ. 1977. Histopathological occurrence and characterization of calcium oxalate: a review. J Clin Pathol 30;800-11.

Cheng G, Li Y, Omoto Y, et al. 2005. Differential regulation of estrogen receptor (ER) α and ER β in primate mammary gland. J Clin Endocrinol£ & Metab 90(1);435-44.

Collins LC, Schnitt SC. 2007. Breast. In: Mills SE. Histology for Pathologists. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 58-70.

Dahlstrom JE, Sutton S, Jain S. 1998. Histological-radiological correlation of mammographically detected microcalcification in core biopsies. Am J Surg Pathol 22;256-9.

Dahlstrom JE, Jain S. 2001. Histological correlation of mammographically detected microcalcifications in stereotactic core biopsies. Pathology 33;444-8.

Danforth DN, Findlay PA, McDonald HD et al. 1986. Complete axillary lymph node dissection for stage 1-2 carcinoma of the breast. J Clin Oncol 4;655-662.

David N, Labbe-Devilliers C, Moreau D, Loussouarn D, Campion L. 2006. Diagnosis of flat epithelial atypia (FEA) after stereotactic vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast: what is the best management—systematic surgery for all or follow-up? J Radiol 87;1671-77.

D'Orsi CJ, Reale FR, Davis MA, Brown VJ. 1991. Breast specimen microcalcifications: radiographic validation and pathologic-radiologic correlation. Radiology 180;397-401.

Frappart L, Boudeulle M, Boumendil J, Lin H, Martinon I, Palayer C, Mallet-Guy Y, Raudrant D, Bremond A, Rochet Y. 1984. Structure and composition of microcalcifications in benign and malignant lesions of the breast. Hum Pathol 15;880-9.

Frouge C, Meunier M, Guinebretiere J, Gilles R, Vanel D, Contesso G, Di Paola R, Blery M. 1993. Polyhedral microcalcifications at mammography: Histological correlation with calcium oxalate. Radiology 186;681-4.

Gajdos C, Tartter P, Bleiweiss I, et al. 2002. Mammographic appearance of nonpalpable breast cancer reflects pathologic characteristics. Ann Surg 235;246–51.

Going J, Anderson T, Crocker P, Levison D. 1990. Weddellite calcification in the breast: Eighteen cases with implications for breast cancer screening. Histopathology 16;119-24.

Gonzalez JG, CaIdwell RG, Valaitis J. 1991. Calcium oxalate crystals in the breast: pathology and significance. Am J Surg Pathol 15;586-91.

Grimes MM, Karageorge LS, Hogge JP. 2001. Does exhaustive search for microcalcifications improve the diagnostic yield in stereotactic core needle breast biopsies? Mod Pathol 14;350-3.

Guerra-Wallace MM, Christensen WN, White RL. 2004. A retrospective study of columnar alteration with prominent apical snouts and secretions and the association with cancer. Am J Surg 188;395-8.

Hoda SA. 2012. Normal Breast and Developmental Disorders. In: Dabbs DJ. Breast Pathology. Philadelphia:Elsevier; 3-10.

Ingegnoli A, d'Aloia C, Frattaruolo A, et al. 2010. Flat epithelial atypia and atypical ductal hyperplasia: carcinoma underestimation rate. Breast J 16;55-9.

İlvan Ş. 2005. Cerrahi meme patolojisinde patoloğun yaşadığı sorunlar ve klinisyenlerin beklentileri. Cerrahi meme patolojisi günleri İstanbul, 4-7.

Jensen HM. 1981. Breast pathology, emphasizing precancerous and cancer-associated lesions, In: Bulbrook RD, Taylor DJ, eds. Commentaries on Research in Breast Disease. New York:Alan R Liss; 41-86.

Koyuncu ZC. 2009. Erken evre meme kanseri olgularında sentinel lenf nodu biyopsi sonuçlarımız. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi II.Cerrahi Kliniği İstanbul.

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. 2012. WHO Classification of Tumors of the Breast. 4th ed. Lyon:IARC; 78-109.

Lany M. 1997. Differential diagnosis microcalcification. In: Friedrich M, Sickles EA. Radiological diagnosis breast disease. Berlin Hiedelberg: Springer; 89-136.

Liberman L, Evans WP, Dershaw DD, et al. 1994. Radiography of microcalcifications in stereotactic mammary core biopsy specimens. Radiology 190;223-5.

Love SM, Barsky SH. 2004. Anatomy of the nipple and breast ducts revisited. Cancer 101;1947-57.

Martin HM, Bateman AC, Theaker JM. 1999. Calcium oxalate (Weddellite) crystals within ductal carcinoma in-situ. J Clin Pathol 52; 932.

Margolin F, Kaufman L, Jacobs R, et al. 2004. Stereotactic core breast biopsy of malignant calcifications: diagnostic yield of cores with and cores without calcifications on specimen radiographs. Radiology 233;251-4.

Martel M, Barron-Rodriguez P, Tolgay Ocal I, et al. 2007. Flat DIN 1 (flat epithelial atypia) on core needle biopsy: 63 cases identified retrospectively among 1,751 core biopsies performed over an 8-year period (1992–1999). Virchows Arch 451;883-91.

Morgan MP, Cooke MM, McCarthy GM. 2005. Microcalcifications associated with breast cancer: an epiphenomenon or biologically significant feature of selected tumors? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 10(2);181-7.

Neal L, Sandhu NP, Hieken TJ, Glazebrook KN, et al. 2014. Diagnosis and management of benign, atypical, and indeterminate breast lesions detected on core needle biopsy. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier; 536-47.

Ohatake N, Uchiyama H, Furue M, Tamaki K. 1994. Secondary cutaneous oxalosis: cutaneous deposition of calcium oxalate dihydrate after long-term hemodialysis. J Am Acad Dermatol 31;368-72.

Ohtake T, Kimijima I, Fukushima T, et al. 2001. Computer-assisted complete three-dimensional reconstruction of the mammary ductal/lobular systems: implications of ductal anastomoses for breast-conserving surgery. Cancer 91;2263-72.

O'Malley FP, Pinder SE, Mulligan AM. 2011. Breast Pathology. 2nd ed. Philadelphia:Elsevier.

Osborne MP. 2004. Breast anatomy and development. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast. 3rd ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 3-13.

Oyama T, Sano T, Hikino T et al. 2002. Microcalcifications of breast cancer and atypical cystic lobules associated with infiltration of foam cells expressing osteopontin. Virchows Arch 440;267-73.

Özbek S, Kıvrak AS, Nayman A, Erdoğan H, Çelik M, Koplay M. 2013. Mikrokalsifikasyonların tanısında vakum destekli stereotaktik meme biyopsisi: Üç yıllık deneyimlerimiz. Genel Tıp Derg 23(2); 43-9.

Özcan N. 2010. Stereotaktik biyopsi yapılan meme mikrokalsifikasyonlarının BI-RADS mamografi terminolojisine göre yapısal bulguları ile histopatolojik sonuçlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, On Dokuz Mayıs Üniversitesi Samsun.

Piubello Q, Parisi A, Eccher A, Barbazeni G, Franchini Z, Iannucci A. 2009. Flat epithelial atypia on core needle biopsy: which is the right management? Am J Surg Pathol 33;1078-84.

Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. 1992. Armed Forces Institute of Pathology Laboratory Methods in Histotechnology. American Registry of Pathology 178;197-8.

Rittling SR, Novick KE. 1997. Osteopontin expression in mammary gland development and tumorigenesis. Cell Growth Differ 8;1061-69.

Rosen PP. 1979. Multinucleated mammary stromal giant cells: a benign lesion that simulates invasive carcinoma. Cancer 44;1305-08.

Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2013. Yeni Dünya Kanser İstatistikleri Yayınlandı. Erişim adresi, http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/860-yeni-dünya-kanser-istatistikleri-yayınlandı.html.

Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2012. Değerlendirme Raporları. Erişim adresi, http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/raporlar/ooooo.pdf.

Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2015. Türkiye Kanser İstatistikleri. Erişim noktası, http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/ANA_rapor_2012sooonn.pdf.

Schnitt SJ, Collins LC. 2013. Biopsy Interpretation of the Breast. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 249-309.

Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, et al. 2013. ACR BI-RADS® Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology.

Simpson JF. 2009. Update on atypical epithelial hyperplasia and ductal carcinoma in situ. Pathology 41;36-9.

Sirel ME. 2014. Meme Karsinomlarında Primer Odak ve Lenf Nodu Metastazlarında Twist-1 ve Östrojen Reseptör-Beta Ekspresyonu. Tıpta uzmanlık tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Eskişehir.

Skandalakis EJ. 2008. Cerrahi Anatomi: Modern cerrahinin embriyolojik ve anatomik temelleri. Çeviri editörü: Başaklar AC. Ankara:Palme Yayıncılık; 157-188.

Solorzano S, Mesurolle B, Omeroglu A, El Khoury M, Kao E, Aldis A, Meterissian S. 2011. Flat Epithelial Atypia of the Breast: Pathological-Radiological Correlation. American Journal of Roentgenology 197;740-6.

Standring S. 2008. Gray's Anatomy. 40th ed. Philadelphia:Elsevier.

Sutton D. 1998. Textbook of Radiology and Imaging: In the Breast. Michell MJ. Sixth ed. London:Churchill-Livingstone; 1429-1460.

Swamy R. 2009. Histological correlation of mammographically detected breast calcifications–A need for rational protocols. Diagnostic Histopathology 15.12;582-88.

Tabar L, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Dean PB, Smith RA. 2000. A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10–14mm invasive breast cancers: A prospective study. Lancet 355;429-33.

Tavassoli FA. 1999. Normal development and anomalies. In: Tavassoli FA, eds. Pathology of the Breast. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1-25.

Thompson ME, Lewin-Smith MR, Kalasinsky VF, Pizzolato KM, Fleetwood ML, McElhaney MR, Johnson TO. 2008. Characterization of melamine-containing and calcium oxalate crystals in three dogs with suspected pet food-induced nephrotoxicosis. Vet Pathol 45(3);417-26.

Tornos C, Silva E, El-Naggar A, Pritzker KP. 1990. Calcium oxalate crystals in breast biopsies. The missing microcalcifications. Am J Surg Pathol 14; 961-8.

Tse GM, Tan PH, Cheung HS, Chu WC, Lam WW. 2008. Intermediate to highly suspicious calcification in breast lesions: a radio-pathologic correlation. Breast Cancer Res Treat 110(1);1-7.

wikipedia.org/wiki/Kalsiyum. 2015.

Winston JS, Yeh IT, Evers K, Friedman AK. 1993. Calcium oxalate is associated with benign breast tissue. Can we avoid biopsy? Am J Clin Pathol 100;488-92.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Mamografilerinde Mikrokalsifikasyon Saptanan Non-Palpable Lezyonların Stereotaktik Biyopsilerinin Histopatolojik Ve Radyolojik Korelasyonu

Dr. Fatma DOBUR
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı
Danışman
Yrd. Doç. Dr. Ceyhan UĞURLUOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya-2015

Mamografi meme kanserinin kendini gösterme şeklini değiştirmiştir. Meme kanserleri artık daha küçük boyutta, hatta preinvaziv dönemde ve aksiller metastaz yapmadan önce tanı alıp tedavi edilebilmektedir. Görünüm ve kimyasal bileşimine göre iki farklı kalsifikasyon vardır: kalsiyum oksalat (tip1) ve kalsiyum fosfat (tip2). Kalsiyum oksalat prolifere ama non-invaziv meme hastalıklarıyla ilişkiliyken, kalsiyum fosfat benign tümörler ve invaziv malign tümörler ile ilişkili bulunmuştur.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, mamografisinde mikrokalsifikasyon saptanıp stereotaktik biyopsi yapılan 66 adet non-palpable meme lezyonu değerlendirildi. Histokimyasal Alizarin Red S (pH 4,1-4,3), von Kossa boyaları ve polarize ışık yardımıyla kalsiyum oksalat / kalsiyum fosfat tiplendirmesi yapıldı. Bu iki tip kalsifikasyonun histolojik tanılar -özellikle de mamografik mikrokalsifikasyonların varlığı nedeniyle son zamanlarda saptanmasında artış izlediğimiz "flat epitelyal atipi"- ve 2013'te yenilenen BI-RADS mamografi kategorileri ile ilişkisi saptandı.

Çalışmamızda saptanan kalsiyum oksalatların tamamı benign lezyonlarda iken kalsiyum fosfatlar ise hem benign hem malign lezyonlarda izlendi. Benign / malign lezyon ayrımı ile kalsiyum tipi ve mamografik kalsifikasyon morfolojisi arasında anlamlı farklılık saptandı. Tanı ile mamografik kalsifikasyon dağılımı ve BI-RADS kategorileri arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı. FEA saptanan biyopsilerin 2'sinde kalsiyum oksalat, 7'sinde kalsiyum fosfat izlendi. Çalışmamızda en sık amorf morfolojide, grup oluşturan ve BI-RADS kategori 4B olarak raporlandı.

Sonuç olarak kalsiyum oksalat içeren biyopsilerin benign lehinde değerlendirilebileceği görülmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda non-invaziv olarak, spektrometrik analizler ile kalsiyum tipinin belirlenebilirliği yönündeki bulgular göz önünde bulundurulduğunda hastalara yapılan cerrahi işlemlerin en aza indirgenmesi mümkün görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Flat epitelyal atipi; Kalsiyum oksalat; Mamografi; Meme tümörleri

SUMMARY

Histopathological and Radiological Correlation of Stereotaxic Biopsies Obtained From Non-palpable Lesions which Microcalcification Detected in Mammography

Mammography has changed show the form itself of breast cancer. Breast cancer is now can be diagnosed and treated smaller in size, even preinvasive period and before axillary metastasis. There are two different calcification according to view and chemical composition: calcium oxalate (type1) and calcium phosphate (type2). Calcium oxalate was associated with proliferate but non-invasive breast disease, calcium phosphate have been associated with benign tumors and invasive malignant tumors.

In Selcuk University Faculty of Medicine Department of Pathology, 66 stereotaxic biopsies obtained from non-palpable lesions which microcalcification detected in mammography were evaluated. Calcium oxalate / calcium phosphate was typing with the aid of histochemical Alizarin Red S (pH 4.1 to 4.3), von Kossa stains and polarized light. These two types of calcification determined relationship with histological diagnosis - especially lately we see increased detection "flat epithelial atypia" due to the presence of mammographic microcalcifications – and BI-RADS mammography category renewed in 2013.

In our study, while the entire calcium oxalates were found in the benign lesions, calcium phosphates were observed as benign and malignant lesions. Significant difference was found with benign / malignant lesions between calcium types and mammographic calcification morphologies. There was no significant relationship with diagnosis between mammographic calcification distributions and BI-RADS categories. In biopsies detected FEA, 2 calcium oxalate and 7 calcium phosphate were observed. The most common was reported as amorphous morphology, forming groups and BI-RADS category 4B.

Eventually it can said that including calcium oxalate biopsies can be considered in favor of benign. In recently studies, there is evidence to be determined type of calcium by the non-invasive spectrometric analysis. Thereof considering it is possible that to minimize the surgical procedures.

Key Words: Breast tumors; Calcium oxalate; Flat epithelial atypia; Mammography

ÖZGEÇMİŞ

Fatma DOBUR, 11.07.1986 tarihinde İzmir'de doğdu. Lise öğrenimini Özel Malhun Hatun Fen Lisesi'nde tamamladı. Üniversite eğitimini 2004-2010 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde aldı. Ocak 2012 tarihinde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimini almaya başlamıştır.