**T.C.**
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**
**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

# SENTETİK TOMOSENTEZ MAMOGRAFİNİN MİKROKALSİFİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ TANISAL ETKİNLİĞİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. PINAR KILIÇ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Prof. Dr. SERAP GÜLTEKİN**

**ANKARA**
**ARALIK 2019**

**T.C.**
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**
**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

# SENTETİK TOMOSENTEZ MAMOGRAFİNİN MİKROKALSİFİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ TANISAL ETKİNLİĞİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. PINAR KILIÇ**

**TEZ DANIŞMANI**
**Prof. Dr. SERAP GÜLTEKİN**

**ANKARA**
**ARALIK 2019**

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Sedat Işık, Prof. Dr. Erhan T. Ilgıt, Prof. Dr. E. Turgut Talı, Prof. Dr. Mehmet Araç, Prof. Dr. Öznur L. Boyunağa, Prof. Dr. Cem Yücel, Prof. Dr. Baran Önal, Prof. Dr. Suna Özhan Oktar, Prof. Dr. Nil Tokgöz, Prof. Dr. Yusuf Öner, Doç. Dr. Gonca Erbaş, Doç. Dr. Murat Uçar, Doç. Dr. Koray Kılıç, Doç. Dr. Koray Akkan, Uzm. Dr. Emetullah Cindil ve Uzm. Dr. Mahi Nur Cerit'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tez hazırlama döneminde de bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren tez danışmanım Prof. Dr. Serap Gültekin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen, bilimsel desteğini her zaman hissettiğim Uz. Dr. Halit N. Şendur'a teşekkürü borç bilirim.

Eğitim dönemimde birlikte görev yaptığım tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde aldığım kararları destekleyip yanımda olan ve sevgilerini, güvenlerini ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen canım ailem ve sevgili eşim Fatih Kılıç'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pınar Kılıç

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... İ

İÇİNDEKİLER ..... İİ

TABLOLAR ..... İV

ŞEKİLLER ..... V

KISALTMALAR ..... Vİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1

2. GENEL BİLGİLER ..... 3

2.1. Meme anatomisi ..... 3

2.1.1. Meme vasküler anatomisi ..... 3

2.1.2. Meme lenfatik anatomisi ..... 4

2.1.3. Meme radyolojik anatomisi ..... 5

2.2. Meme Kanseri ..... 5

2.2.1. Epidemiyoloji ..... 5

2.2.2. Risk faktörleri [35] ..... 5

2.2.3.Meme kanserinde tanısal radyolojik yöntemler ..... 8

2.2.4. Mikrokalsifikasyonlar ..... 20

3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 29

3.1. Hasta Seçimi ..... 29

3.2. Dijital Mamografi ve Dijital Meme Tomosentez Tekniği ..... 29

3.3.Radyolojik değerlendirme ..... 30

3.4.İstatistiksel analiz ..... 31

4. BULGULAR ..... 33

5. OLGULARDAN ÖRNEKLER ..... 41
6. TARTIŞMA ..... 49
7. SONUÇ ..... 58
8. KAYNAKLAR ..... 59
9. ÖZET ..... 66
10. SUMMARY ..... 69
11. EKLER ..... 71
Ek-1 Etik Kurul Onayı ..... 71
12. ÖZGEÇMİŞ ..... 73

# TABLOLAR

Tablo 1. Mikrokalsifikasyon olgularının morfoloji ve dağılım özellikleri ..... 34

Tablo 2. Mikrokalsifikasyon olgularının kesin histopatolojik tanıları ..... 35

Tablo 3. Radyologların DM ve SM'de BI-RADS değerlendirmeleri ..... 36

Tablo 4. Radyologların DM ve SM'de görünürlük değerlendirmeleri ..... 36

Tablo 5. Radyologların dijital mamografi ve sentetik mamografide; tüm olgular ve dens olgulardaki duyarlılık ve özgüllük değerleri ..... 38

# ŞEKİLLER

Şekil 1. Dijital meme tomosentezin çekim tekniği..... 11

Şekil 2. Mikrokalsifikasyonların morfolojisi ..... 25

Şekil 3. Sentetik mamografi ve dijital mamografide tüm olgularda malign kalsifikasyonların saptanmasına yönelik ROC analizi eğrileri. ..... 37

Şekil 4. Radyologların tüm olgularda malign mikrokalsifikasyon saptanması üzerine dijital mamografi ve sentetik mamografide duyarlılık ve özgüllük değerleri..... 38

Şekil 5. Sentetik mamografi ve dijital mamografide dens meme paterni olan olgularda malign kalsifikasyonların saptanmasına yönelik ROC analizi eğrileri ..... 40

Şekil 6. Radyologların dens olgularda malign mikrokalsifikasyon saptanması üzerine dijital mamografi ve sentetik mamografide duyarlılık ve özgüllük değerleri..... 40

# KISALTMALAR

**ACR** : Amerikan Radyoloji Koleji, American College of Radiology

**BI-RADS** : Meme görüntüleme, raporlandırma ve veri sistemi, Breast Imaging Reporting and Data System

**CAD** **:** Bilgisayar destekli tanı, Computer Aided Design

**CC** : Kraniokaudal

**DKİS** **:** Duktal karsinoma in situ

**DM** **:** Dijital mamografi

**DMT** **:** Dijital meme tomosentez

**FDA** **:** Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, US Food and Drug Administration

**GLOBOCAN** **:** Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, Global Cancer Observatory

**MLO** : Mediolateral oblik

**MR** : Manyetik rezonans

**MRG** **:** Manyetik rezonans görüntüleme

**SM** **:** Sentetik mamografi

**US** **:** Ultrasonografi

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir [1]. Mamografi, meme kanseri tanısında altın standart tarama yöntemidir [2, 3]. Mamografide saptanan meme kanserlerinin yaklaşık % 29'u kalsifikasyon ile bulgu vermektedir [4]. Mamografi mikrokalsifikasyonların tanısında ve karakterizasyonunda en güvenilir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir.

Dens memelerde, meme dokusunun süperpozisyonu mamografinin tanısal doğruluğunun düşmesine yol açmaktadır [5]. Standart mamografinin tanısal bu sınırlamasına çözüm olarak dijital meme tomosentez (DMT) geliştirilmiştir. DMT görüntülemede, X-ray tüpü, sıkıştırılmış meme çevresinde bir yay boyunca 15° (dar aralık) ile 60° (geniş aralık) arasındaki açılarda hareket ederek, düşük dozlu ekspojurlar ile iki boyutlu ham görüntüler oluşturulmaktadır. Elde olunan ham görüntüler 0.5-1.0 mm kalınlığında ince kesitler olarak rekonstrükte edilerek, memenin kesitsel üç boyutlu görüntülenmesi sağlanmaktadır. 2013 yılında FDA onayı alan sentetik mamografi (SM), üç boyutlu tomosentez verilerinin özel algoritmalar kullanılarak rekonstrüksiyonu ile oluşturulan iki boyutlu mamografi görüntüsüdür [6]. Sentetik mamografi ek radyasyon dozu gerektirmeden sadece tomosentez verilerinden elde edilmektedir. Dijital meme tomosentez ve dijital mamografi protokolünde, sentetik mamografinin dijital mamografinin yerini aldığı takdirde, radyasyon dozunda yaklaşık % 40-50 azalma sağladığı bildirilmiştir [7]. Bu nedenle son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda sentetik mamografinin dijital mamografinin yerini alabileceği tartışılmaktadır [8-16].

Mikrokalsifikasyonların dijital meme tomosentez ve sentetik mamografide değerlendirilmesine yönelik yapılan ilk yayınlarda düşük duyarlılık değerleri bildirilmiştir [17, 18]. Buna ek olarak DMT ve SM'nin kitle, yapısal çekinti gibi kalsifiye olmayan meme lezyonlarının tanısında, kalsifikasyonlara oranla daha başarılı olduğunu saptayan yayınlar mevcuttur [10, 11]. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, gelişen cihaz teknolojisinin de etkisiyle sentetik mamografinin dijital mamografiye alternatif kullanılabileceğini desteklemektedir [19-21].

Bu çalışmada amacımız, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü'nde, dijital mamografi ve DMT ile saptanan mikrokalsifikasyonlarda, DMT verilerinden elde edilen sentetik mamografinin etkinliğini değerlendirmektir. İkincil amacımız ise, radyolog deneyiminin bu değerlendirmeye olan etkisini araştırmaktır.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Meme anatomisi

Meme; cilt, cilt altı doku, parankim dokusu ( duktuslar ve lobüller ), destekleyici stroma, yağ doku, ligament, sinir, arter, ven ve lenfatiklerden oluşan modifiye bir ter bezidir. Hem kadınlarda hem erkeklerde meme dokusu iç sınırı sternum, dış sınırı mid-aksiller çizgi olmak üzere 2. ve 6. kosta arası yerleşimlidir [22].

Memede yüzeysel ve derin olmak üzere iki fasya yer almaktadır. Yüzeysel fasya meme cildi ile parankim dokusunu ayırmaktadır. Derin fasya pektoralis majör kası önünde yerleşimlidir [23]. Meme dokusundan yüzeysel fasyaya uzanım gösteren fibröz bantlar Cooper ligamanları olarak isimlendirilir. Meme cildi ile parankimin arasındaki bağlantıyı bu fasya ile Cooper ligamanları sağlamaktadır. Memenin çeşitli tümörleri Cooper ligamanların kontraksiyonuna ve dolayısıyla ciltte retraksiyona neden olmaktadır [24].

Meme parankiminde yer alan fibroglandüler dokunun oranı, memenin boyutu ve hastanın yaşından bağımsız olabilmektedir. Aktif glandüler doku miktarı, gebelik ve laktasyonda iki katına kadar çıkabilirken, laktasyonun kesilmesinden itibaren gerileme göstermektedir. Memede sayıları 4-18 arasında değişen duktus, meme başına açılır [25].

### 2.1.1. Meme vasküler anatomisi

Meme, 3 ana arteriyel yolak aracılığıyla beslenir; bunlar internal torasik arter (internal mammaryan arter), lateral torasik arter ve posterior interkostal

arterdir. Memenin iç ve santral (meme başı) kesimini internal torasik arterden ayrılan interkostal dallar beslemekte olup, meme kanlanmasının yaklaşık % 60'ından sorumludur. Aksiller arterin dalı olan lateral torasik arter meme üst dış kadranını beslemektedir [23, 26]. Anterior ve posterior interkostal arterlerin perforan dalları meme parankiminin derin kesimlerini beslemektedir.

Memenin venöz yapıları parankimin derin kesimlerinde arterlerle birlikte seyretmektedir. Venöz anatomi yüzeysel kesimde değişkenlik göstermekte olup, arteriyel anatomiden farklı seyir göstermektedir. Meme içerisinde venöz anastomozlar sıklıkla bulunur. Yüzeysel venler meme santraline, periferine ya da karşı memeye dökülebilir [22].

### 2.1.2. Meme lenfatik anatomisi

Memenin tüm lenfatik drenajının % 75'i aksiller lenf nodlarına olmaktadır. Aksiller lenf nodlarının sayısı 20 ile 30 arasında değişir [27]. Cerrahlar aksiller lenf nodlarını 6 gruba ayırmaktadır. Bunlar, aksiller ven grubu, eksternal mammaryan grup, skapular grup, santral grup, subklavikuler grup ve interpektoral (Rotter nodları) gruptur. Rotter nodları pektoralis majör ve minör kası arasında yerleşimlidir [28]. Klinisyen ve patologlar metastatik aksiller lenf nodlarını 3 grupta tanımlamaktadır. Level I lenf nodları pektoralis minör kasının altında, level II lenf nodları pektoralis minör kasının arkasında ve level III lenf nodları pektoralis minör kasının üstünde yerleşim göstermektedir [27].

İnternal mammaryan lenf nodları toraks ön duvarı, diyafram ön kesimi, rektus kılıfı ve kası, karaciğer üst kesimi ve meme iç kesimini drene etmektedir [27].

### 2.1.3. Meme radyolojik anatomisi

Memenin en sık kullanılan görüntüleme yöntemi dijital mamografidir. Dijital mamografi görüntülemede fibroglandüler doku açık renkli, yağ doku ise koyu renkli görünmektedir. Göğüs duvarı kasları ve aksiller lenf nodları genellikle görüntü alanına girmektedir. Meme parankimi mamografik olarak fibroglandüler doku miktarına göre; yağ dokusundan zengin (tip A), saçılmış fibroglandüler alanlar içeren (tip B), heterojen dens (tip C) ve çok dens (tip D) olmak üzere dört paterne ayrılmaktadır [29].

## 2.2. Meme Kanseri

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser ve kanser ölümlerinin en sık nedenidir [30]. 2018 GLOBOCAN verilerine göre, 2018 yılında 2.000.000'dan fazla yeni tanı konulduğu ve yaklaşık 626.000 ölüme neden olduğu öngörülmekte olup, tüm kanserler arasında 2.sıradadır [31]. Kuzey Amerika'da her 8 kadından biri yaşam süresi içerisinde meme kanseri tanısı almaktadır [32, 33]. Kuzey Amerika ve Avrupa'da meme kanserinden ölüm oranı erken tanı ve etkili sistemik tedaviler sayesinde azalmıştır. Bununla birlikte Güney Amerika, Afrika ve Asya'da büyük olasılıkla yaşam tarzı değişiklikleri ve tarama programları nedeniyle meme kanseri görülme sıklığı artış göstermektedir. Bu bölgelerdeki meme kanserinden ölüm oranı, kısmen, tanı ve tedaviye erişimin kısıtlı olması nedeniyle halen artmaktadır [34].

### 2.2.2. Risk faktörleri [35]

- Yaş

- Coğrafi konum
- Menarş başlama yaşı
- Menopoz başlama yaşı
- İlk gebelik yaşı
- Aile öyküsü
- Benign meme hastalıkları öyküsü
- Karşı memede kanser öyküsü
- Sosyoekonomik düzey
- Diyet
- Vücut kitle indeksi
- Alkol tüketimi
- İyonizan radyasyon öyküsü
- Ekzojen hormon alınımı
    - Oral kontraseptif
    - Hormon replasman tedavisi
    - Dietilstilbestrol

Meme kanserinin % 5 ile % 10'undan kalıtsal ve genetik faktörler (Aile hikayesi, BRCA 1, BRCA 2 gibi kalıtsal mutasyonlar) sorumludur. Ancak yapılan çalışmalar kalıtsal olmayan faktörlerin de insidans artışında belirleyici olduğunu kanıtlamıştır [36]. Kalıtsal meme kanseri ile ilişkili olabilecek bulgular [37];

- Birinci derecede akrabada BRCA 1 veya BRCA 2 genlerinde mutasyon bulunması [38].

- En az bir adet birinci derece akrabanın 40 yaşından önce meme kanseri tanısı alması
- Yaş ve akrabalık derecesinden bağımsız olmak üzere akrabada hem meme hem over kanserinin birlikte görülmesi
- Yaştan bağımsız olmak üzere birinci derecede akrabanın senkron bilateral meme kanseri tanısı alması
- Yaş ve akrabalık derecesinden bağımsız olmak üzere erkek akrabasında meme kanseri görülmesi
- Yahudi köken

Meme kanseri riskini arttıran sendromlar arasında; kalıtımsal meme ovaryen kanser sendromu (BRCA1, BRCA2 mutasyonu), Li Fraumeni Sendromu, Peutz Jeghers Sendromu ve Cowden Sendromu sayılmaktadır [38-41]

Gelişmiş ülkelerde izlenen meme kanseri insidans artışının, menstruasyon, üreme, ekzojen hormon alımı, beslenme ve vücut kitle indeksi ile ilgili risk faktörlerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında en sık erken yaşta menstruasyon, geç menopoz, hiç doğum yapmamış olmak, ilk doğumun ileri yaşta olması, oral kontraseptif kullanımı ve hormon tedavileri, alkol kullanımı, fazla kilo ve erişkin dönemde kilo alımı yer almaktadır [42].

### 2.2.3.Meme kanserinde tanısal radyolojik yöntemler

2.3.3.1. Mamografi

2.3.3.1.2 Konvansiyonel (Film) Mamografi

Memenin temel görüntüleme yöntemi mamografidir. Çok sayıda randomize kontrollü deneyler ve gözlemsel çalışmalar mamografinin meme kanseri mortalitesini % 30 ve daha fazla azaltabileceğini kanıtlamıştır [43-45]

İlk meme görüntülemesi 1913 yılında Alman bir cerrah olan Albert Salomon tarafından röntgen ile mastektomi örnekleri üzerinde yapılmıştır [46]. 1949 yılında Raul Leborgne mamografi için gerekli olan teknik radyolojik parametreler üzerine çalışarak, benign ve malign kalsifikasyonlar tanısında görüntüleme kalitesinin arttırılmasında öncü olmuştur [47]. O dönemde geliştirilen yeni teknoloji filmlerin katkısıyla, yüksek miliamper ve düşük kilovoltaj tekniği Robert Egan tarafından standardize edilmiştir. 1962 yılında Robert Egan bu yeni teknik ile çekilen 2000 mamografi arasından bulduğu 53 okült meme kanseri olgusunu yayınlamıştır[48] 1960 yılında, Howard ve Gould bir görüntüleme yöntemi olarak kseromamografi tekniğini tanımlayarak, 1966 yılında deneyimlerini sunmuştur [48] 1965 yılında Charles Gross, ilk mamografi ünitesini geliştirmiştir. Geliştirilen mamografi ünitesinin, 0.7 mm odak noktasına sahip bir molibden x-ışını tüpü ve cihaz ile uyumlu kompresyon sistemi mevcuttur [46]. Günümüzde mamografi cihazlarında 25-50 arası kV (kilovoltaj), 25-100 arası miliamper (mA), 0.1- 0.2 saniyelik süreler ve 0.1-0.6 mm'lik fokal spotlar ve molibden anot kullanılmaktadır [49]. 1985 yılında, László Tabár ve ark.[50] mamografi taramasına katılan 134.867 hasta ile yaptıkları çalışmada, meme kanseri mortalitesinin %31 azaldığını kanıtlamışlardır. Tabár alanında öncü isim

olmakla birlikte, meme kanseri ile ilgili güncel bilgilerimize katkıda bulunan çok sayıda çalışma yapmıştır.

Mamografi; 40 yaş üstü kadın popülasyonunda erken evre meme kanserinin saptanmasına yönelik olarak tarama amaçlı ve belirli meme semptomları olan hastalara diagnostik amaçlı olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Mamografi standart olarak mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) pozisyonlarda elde olunmaktadır. Şüpheli bölgenin daha ayrıntılı değerlendirilebilmesi için ek olarak başka projeksiyonlar da alınabilmektedir. Mamografide görülen elementer lezyonlar arasında mikrokalsifikasyon, kitle, yapısal distorsiyon, asimetri, cilt, meme başı ve trabeküler paterne ait değişiklikler ve lenf nodları bulunmaktadır.

2.3.3.1.3 Dijital Mamografi

Dijital mamografi geliştirilmesine yönelik planlamalar ilk olarak 1991 yılında ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün himayesinde oluşturulan meme hastalıkları uzmanlarından oluşan bir konsensüs tarafından belirlenmiştir. 2000 yılında, FDA (Food and Drug Administration) ilk dijital mamografi ekipmanına onay vermiştir. Bu sayede analog (film) mamografinin yerini bilgisayar destekli kontrol ünitesi ve x ışını absorbsiyonunda efektif elektronik dedektör almıştır [48]. Mamografinin tanısal duyarlılığını düşüren en önemli etken dens fibroglandüler meme dokusudur [5, 51] Benzer şekilde, normal fibroglandüler dokunun süperimpoze olarak kanser görünümünü taklit etmesi nedeniyle özgüllük de düşmektedir [52]. 2000'li yılların başlarında, dijital mamografinin (DM) analog (film, konvansiyonel) mamografinin yerini alması özellikle dens fibroglandüler meme dokusu olan kadınlarda tanısal performansı arttırmıştır [53].

Dijital mamografide X ışını dijital bir dedektör tarafından absorbe edilerek elektrik sinyallerine çevrilir. Oluşan elektrik sinyalleri analog-dijital çevirici aracılığıyla dijital değere dönüştürülerek bilgisayara kaydedilmektedir. Dijital dedektör sisteminin konvansiyonel mamografiye üstünlükleri arasında, geniş açıyla gelen bir x ışını demetine doğrusal olarak işlemesi, görüntüdeki gürültünün azalması, hızlı çekim süresi, mikrokalsifikasyonların ve düşük kontrastlı lezyonların görünürlüğünün artması sayılmaktadır [54-56]. Ayrıca dijital mamografinin en önemli avantajlarından biri bilgisayar destekli tanı (CAD), dijital meme tomosentez, kontrastlı dijital mamografi, dual enerji subtraksiyon gibi ileri meme görüntüleme yöntemlerine olanak sağlamasıdır [57].

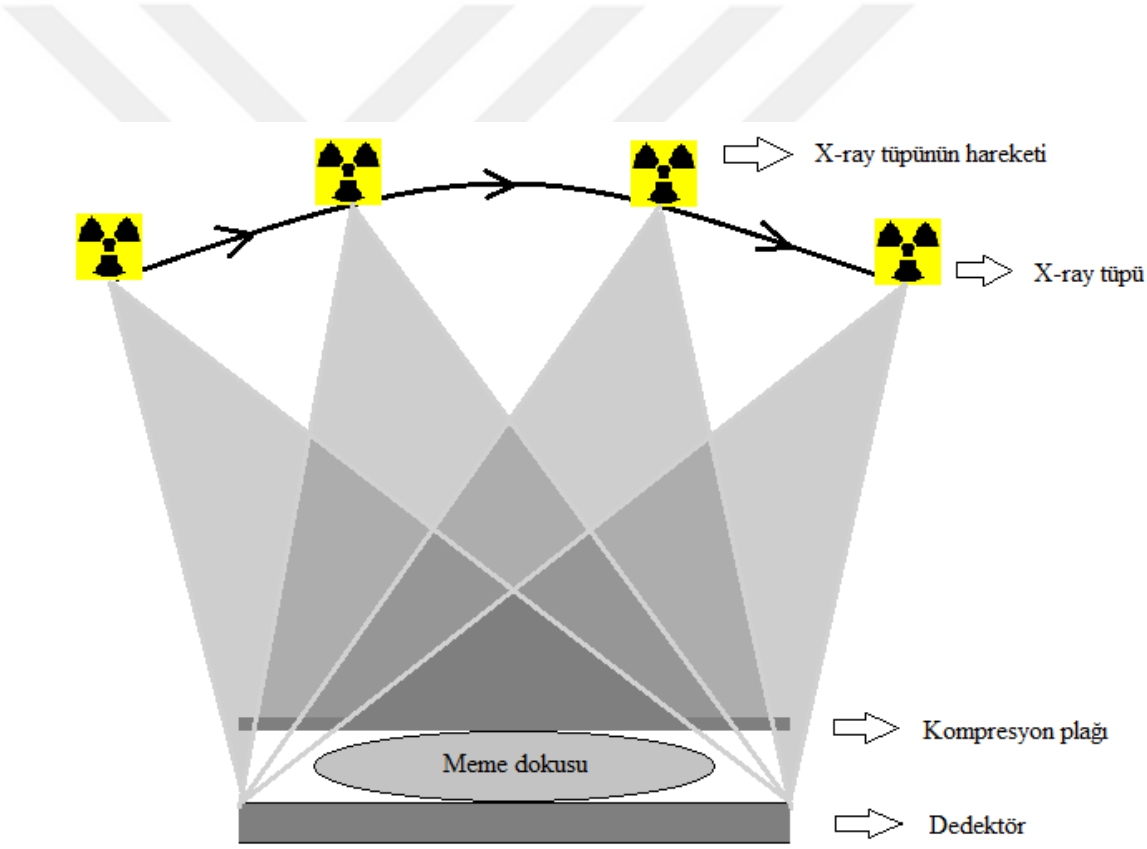
2.3.3.1.4. Dijital Meme Tomosentez (DMT)

Dijital mamografinin dens meme paterni olan olgularda doku süperpozisyonu gibi tanısal problemlerinin devam etmesi nedeniyle dijital meme tomosentez geliştirilmiştir. Tomosentez ilk olarak 1960 yılında tanımlanmış olup, tomosentez görüntülemenin temel prensipleri Miller ve ark. tarafından 1971 yılında yayınlanmıştır [58]. Tomosentez görüntülemenin uygulanabilirliği ilk kez 1997 yılında Niklason ve ark. tarafından mastektomi örnekleri üzerinden yaptıkları çalışma ile kanıtlanmıştır [59]. Dobbins ve Godfrey, dijital x ışını tomosentezinin klinik uygulamaları hakkında kapsamlı bir derleme yayınlamışlardır [60]. DMT 2011 yılında dijital konvansiyonel mamografi ile birlikte kullanılabileceğine dair FDA onayı almıştır.

Dijital meme tomosentez görüntüleme komprese edilmiş meme dokusu çevresinde sınırlı bir açıda hareket ederek, belli sayıda düşük dozlu 2 boyutlu görüntüler alan tomografik meme görüntüleme tekniğidir. Düşük dozlu 2 boyutlu

görüntülerin verileri, bilgisayarlı tomografi ile benzer algoritmada ince kesit kalınlığında (0.5 – 2 mm) rekonstrukte edilerek tüm memenin 3 boyutlu görüntülenmesine olanak sağlayan, meme dokusuna paralel kesitsel görüntüler elde edilmektedir [59, 61, 62].

Tomosentez ünitesinde görüntüler dijital mamografide olduğu gibi kraniokaudal, mediolateral oblik de dâhil olmak üzere her pozisyonda elde edilebilmektedir [63].




**Şekil 1.** Dijital meme tomosentezin çekim tekniği.

Dijital meme tomosentezinin altyapısı büyük oranda dijital mamografiye dayanmaktadır. Bu iki sistemin de temel bileşenleri arasında dijital detektör, meme kompresyon plağı ve x ışını kaynağı yer almaktadır. Bunun dışında

üreticiye bağlı olarak detektör tipi, detektör boyutu, x-ray tüpü filtrasyonu, görüntüleme süresi gibi çeşitli özellikleri farklılık göstermektedir [64]. Gelişen teknoloji ile birlikte aynı sistemde dijital mamografi hem de dijital meme tomosentez görüntüleme kolaylıkla kullanılabilmektedir. Tomosentez görüntüleme protokolü ile konvansiyonel mamografi protokolü benzerdir. Hastaya dedektör ile tüp arasında arasında uygun pozisyon verilir. Kompresyon plağı konvansiyonel mamografide olduğu gibi memeye kompresyon uygular. Bundan sonra kompresyon plağı ve dedektör sabit kalırken, x-ışın tüpü detektörü merkez alarak bir ark boyunca belli açılarda hareket etmekte olup, bu sayede meme dokusundan farklı açılarda görüntü elde edilmektedir. X ışın tüpünün hareket ettiği açı aralığı arttıkça, daha fazla tomografik veri elde edilmekte ve dolayısıyla görüntü oluşturabilecek yeterli örneklem için gerekli projeksiyon sayısı artmaktadır [65-67] Bununla birlikte, tomosentez görüntülemenin yapılan çalışmalarda lezyonun yerleşimini ve karakterizasyonunu ek inceleme ihtiyacını azaltarak değerlendirebildiği gösterilmiştir [68-73]. Yakın zamanda yapılan çok sayıda çalışma, kanser taramasında dijital meme tomosentez ve dijital mamografi kombinasyonunun, tek başına dijital mamografiye göre artmış özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu kanıtlamıştır [11, 74-77].

2.3.3.1.5. Sentetik Mamografi

Dijital meme tomosentezde radyasyon dozu konvansiyonel dijital mamografi ile karşılaştırıldığında benzer ya da hafif artmıştır [78] ancak; dijital mamografi ve DMT kombine edildiğinde hastanın radyasyon maruziyeti yaklaşık 2 katına kadar çıkabilmektedir [7]. 2D mamografik görüntü, memeyi bir bütün olarak değerlendirebilmeyi ve eski incelemelerle karşılaştırabilme olanağı

sağlamaktadır. 2D görüntülerde meme parankim yoğunluğu, asimetriler ve bazen grup oluşturmuş mikrokalsifikasyonlar dijital meme tomosentezden daha pratik olarak değerlendirilebilmektedir [79]. Sentetik mamografi, üç boyutlu tomosentez verilerinin rekonstrüksiyonu ile oluşan 2 boyutlu mamografik görüntüdür. Sentetik mamografi 2013 yılında FDA onayı almıştır. Yapılan çalışmalarda sentetik mamografinin, dijital meme tomosentez ve 2 boyutlu dijital mamografi kombinasyonunda dijital mamografinin yerini alarak, toplam dozu yaklaşık %40-50 azaltabileceği gösterilmiştir [7]. Nelson ve ark. sentetik mamografi görüntü kalitesini, dijital mamografi ile karşılaştırdıkları çalışmada, sentetik mamografinin büyük ve orta boyuttaki kalsifikasyonların görünürlüğünü daha belirgin hale getirirken, küçük boyuttaki kalsifikasyonların ve düşük kontrastlı lezyonların görünürlüğünü azalttığını göstermişlerdir [80]. Bu çalışmada yüksek kontrastlı çizgiler bulunduran meme dokusu modeli üzerinden yapılan görsel analizde, DM'de mm'de 11 çift çizgi çözünürlük gösterirken, SM'de mm'de yalnızca 5 çift çizgi çizgi çifti çözünürlük göstermişti. Özetle sentetik mamografi hem dijital mamografi hem tomosentez görüntülemenin avantajlarına sahip olmasının yanında, toplam radyasyon dozunu ve görüntüleme süresini azaltmaktadır, ancak dijital mamografi ile karşılaştırıldığında çözünürlüğü daha düşüktür.

Sentetik mamografinin, dijital meme tomosentez ile birlikte dijital mamografinin yerini alabileceğine dair retrospektif ve popülasyon bazlı prospektif çok sayıda çalışma yayınlanmıştır [8-16]. Gur D. ve ark [9] retrospektif olarak gerçekleştirdikleri çalışmada, sentetik mamografi duyarlılığını dijital mamografiden daha düşük, özgüllüğü ise benzer bulmuşlardır. Buna karşılık Zuley ve ark. 123 olgudan oluşan retrospektif çalışmasında, SM ve DM

performanslarını benzer şekilde bulmuşlardır [10]. Geniş bir olgu grubuna ( 31.979 ) sahip başka bir çalışmada ise Freer ve ark. SM+DMT görüntülemede kanser saptama oranında değişiklik olmaksızın, DM'ye göre geri çağırma oranlarının belirgin azaldığını bildirmişlerdir [81].

Sentetik mamografi ile ilgili yapılan prospektif çalışmalara bakıldığında, sentetik mamografinin dijital mamografi ile kombinasyonunda umut verici sonuçlar alınmıştır [8, 11, 16]. Skaane ve ark. SM ve DMT ile DM ve DMT kanser saptama oranlarını karşılaştırdıkları geniş olgu grubu (12.621 hasta) olan çalışmada, sentetik mamografinin güncellenmiş yazılımı ile yaptıkları karşılaştırmada SM+DMT ile DM+DMT hasta grubunda kanser saptama oranlarını benzer, yanlış-pozitiflik oranını ise daha düşük bulmuşlardır [8].

Çok sayıda merkezin katıldığı TOMMY çalışmasında, meme kanseri olan olgularda DM, DM+DMT, SM+DMT gruplarının duyarlılık ve özgüllüğü değerlendirilmiştir. Çalışmada SM+DMT ve DM+DMT performansları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [11]. Populasyon bazlı prospektif olarak gerçekleştirilen STORM-2 çalışmasına göre, SM+DMT ve DM+DMT gruplarında DM ile karşılaştırıldığında kanser saptama oranları artmıştır; bu iki grup arasında kanser saptama açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmadaki bir diğer önemli bulgu, bu iki grupta, tek başına DM ile karşılaştırıldığında yalancı-pozitiflik oranları belirgin artış göstermiştir [16]. Zuckerman ve ark. yaptığı popülasyon bazlı prospektif çalışmada, SM+DMT grubunda DM+DMT ile karşılaştırıldığında kanser saptama oranında belirgin farklılık saptamamakla beraber, SM+DMT grubunda geri çağırma oranında belirgin düşüş kaydetmiştir [14]. Aujero ve ark. 78.810 hastada SM+DMT, DM ve DM+DMT grubunu

karşılaştırdıkları prospektif çalışmada kanser saptama oranında farklılık olmaksızın, SM + DMT grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında geri çağırma oranlarında belirgin azalma tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışmada bir diğer önemli bulgu, SM+DMT grubunun DM+DMT ile karşılaştırıldığında invaziv kanserleri daha yüksek oranda saptadığı kanıtlanmıştır [15]. Son olarak Caumo ve ark. yaptıkları popülasyon bazlı yaptıkları çalışmada (16.666 olgu) SM+ DMT ile DM grubunu karşılaştırdıklarında, sentetik mamografinin eklendiği grupta kanser saptama oranında anlamlı artış bulmuşlardır [13].

2.3.3.1.6. Meme dansitesi

Meme parankim dansitesi, meme kanseri riskini arttıran bağımsız bir risk faktörü sayılmaktadır [82]. Meme kanseri taramasında görüntüleme protokolü, meme dansitesine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Sentetik mamografide çok dens ve yağdan zengin meme parankimi (tip A ve D) karşılaştırıldığında, DM'ye benzer şekilde kalitatif açıdan belirgin farklılık göstermemektedir. Ayrıca dens parankim, ligaman ve vasküler yapıların neden olduğu psödokalsifikasyon artefaktı dens meme paterninde belirginleşmektedir [83]. Sentetik mamografi ile DM'yi karşılaştıran çalışmalarda, parankim dansitesinin değerlendirilmesinde okuyucular arasındaki küçük farklar dışında benzer sonuçlar alınmıştır [84, 85] Diğer yanda bazı çalışmalarda, SM+DMT grubunun DM ile karşılaştırıldığında, parankim dansitesini daha düşük gösterme eğiliminde olduğu gösterilmiştir [14, 15, 86].

2.3.3.1.7. Lezyon boyutu

Görüntülemede saptanmış lezyonun gerçek boyutu, özellikle cerrahi tedavi gerektiren malign lezyonların tedavisinde önemli bir yer kaplamaktadır. Sınırlı

hasta sayısı ile retrospektif olarak gerçekleştirilen iki çalışmada, DMT'nin diğer görüntüleme yöntemlerine ve DM'ye kıyasla lezyonları, gerçek boyutuna daha yakın bir doğrulukta değerlendirebildiğini göstermiştir [87, 88]. Mariscotti ve ark. çalışmasında, SM ile DM arasında asimetrik dansite, yapısal distorsiyon, mikrokalsifikasyon ve kitle boyutlarını karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, % 80 olguda lezyon boyutları benzerken, % 8 olguda SM'de lezyon boyutları daha küçük ölçülmüştür. Buna karşılık yakın zamanda yayınlanan başka bir çalışmada, kitle boyutları sentetik mamografide DM ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha küçük ölçülmüştür [89].

2.3.3.1.8. Lezyon görünürlüğü

Sentetik mamografi, distorsiyon ve kitle sınırlarını öne çıkaran rekonstrüksiyon algoritması sayesinde, mamografide saptanan yapısal distorsiyon, kitle ve asimetrileri dijital mamografiye oranla daha net gösterebilmektedir. Malign lezyonlarda açısal sınır ve spiküle kontur özellikleri de sentetik mamografide normal parankimden daha çarpıcı görülmektedir [83]. Sentetik mamografinin bu konudaki avantajı, şüpheli durumlarda elde olunan 3 boyutlu tomosentez kesitleri ile doğrulamanın yapılabilir olmasıdır.

Mikrokalsifikasyonların görünürlüğü sayı ve dansitesine bağlı değişebilmektedir [90]. Dijital meme tomosentezde, piksel boyutunun artması ve x ışını tüpünün hareketi ile oluşan bulanık görüntü, uzaysal çözünürlüğün ve dolayısıyla lezyon görünürlülüğünün azalmasına neden olmaktadır [80]. Bazı çalışmalarda malign mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde DMT'nin duyarlılığı, DM ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur [17, 91]. DMT teknolojisinin geliştirilmesiyle, yapılan araştırmalarda mikrokalsifikasyon

değerlendirmesinde DM'ye eş ve daha iyi performans gösterdiği kanıtlanmıştır [92-94] TOMMY çalışmasında, DMT + DM kombinasyonunda, tek başına DM ile karşılaştırıldığında benzer duyarlılık değerleri bulunmuştur [11] DMT'de kesit kalınlığının 10 mm'ye çıkarıldığında, mikrokalsifikasyon gruplarının ince kesitlere göre daha iyi değerlendirildiğini savunan çalışmalar mevcuttur [93, 95] DMT'nin yapısal distorsiyon ve kitle bulgusunu, mikrokalsifikasyona oranla daha başarılı saptayabildiği bildirilmiştir [11, 17, 18, 96].

Sentetik mamografide mikrokalsifikasyon görünürlüğü halen tartışılmakta olan bir konu olup, bu konuda sınırlı çalışma yer almaktadır. Hwang ve ark. [90] sentetik mamografide görüntü kalitesinin daha iyi olduğu halde, çoğu olguda mikrokalsifikasyonların dijital mamografiden daha belirgin olduğunu saptamıştır. Buna karşılık Mariscotti ve ark. mikrokalsifikasyonların görünürlüğünü dijital mamografiye oranla daha iyi olarak bildirmişlerdir [19].

Bazı durumlarda normal anatomik yapılar da benzer görünümlere neden olabileceği için, magnifikasyon ve spot kompresyon gibi ek mamografik görüntüleme, gereklilik halinde US veya MR ile korelasyon ve biyopsi düşünülmelidir. Özellikle mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde, gerekli durumlarda magnifikasyon görüntüleme halen önerilmektedir [97].

2.3.3.1.9. Artefaktlar

Sentetik mamografi geliştirilirken, teknik olarak memede mevcut kitle, yapısal distorsiyon ve kalsifikasyonların görünürlüğünde artış sağlaması şeklinde tasarlanmıştır [98]. Sentetik mamografideki görüntü işleme algoritması, yüksek kontrastlı bu alanları belirginleştirerek, normal yapılar içerisinde görünürlüğünü

arttırmaktadır [99]. Bu özellik bazen dens parankim, ligaman ve vasküler yapıların da neden olabileceği, kalsifikasyonu taklit edebilecek "psödokalsifikasyon" artefaktına yol açmaktadır [100]. Bunun dışında dijital meme tomosentez ve sentetik mamografide çeşitli görüntü artefaktları mikrokalsifikasyon görünürlüğünü zorlaştırabilmektedir. Bunlar arasında, özellikle büyük boyutta kalsifikasyonların neden olduğu gölgelenme " shadow " artefaktı, metalik biyopsi-işaretleme materyallerinin neden olduğu "slinky " artefaktı ve tomosentez görüntülemesi sırasında oluşan hareket artefaktları yer almaktadır [79, 83, 95, 101, 102]. Kompresyon sırasında memenin doğal şekli nedeniyle olduğu düşünülen, perifer kesiminde subkutan dokuda net olmayan, bulanık görüntü olmaktadır. Bu artefakt parlak bant artefaktı olarak da isimlendirilmektedir. Dens veya kompresyon sırasında kalın tip memelerde, sentetik mamografi rekonstrukte edilirken, cilt hattında rezolüsyon kaybı oluşmakta ve buna bağlı cilt sınırı keskin bir hat şeklinde değerlendirilememektedir. Son olarak, sentetik mamografide bazı olgularda aksiller bölge değerlendirmesi, bu düzeyde yer alan pektoral kas, glandüler doku gibi yüksek kontrastlı dokuların rekonstrüksiyon sırasında öne çıkarılmasıyla DM'ye kıyasla optimal olmamaktadır [99].

#### 2.3.3.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi ses dalgaları oluşturan ve ses dalgalarının dokudan geçerken, transduserler aracılığıyla görüntü oluşturması prensibine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Meme görüntülemesinde en az 10 MHz'lik yüksek çözünürlüklü lineer prob kullanılmaktadır [103]. Günümüzde ultrasonografi, kanser taramasında dens meme paterni olan olgularda mamografinin yanında

tamamlayıcı görüntüleme yöntemi olarak, mamografide saptanmış lezyonların ayrıntılı değerlendirilmesinde, girişimsel işlemlerde rehberlik amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca 30 yaş altı kadınlarda, gebelik ve laktasyon döneminde ilk inceleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bunun dışında aksiller lenfadenopati, abse değerlendirilmesinde, lezyonların solid-kist ayrımında sık kullanılmaktadır. Ultrasonun en önemli sınırlamalarından biri mikrokalsifikasyonlardır, ancak ultrasonun mikrokalsifikasyonlara yönelik girişimsel işlemlerde kullanılabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır [104, 105].

2.3.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) manyetik bir alanda elektromanyetik radyo dalgalarının incelenecek vücut alanına gönderilmesi, geri dönen sinyallerin toplanması ve bilgisayar ortamında işlenmesi ile görüntü elde edilmesi prensibine dayanan bir görüntüleme yöntemidir. MR görüntüleme, yüksek yumuşak doku kontrastı, multiplanar görüntü avantajı, iyonizan radyasyon içermemesi, dinamik inceleme olanağı nedeniyle meme görüntülemesinde konvansiyonel yöntemlere (MG ve USG) tamamlayıcı olarak uygulanabilen tanı koydurucu ve problem çözücü bir yöntem konumundadır. MR görüntülemede konvansiyonel sekanslar meme lezyonlarının morfolojik değerlendirilmesini sağlarken, kontrastlı dinamik sekanslar lezyon vaskülerizasyonunu göstermektedir. İntravenöz olarak kullanılan kontrast madde (Gadolinyum) malign lezyonlarda, anjiogeneze bağlı doku dışına hızlı bir şekilde ekstravazasyon göstermektedir, bu da MR görüntülerine hızlı kontrast tutulumu şeklinde yansımaktadır [106, 107].

Meme MR görüntülemenin kullanılabileceği klinik endikasyonlar şunlardır [108-110];

- Konvansiyonel (Mamografi ve US) incelemeler ile kesin tanısı konulamayan olgularda problem çözücü modalite olarak
- Preoperatif lokal evreleme
- Primeri bilinmeyen tümörün araştırılması
- Neoadjuvan kemoterapi sonrası değerlendirme
- Meme koruyucu cerrahi sonrası lokal rekürrens araştırılması
- Yüksek riskli ( > % 20-25 ) olgularda tarama
- İmplantlı memenin değerlendirilmesi

MR incelemenin sınırlamaları arasında, pahalı olması, yaygın olarak yapılamaması, değerlendirebilecek yeterli uzmanın olmaması ve yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olması ve mikrokalsifikasyonları değerlendirmede yetersizliği bulunmaktadır. Mikrokalsifikasyonların MR'da değerlendirilmesi üzerine son zamanlarda yapılan bir meta-analizde, BI-RADS 3 ve 5 mikrokalsifikasyonlarda anlamlı sonuçlar alınmamakla birlikte, BI-RADS 4 kalsifikasyonların değerlendirilmesinde yararlı olabileceği saptanmıştır [111].

### 2.2.4. Mikrokalsifikasyonlar

Mamografide kalsifikasyonlar, boyutlarına göre makrokalsifikasyon ve mikrokalsifikasyon olmak üzere ikiye ayrılır. Makrokalsifikasyonlar; sıklıkla benign meme hastalıklarında görülen, tek bir kalsifikasyon kısa çapının 0,8 mm'den büyük olduğu kalsifikasyonlardır. Mikrokalsifikasyonlar; kısa çapı 0,8 mm'den küçük olan kalsifikasyonlar olup, memede benign hastalıkları

gösterebileceği gibi invaziv ve in situ karsinomların erken bulgusu olabilmektedir. Özellikle in situ karsinomlarda en sık bulgu mikrokalsifikasyonlardır [112-114]. Mamografi meme kalsifikasyonlarının tanısında en güvenilir görüntüleme yöntemidir. Mamografide saptanmış meme kanserlerinin yaklaşık % 29'u kalsifikasyon ile bulgu vermektedir [4]. Bazı çalışmalarda mamografide kalsifikasyon ile bulgu veren invaziv tümörlerin, nonkalsifiye tümörlere göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [115, 116].

Mikrokalsifikasyonlar, kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfatın duktal sistem içerisinde, stroma dokusu ve bazen de vasküler sistemi içerisinde birikmesi ile oluşmaktadır. Kalsiyum oksalat apokrin hücreler tarafından üretilmektedir, kalsiyum fosfat kalsiyum hidroksiapatitin bir formudur. Kalsiyum fostat, kalsiyum okzalata göre malign meme lezyonlarıyla daha çok ilişkilendirilmektedir. Kalsiyum birikiminin mekanizması net olarak açıklanamamakla birlikte, hücresel düzeyde gerçekleşen süreçlere bağlı olduğu düşünülmektedir [117-119]. Radyografik olarak ilk mikrokalsifikasyon tanımlaması Salomon'un 1913 yılında yaptığı çalışmasında tanımlanmıştır [46].

Mikrokalsifikasyonlar meme kitlelerine eşlik edebileceği gibi, izole bulgu olarak da görülebilmektedir. Kalsifikasyonla ilişkili olabilecek meme lezyonları şunlardır [120]:

1. *Benign proliferatif değişiklikler*
    a. Fibroadenom
    b. Fibrokistik değişiklikler
    c. Sklerozan adenozis

d. Kolumnar hücre hiperplazisi

2. *Atipik/Belirsiz lezyonlar*

   *a.* Atipik duktal hiperplazi

   *b.* İn situ lobüler neoplazi

   *c.* Papillom

   *d.* Radyal skar

   *e.* Müsinöz lezyonlar

3. *Non-invaziv kanserler*

   a. Duktal karsinoma in situ (DKİS)

   b. Pleomorfik lobüler karsinoma in situ

4. *İnvaziv kanserler*

   a. İnvaziv duktal karsinoma

   b. İnvaziv lobüler karsinoma

   c. Papiller, tübüler ve müsinöz karsinomun özel tipleri

Radyolog mamografide mikrokalsifikasyon değerlendirmesini dikkatli ve sistematik bir şekilde yapmalıdır. Öncelikli olarak, pencere ayarı optimize edilerek standart projeksiyonlar incelenmelidir. Değerlendirme sırasında tanı oranını arttırmak ve okuma sürecini hızlandırmak için, CAD ( Bilgisayar destekli tanı) sistemi kullanılabilmektedir. Şüpheli alanın daha ayrıntılı incelenebilmesi için, dijital zumlama ve magnifikasyon grafileri elde edilmektedir. Ultrason ve MR görüntüleme gerektiğinde sorun çözücü yöntem olarak tanıyı kolaylaştırmaktadır. Dijital meme tomosentez, kontrastlı dijital mamografi ve dijital meme tomosentez, umut vaat edici seçenekler arasındadır [121-123].

Malign mikrokalsifikasyonlar genellikle 1 cc'lik bir alanda ikiden fazla sayıda, 1 mm'den küçük boyutta, farklı boyut ve şekillerde (pleomorfizm), duktal yerleşimli izlenmektedir [124].

2013 yılında revize edilen güncel BI-RADS ( Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflamasına göre, mamografide saptanan mikrokalsifikasyonlar tipik benign ve şüpheli olarak iki gruba ayrılmaktadır (Resim 1) [125].

Tipik benign kalsifikasyonlar

- Cilt kalsifikasyonları: Tek veya grup halinde bulunabilen, merkezinde radyolüsen alan bulundurabilen, iyi sınırlı, küçük boyutlu kalsifikasyonlardır.
- Vasküler kalsifikasyonlar. Memenin arterlerinde ateroskleroza bağlı oluşan kalsifikasyonlardır. Tübüler traseye uyan, bazen tren rayı şeklinde görülebilen, birbirine paralel seyir gösteren çizgilerden oluşur.
- Kaba veya patlamış mısır şeklindeki kalsifikasyonlar: Genellikle büyük boyutlarda görülmekte olup, fibroadenom ile sıklıkla birliktelik gösterirler.
- Kalın çubuk şeklindeki kalsifikasyonlar: Plazma hücreli mastit veya sekretuar hastalık sonucu oluşabilirler.
- Yuvarlak kalsifikasyonlar: Küçük boyutlarda ( 0.5- 1 mm), düzgün sınırlı, uniform şekilli kalsifikasyonlardır. Sıklıkla her iki memede

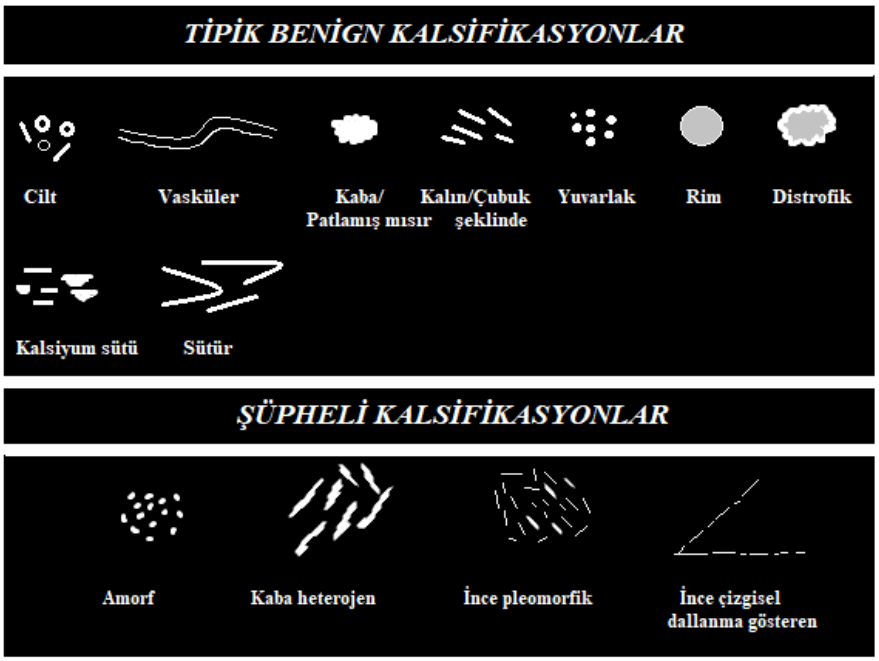
diffüz dağılımda izlenirler. Fibrokistik değişiklikler ile birliktelik gösterirler.

- Rim (çevresel) kalsifikasyonlar: Yağ nekrozu ve yağ kistinde görülen, radyolüsen merkeze sahip olan, yumurta kabuğu şeklinde düzgün, ince ve kıvrımlı kalsifikasyonlardır.
- Distrofik kalsifikasyonlar: Düzgün sınırlı, irregüler şekilli kalsifikasyonlardır. Fibroadenom, yağ nekrozu ve fibrozis alanlarında oluşur.
- Kalsiyum sütü kalsifikasyonları: Lobül içerisindeki kistik genişlemelerde görülen kalsifikasyonlardır. Bu kalsifikasyonlar CC grafide yuvarlak ve silik görünümlü iken, MLO grafide seviyelenme göstererek, yatay yerleşimdedirler.
- Sütür kalsifikasyonları: Geçirilmiş cerrahi/girişimsel işlemlere bağlı izlenir.

Şüpheli kalsifikasyonlar

- Amorf (şekilsiz) kalsifikasyonlar: Boyutları 0,1 mm'den küçük, belirsiz sınırlı kalsifikasyonlardır. DKİS, atipik duktal hiperplazi, epitelyal hiperplazi, papillomatozis veya sklerozan adenoziste görülebilir.
- Kaba heterojen kalsifikasyonlar: Genellikle 0.5 mm'den büyük boyutta, kaba granüler paternde, irregüler şekilli kalsifikasyonlardır. Birleşme eğilimi gösterebilirler, ancak distrofik kalsifikasyonlara göre daha küçük boyuttadırlar.

- İnce pleomorfik kalsifikasyonlar: Genellikle 0.5 mm'den küçük boyutta, ince granüler paternde, pleomorfizmin sıklıkla izlendiği kalsifikasyonlardır.
- İnce çizgisel veya çizgisel dallanma gösteren kalsifikasyonlar: Genellikle 0,5 mm'den küçük boyutta, düzensiz, lineer şekilli bazen dallanma gösteren mikrokalsifikasyonlardır. Malignite ile sıklıkla birliktelik gösterirler. Duktal trasede izlenirler.




**Şekil 2.** Mikrokalsifikasyonların morfolojisi

(Horvat ve ark. "Calcifications at Digital Breast Tomosyhnthesis: Imaging Features and Biopsy Techniques" isimli çalışmasından uyarlanmıştır[126])

BI-RADS sınıflamasına göre mikrokalsifikasyonların dağılımı 5 grupta toplanmıştır [125].

- Yaygın: Memenin tüm kadranlarında izlenen kalsifikasyonlardır.

- Bölgesel: 2 cc'den fazla bir alanda bulunan ve duktal dağılıma uymayan kalsifikasyonlardır.
- Gruplaşmış: 1 cc'lik bir alanda 5 ve üzeri mikrokalsifikasyon bulunmasıdır.
- Çizgisel (lineer) : Duktal dağılıma uya mikrokalsifikasyonlardır. Malignite ile sıklıkla birliktelik gösterir.
- Segmental: Tüm bir segment/lob içerisindeki duktal dağılıma uyan mikrokalsifikasyonlardır. Malignite ile sıklıkla birliktelik gösterir.

BI-RADS sınıflamasına göre mikrokalsifikasyonlara eşlik eden bulgular [125];

- Deri retraksiyonu
- Meme başı retraksiyonu
- Deri kalınlaşması
- Trabeküler kalınlaşma
- Deri lezyonu
- Aksiller lenfadenopati
- Yapısal distorsiyondur.

BI-RADS sınıflamasına göre lezyon lokalizasyonu;

- Lateralizasyon
- Saat yönü ve kadran
- Derinlik
- Meme başına uzaklık olarak belirtilmektedir.

BI-RADS sınıflamasına göre değerlendirme kategorileri [125]:

BIRADS 0: Tamamlanmamış inceleme. Ek görüntüleme ya da varsa eski incelemeleri ile karşılaştırma gerekmektedir.

BIRADS 1: Normal mamografi. Bu grupta yıllık mamografi takibi önerilmektedir.

BIRADS 2: Benign bulgular. Cilt kalsifikasyonları, vasküler kalsifikasyonlar, distrofik kalsifikasyonlar gibi tipik benign kategorisindeki kalsifikasyonlar bu grupta yer almaktadır. Bu grupta yıllık mamografi takibi önerilmektedir.

BIRADS 3: Yüksek olasılıkla benign bulgular. Bu grupta bulunan lezyonların malignite olasılığı % 2'den düşüktür [125]. Yapılan bazı çalışmalarda, eğer daha önce yapılmış mamografi mevcut değilse, yuvarlak mikrokalsifikasyonların bu gruba alınabileceği saptanmıştır [127-129] Bazı çalışmalarda "yüksek olasılıkla benign" olarak gruplandırılan kalsifikasyonlarda %2'den fazla malignite oranları bulunmuş olup, diğer risk faktörleri ve atipik morfoloji varlığında biyopsi önerilmektedir [129, 130] Vasküler ve yağ nekrozu kalsifikasyonları oluşumunun erken döneminde ve teknik nedenlere bağlı optimal karşılaştırmalı değerlendirme yapılamayan lezyonlar bu gruba girebilmektedir [131]. DM veya DMT'de yeni saptanan yüksek olasılıkla benign grubundaki mikrokalsifikasyonlar 6,12 ve 24.ayda magnifikasyon grafileri ile kontrol edilmeli, 24. Ay sonunda stabil ise BI-RADS 2 olarak kategorilendirilmelidir. Mikrokalsifikasyonlarda takip görüntülemelerde sayı artışı ya da şüpheli

morfolojik gelişmesi halinde BI-RADS 4 olarak gruplandırılmalı ve biyopsiye yönlendirilmelidir [127, 131].

BIRADS 4: Şüpheli bulgular. Bu grupta malignite için karakteristik bulgular mevcut olmamakla birlikte, malignite olasılığının % 35'e kadar artışı söz konusudur.

BIRADS 4A: Hafif derecede şüpheli bulgular. Bu grupta malignite olasılığı %2-10 arasındadır.

BIRADS 4B: Orta derecede şüpheli bulgular. Son yapılan çalışmalara göre, amorf, kaba heterojen ve ince pleomorfik kalsifikasyonlar bu gruba dahil edilmektedir [132]. Bu grupta malignite olasılığı %10-50 arasındadır.

BIRADS 4C: İleri derecede şüpheli bulgular. İnce çizgisel veya çizgisel dallanma gösteren kalsifikasyonlar bu gruba dahil edilmektedir [132]. Bu grupta malignite olasılığı %50-95 arasındadır.

BIRADS 5: Yüksek olasılıkla malign bulgular. Bu grupta malignite olasılığı % 95'in üzerindedir. Biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir.

BIRADS 6: Biyopsi ile kanıtlanmış bilinen malign bulgular

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. Hasta Seçimi

Gazi Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Mamografi Ünitesi'nde 2018 ile 2019 yıllarında, tanı veya tarama amaçlı dijital mamografi, dijital meme tomosentez ve sentetik mamografi ile görüntülenen ve görüntülemesinde mikrokalsifikasyon odağı saptanan 171 hasta kaydına ulaşılarak, bu kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan, patoloji sonuçları elde olunmayan ve en az 1 yıllık takip incelemesi bulunmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kayıtlar retrospektif olarak incelendikten sonra, kesin tanı almış 28 malign, 48 benign olmak üzere toplam 76 olgu çalışmaya dahil edildi. Kesin tanı kriteri en az 1 yıllık radyolojik izlem ya da histopatolojik tanı olarak belirlendi.

Çalışma Gazi Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra gerçekleştirilmiş olup, çalışma tasarımının retrospektif inceleme şeklinde olması nedeniyle hastalardan ayrıca bilgilendirilmiş onam alınmamıştır. Tüm hastalar mamografi çekimi öncesi tetkik hakkında sözel olarak bilgilendirilmiştir.

## 3.2. Dijital Mamografi ve Dijital Meme Tomosentez Tekniği

Tüm hastaların dijital mamografi ve dijital meme tomosentez görüntüleri bölümümüzde bulunan dijital mamografi (Selenia Dimensions, Hologic, Danbury, CT) kullanılarak elde olunmuştur. Dijital mamografi kranio-kaudal ve medio-lateral projeksiyonlarda, dijital meme tomosentez görüntüleri ise mikrokalsifikasyonların en iyi değerlendirilebildiği pozisyona bağlı olarak kraniokaudal ya da medio-lateral projeksiyonlarda tek meme kompresyonu

sırasında elde olunmuştur. Sentetik mamografi görüntüleri cihaz yazılımı aracılığıyla (C-View for Hologic; version 1.7.4.1) tomosentez görüntülerinin rekonstrüksiyonundan elde olunmuştur. Elde edilen görüntüler iş istasyonunda (SecurView DX Workstation, Hologic) değerlendirilmiştir.

### 3.3.Radyolojik değerlendirme

Bu çalışmada dijital mamografi ve dijital meme tomosentez olmak üzere her biri 76 mamografiden oluşan iki ayrı çalışma grubu oluşturulmuştur. Mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesindeki altın standart, patoloji ve 1 yıllık takip sonuçları olarak kabul edildi. Olgu değerlendirmesi, olguların klinik bilgisine sahip olmayan, meme radyolojisi alanında 14 (R1), 7 (R2) ve 1 (R3) yıllık tecrübesi olan, 3 radyolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Her radyolog, her grubu 1 ay arayla birbirlerinden bağımsız olarak ayrı oturumlarda değerlendirmiştir. İlk oturumda dijital mamografi görüntüleri, 1 ay sonra yapılan ikinci oturumda sentetik mamografi görüntüleri değerlendirmeye alınmıştır. Sentetik mamografi görüntüleri değerlendirilirken, radyolog gereklilik duyarsa DMT görüntülerini de değerlendirmiştir. Değerlendirme grubunda yer almayan bir çalışmacı olguları rastgele bir dağılımla değerlendirmeye sunmuş, saptanan verileri kaydetmiştir. Radyologların birbirlerinin değerlendirmelerine ve ikinci oturumda da ilk oturumdaki kendi değerlendirmelerine kör olması sağlanmıştır. Olgularda mikrokalsifikasyon dışı bulgular değerlendirmeye alınmamıştır. Mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesi Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen BI-RADS sınıflama sistemi kullanılarak yapılmıştır. Her radyolog değerlendirdiği mikrokalsifikasyonları, “benign” (BIRADS 2), ” yüksek olasılıkla

benign" (BI-RADS 3), "hafif derecede şüpheli" (BI-RADS 4A),"orta derecede şüpheli" (BI-RADS 4B),"yüksek derecede şüpheli" (BIRADS 4C) ve "yüksek olasılıkla malign" (BI-RADS 5) olarak sınıflandırmıştır. Ayrıca her radyolog ikinci oturumda BI-RADS değerlendirmesinden sonra DM ve SM görüntülerini karşılaştırarak, mikrokalsifikasyonlar için görünürlük skoru vermiştir. Bu skorlamada mikrokalsifikasyon görünürlüğü için, 1; dijital mamografide daha iyi görünürlük (DM>SM), 2; dijital mamografi ve sentetik mamografide eş görünürlük (DM=SM), ve 3; sentetik mamografide daha iyi görünürlük (SM>DM) olarak düzenlenmiştir.

Değerlendirme sonucu elde edilen veriler, altın standart olarak kabul edilen kesin histopatolojik tanı veya 1 yıllık takip sonuçları ile karşılaştırıldı. 1 yıllık mamografi takibinde morfoloji, dağılım, dansite ve sayı olarak stabil kalsifikasyonlar benign kabul edildi.

Olgulardaki mikrokalsifikasyon kümelerinin, boyut, morfoloji ve dağılımı, meme parankim dansitesi, mikrokalsifikasyon boyutları çalışmada yer alan 14 yıllık deneyimli çalışmacı (R1) tarafından değerlendirme oturumundan sonra kaydedilmiştir.

### 3.4.İstatistiksel analiz

Olgulardaki mikrokalsifikasyonların BI-RADS kategorizasyonu ve mikrokalsifikasyon görünürlüğündeki radyologlar arası uyum, sınıf içi korelasyon katsayısı (Intraclass Correlation Coefficient-ICC) ile analiz edildi. BI-RADS 2 ve 3 toplamı ile "negatif", BIRADS 4 ve 5 toplamı ile "pozitif" olmak üzere 2 ayrı grup oluşturuldu. SM ve DM tanısal etkinlikleri, radyologların verdiği BI-RADS

kategorisi ile bu gruplar üzerinden ROC analizi ile karşılaştırıldı. ROC analiz eğrisinden, duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite) hesaplandı.

İstatistiksel analiz IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı ve p düzeyi 0,05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

# 4.BULGULAR

Çalışmamıza dahil olan 76 olgunun yaşları 28-68 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 48.47 ± 7.6 olarak bulunmuştur. Mamografide meme parankim dansitelerine bakıldığında, 18 olgu (%23.6) saçılmış fibroglandüler alanlar içeren (tip B), 47 olgu (%61.8) heterojen dens (tip C) ve 11 olgu (%14.4) çok dens (tip D) paterndeydi. Mikrokalsifikasyonların boyutları 2 ile 140 mm arasında değişmekte olup, ortalama boyut 28.43 mm ± 30.19 olarak bulunmuştur.

Mikrokalsifikasyonlar, morfoloji özellikleri açısından değerlendirildiğinde; % 11.8 (n=9) ince çizgisel, % 21 ince pleomorfik (n=16), % 6.5 kaba heterojen (n=5), % 14.4 (n=11) amorf, % 43.4 (n=33) yuvarlak, %1.3 (n=1) rim ve %1.3 (n=1) distrofik özelliktedir. Mikrokalsifikasyonlar dağılım özellikleri açısından değerlendirildiğinde; %9.2 çizgisel (n=7), %9.2 segmental (n=7), %60.5 grup (n=46), %5.2 bölgesel (n=4), %15.7 yaygın dağılım (n=12) göstermektedir. Benign, malign ve tüm olgularda mikrokalsifikasyonların morfoloji ve dağılım özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Mikrokalsifikasyon olgularının morfoloji ve dağılım özellikleri

| | *Benign (%)* | *Malign (%)* | *Tüm olgular(%)* |
|---|---|---|---|
| *Morfoloji* | | | |
| İnce çizgisel | 1 (% 1.3) | 8 (% 10.5) | 9 (% 11.8) |
| İnce pleomorfik | 6 (% 7.8) | 10 (% 13.1) | 16 (% 21) |
| Kaba heterojen | 0 | 5 (% 6.5) | 5 (% 6.5) |
| Amorf | 9 (% 11.8) | 2 (% 2.6) | 11 (% 14.4) |
| Yuvarlak | 31 (% 40.7) | 2 (% 2.6) | 33 (% 43.4) |
| Distrofik | 1 (% 1.3) | 0 | 1 (% 1.3) |
| Rim | 1 (% 1.3) | 0 | 1 (% 1.3) |
| *Dağılım* | | | |
| Çizgisel | 0 | 7 (% 9.2) | 7 (% 9.2) |
| Segmental | 0 | 7 (% 9.2) | 7 (% 9.2) |
| Grup | 23 (% 30.2) | 13 (% 28.2) | 46 (%60.5) |
| Bölgesel | 4 (% 5.2) | 0 | 4 (% 5.2) |
| Yaygın | 12 (% 15.7) | 0 | 12 (% 15.7) |

Mikrokalsifikasyonlar histopatolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde olguların % 35'i malign, %65'i ise benign olarak kesin tanı almıştır. Olguların % 27.6'sı (n=21) tomosentez eşliğinde tel ile işaretleme, % 59.2'si (n=16) US eşliğinde kor iğne biyopsi, % 3.9'u (n=3) vakum destekli biyopsi ile histopatolojik tanı almıştır. Olguların yaklaşık % 47.3'ü 1 yıllık takipte stabil kalmış olup, benign kabul edilmiştir. Olguların detaylı histopatolojik bilgileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2**. Mikrokalsifikasyon olgularının kesin histopatolojik tanıları

| *Kesin tanı* | *Histopatolojik Tanı* | *Olgu sayısı (%)* |
|---|---|---|
| *Malign* | İnvaziv Duktal Karsinom | 16 (% 21) |
| | Duktal Karsinoma İn Situ | 11 (% 14.4) |
| *Benign* | Sklerozan Adenozis | 5 (% 6.5) |
| | Duktal Hiperplazi | 5 (% 6.5) |
| | Fibrokistik Hastalık | 2 (%2.6) |
| | İntraduktal Papillomatozis | 1 (%1.3) |
| | Takip ile benign | 36 (%47.3) |

Radyologların değerlendirme sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur. Mikrokalsifikasyonların BI-RADS kategorizasyonu üzerinden radyologlar arası uyum değerleri DM grubunda 0.93 (95% CI:0.90-0.95), SM grubunda 0.94 (95% CI:0.91-0.96) olarak bulunmuş olup, ICC skorlama sistemine göre "çok iyi derece uyum" olarak sınıflandırılmıştır. Mikrokalsifikasyon görünürlük skorlaması üzerinden radyologlar arası uyum değeri 0.52 (95% CI:0.30-0.68) olarak bulunmuş olup, ICC skorlama sistemine göre "orta derece uyum" olarak sınıflandırılmıştır. Mikrokalsifikasyonların görünürlük açısından skorlamasında tüm radyologların değerlendirmesinde % 12 oranında DM daha iyi (skor 1), % 34 oranında SM ve DM eşit (skor 2), % 54 oranında ise SM daha iyi olarak (skor 3) bulunmuştur (Tablo 4).

**Tablo 3.** Radyologların DM ve SM'de BI-RADS değerlendirmeleri

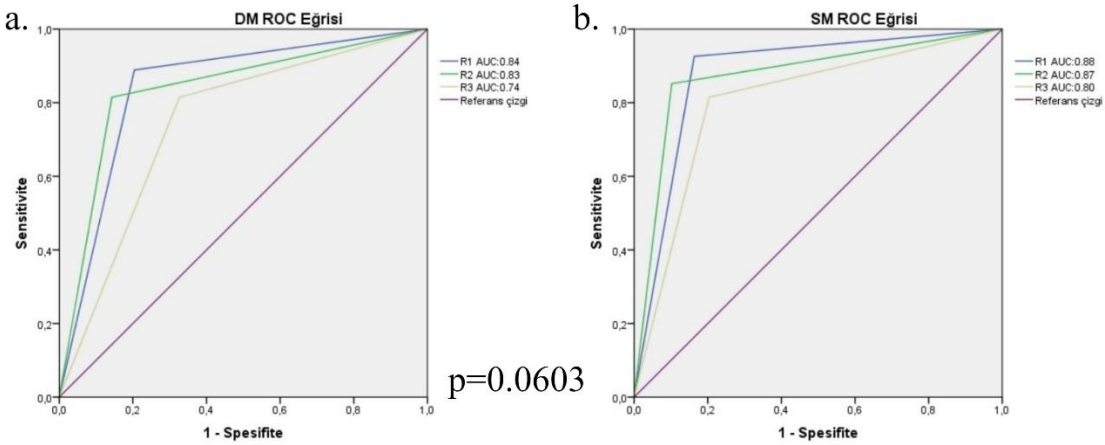
| | **DM** | | | **SM** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | *R1(%)* | *R2(%)* | *R3(%)* | *R1(%)* | *R2(%)* | *R3(%)* |
| *BI-RADS* | | | | | | |
| *2* | 20 (26.3) | 24 (31.6) | 23 (30.3) | 22 (28.9) | 23 (30,3) | 29 (38.2) |
| *3* | 22 (28.9) | 23 (30.3) | 15 (19.7) | 21 (27.6) | 25 (32,9) | 15 (19.7) |
| *4A* | 10 (13.2) | 12 (15.8) | 10 (13.2) | 8 (10.5) | 9 (11,8) | 3 (3.9) |
| *4B* | 7 (9.2) | 5 (6.6) | 15 (19.7) | 8 (10.5) | 7 (9,2) | 17 (22.4) |
| *4C* | 5 (6.6) | 4 (5.3) | 4 (5.3) | 5 (6.6) | 9 (11,8) | 8 (10.5) |
| *5* | 12 (15.8) | 8 (10.5) | 9 (11.8) | 12 (15.8) | 3 (3,9) | 4 (5.3) |

**Tablo 4.** Radyologların DM ve SM'de görünürlük değerlendirmeleri

| | *Median*[*] | *Ortalama* | *DM>SM(%)* | *DM=SM(%)* | *SM>DM(%)* |
|---|---|---|---|---|---|
| *R1* | 3 (2-3) | 2.58 | 7 (%9.2) | 18(%23.7) | 51(%67.1) |
| *R2* | 2 (2-3) | 2.22 | 11 (%14.5) | 37(%48.7) | 28(%36.8) |
| *R3* | 3 (2-3) | 2.45 | 10 (%13.2) | 22(%28.9) | 44(%57.9) |
| *Tümü* | 3 (2-3) | 2.38 | 28 (%12) | 77 (%34) | 123(%54) |

*: Ortanca değer ( Çeyrekler arası aralık) p>0.001

Radyologların tüm olgularda dijital mamografideki BI-RADS kategorileri için yapılan ROC analizinde, AUC değerleri R1, R2 ve R3 için sırasıyla 0.84, 0.83 ve 0.74, ortalama AUC değeri 0.80 ( 95% CI: 0.75-0.85) olarak elde edilmiştir. Sentetik mamografide ise R1, R2 ve R3 için sırasıyla 0.88, 0.87 ve 0.80, ortalama AUC değeri 0.85 (95% CI:0.80-0.89) olarak elde edilmiştir. DM ve SM grubu arasında AUC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.(p=0,0603) (Şekil 3)




**Şekil 3.** Sentetik mamografi ve dijital mamografide tüm olgularda malign kalsifikasyonların saptanmasına yönelik ROC analizi eğrileri.

(a) Radyologların dijital mamografide ortalama AUC değeri 0.80 ( 95% CI: 0.75-0.85) ve (b) sentetik mamografideki ortalama AUC değeri 0.85 (95% CI:0.80-0.89) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0.603).

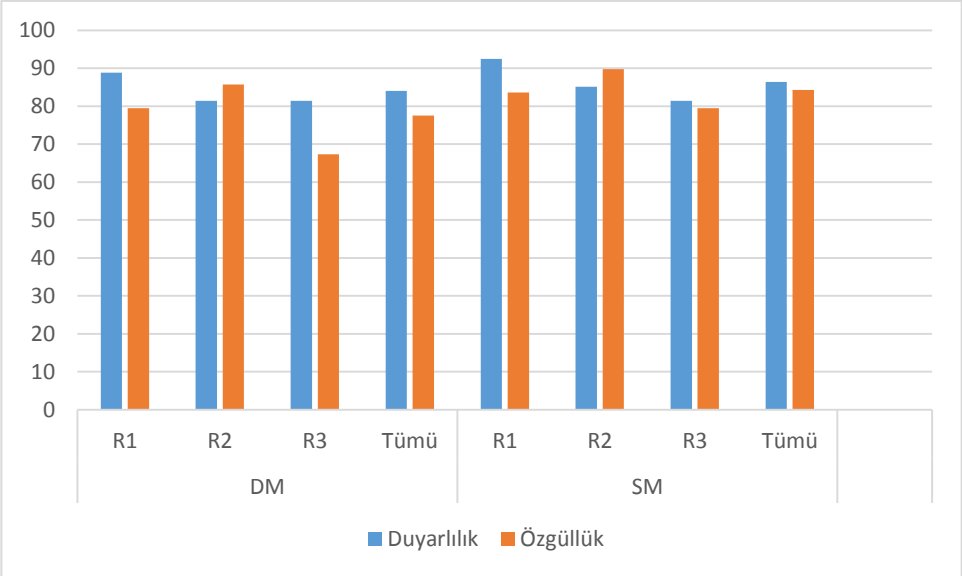
Radyologların tüm olgularda BI-RADS kategorileri için yapılan ROC analizinde, dijital mamografide duyarlılık R1, R2 ve R3 için sırasıyla % 88 (%95 CI: % 70-97), % 81 (%95 CI:%61-%93) ve % 81 (%95 CI: % 61-93), tüm radyologlar için % 83 (%95 CI:%74-%91) olarak bulunmuştur. Dijital mamografide özgüllük R1, R2 ve R3 için sırasıyla % 79 (%95 CI: % 65-89), % 85 (%95 CI: % 72-94), % 67 (%95 CI: % 52-80), tüm radyologlar için % 77 (%95 CI: % 69-84) olarak bulunmuştur. Sentetik mamografide duyarlılık R1, R2 ve R3 için sırasıyla % 92 (%95 CI: % 75-99), % 85 (%95 CI: % 66-95), % 81 (%95 CI: % 61-93), tüm radyologlar için % 86 (%95 CI: % 77-93) olarak bulunmuştur. Sentetik mamografide özgüllük R1, R2 ve R3 için sırasıyla % 83 (%95 CI: % 70-92), % 89 (%95 CI: % 77-96), % 79 (%95 CI: % 65-89), tüm radyologlar için %84 (%95 CI: % 77-89) olarak bulunmuştur. DM ve SM grubu arasında

duyarlılık ve özgüllük arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p> 0.05) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Radyologların dijital mamografi ve sentetik mamografide; tüm olgular ve dens olgulardaki duyarlılık ve özgüllük değerleri

| | **DM** | | | | **SM** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Tüm olgular* | *R1* | *R2* | *R3* | *Tümü* | *R1* | *R2* | *R3* | *Tümü* |
| *Duyarlılık* | 88.9 | 81.5 | 81.5 | 84.0 | 92.6 | 85.2 | 81.5 | 86.4 |
| *Özgüllük* | 79.6 | 85.7 | 67.3 | 77.5 | 83.7 | 89.8 | 79.6 | 84.4 |
| *Dens olgular** | | | | | | | | |
| *Duyarlılık* | 89.5 | 89.5 | 84.2 | 87.7 | 94.7 | 89.5 | 89.5 | 91.2 |
| *Özgüllük* | 84.6 | 89.7 | 71.8 | 82.1 | 92.3 | 89.7 | 82.1 | 88.0 |

*Dens olgular tip C+D meme paterninden oluşmaktadır.

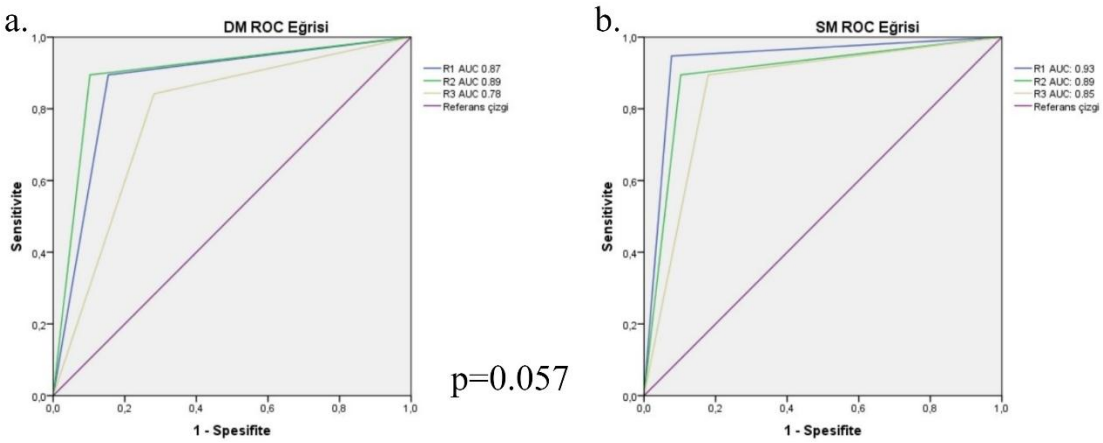



**Şekil 4**. Radyologların tüm olgularda malign mikrokalsifikasyon saptanması üzerine dijital mamografi ve sentetik mamografide duyarlılık ve özgüllük değerleri

Radyologların dijital mamografideki dens meme (tip C + D) BI-RADS kategorileri için yapılan ROC analizinde, AUC değerleri R1, R2 ve R3 için sırasıyla 0.87, 0.89 ve 0.78, ortalama AUC değeri 0.87 ( 95% CI: 0.75-0.94)

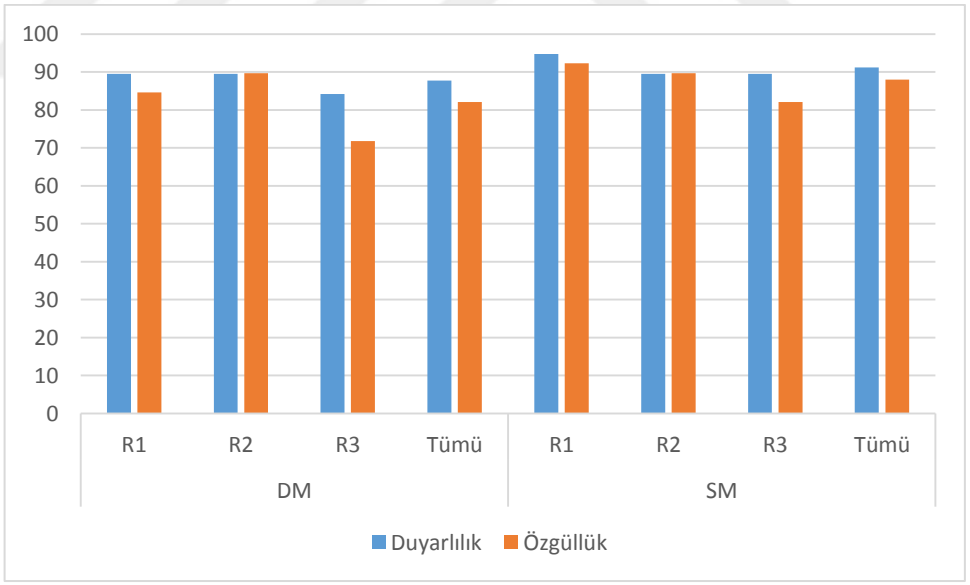
olarak elde edilmiştir. Sentetik mamografide ise R1, R2 ve R3 için sırasıyla 0.93, 0.89 ve 0.85, ortalama AUC değeri 0.93 (95% CI:0.83-0.98) olarak elde edilmiştir. DM ve SM grubu arasında AUC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.0571) (Grafik 4) .

Radyologların dens meme (tip C + D) olgularında BI-RADS kategorileri için yapılan ROC analizinde, dijital mamografide duyarlılık R1, R2 ve R3 için sırasıyla % 89 (%95 CI: % 66-98), % 89 (%95 CI:%66-98) ve % 84 (%95 CI: % 60-96), tüm radyologlar için % 87 (%95 CI: %76-94) olarak bulunmuştur. Dijital mamografide özgüllük R1, R2 ve R3 için sırasıyla % 84 (%95 CI: % 69-94), % 89 (%95 CI: % 75-97), % 71 (%95 CI: % 55-85), tüm radyologlar için %82 (%95 CI: %73-88) olarak bulunmuştur. Sentetik mamografide duyarlılık R1, R2 ve R3 için sırasıyla % 94 (%95 CI: % 74-99), % 89 (%95 CI: % 66-98), % 89 (%95 CI: % 66-98), tüm radyologlar için %91 (%95 CI: % 80-97) olarak bulunmuştur. Sentetik mamografide özgüllük R1, R2 ve R3 için sırasıyla % 92 (%95 CI: % 79-98), % 89 (%95 CI: % 75-97), % 82 (%95 CI: % 66-92), tüm radyologlar için % 88 (%95 CI: % 80-93) olarak bulunmuştur. DM ve SM'de duyarlılık ve özgüllük arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0.05$).



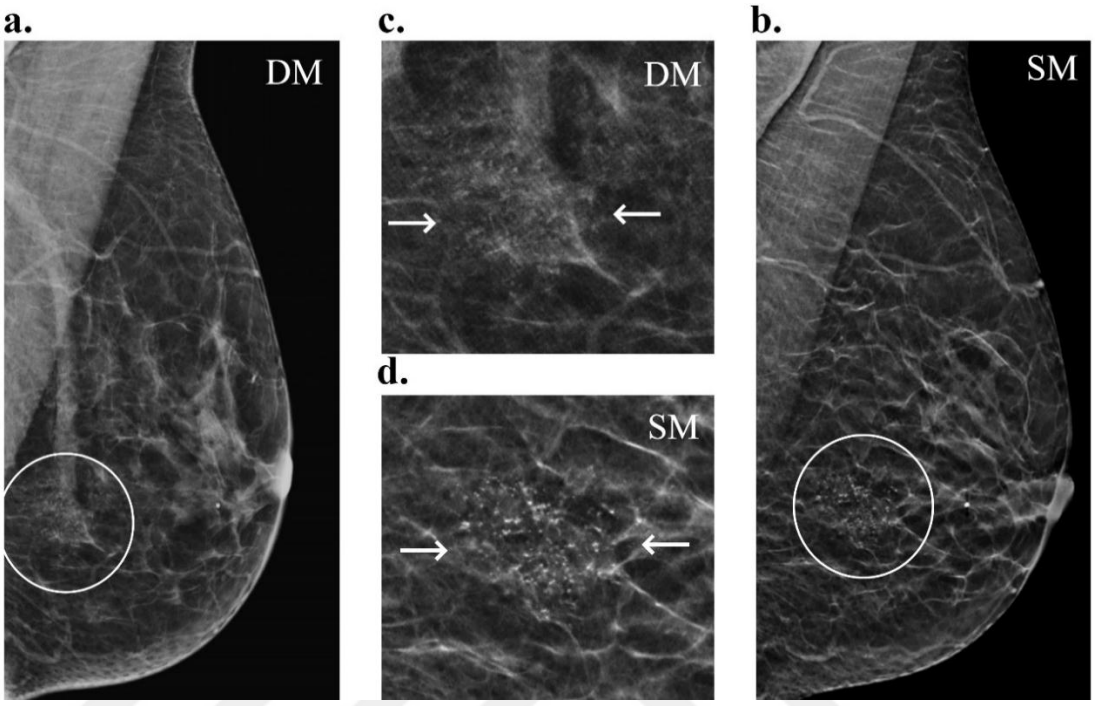

**Şekil 5.** Sentetik mamografi ve dijital mamografide dens meme paterni olan olgularda malign kalsifikasyonların saptanmasına yönelik ROC analizi eğrileri;

(a) radyologların dijital mamografide ortalama AUC değeri 0.87 ( 95% CI: 0.75-0.94) ve (b) sentetik mamografideki ortalama AUC değeri 0.93 (95% CI:0.83-0.98) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0.057).

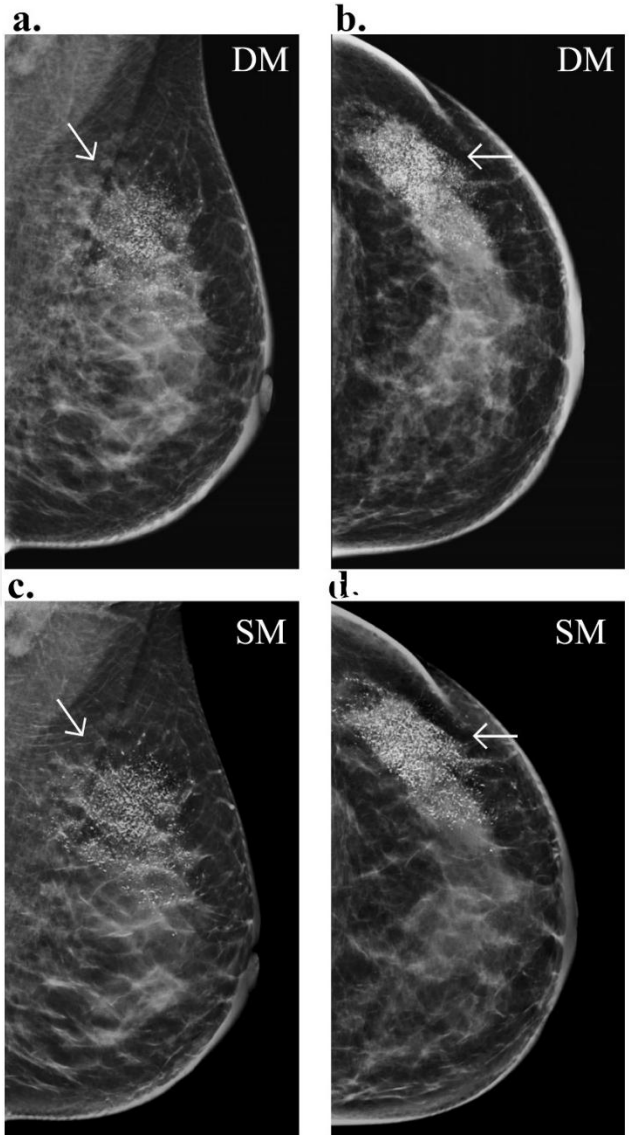



**Şekil 6**. Radyologların dens olgularda malign mikrokalsifikasyon saptanması üzerine dijital mamografi ve sentetik mamografide duyarlılık ve özgüllük değerleri

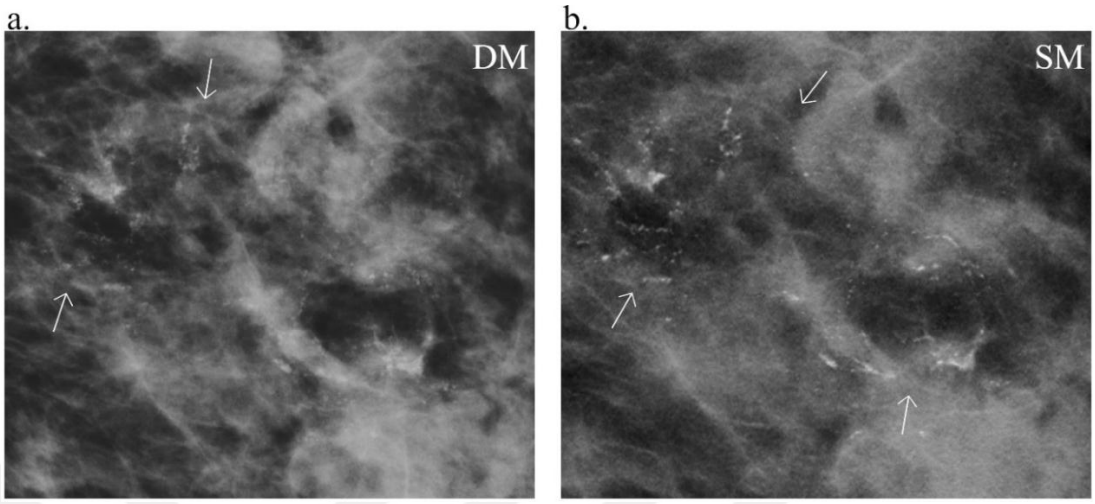
# 5. OLGULARDAN ÖRNEKLER



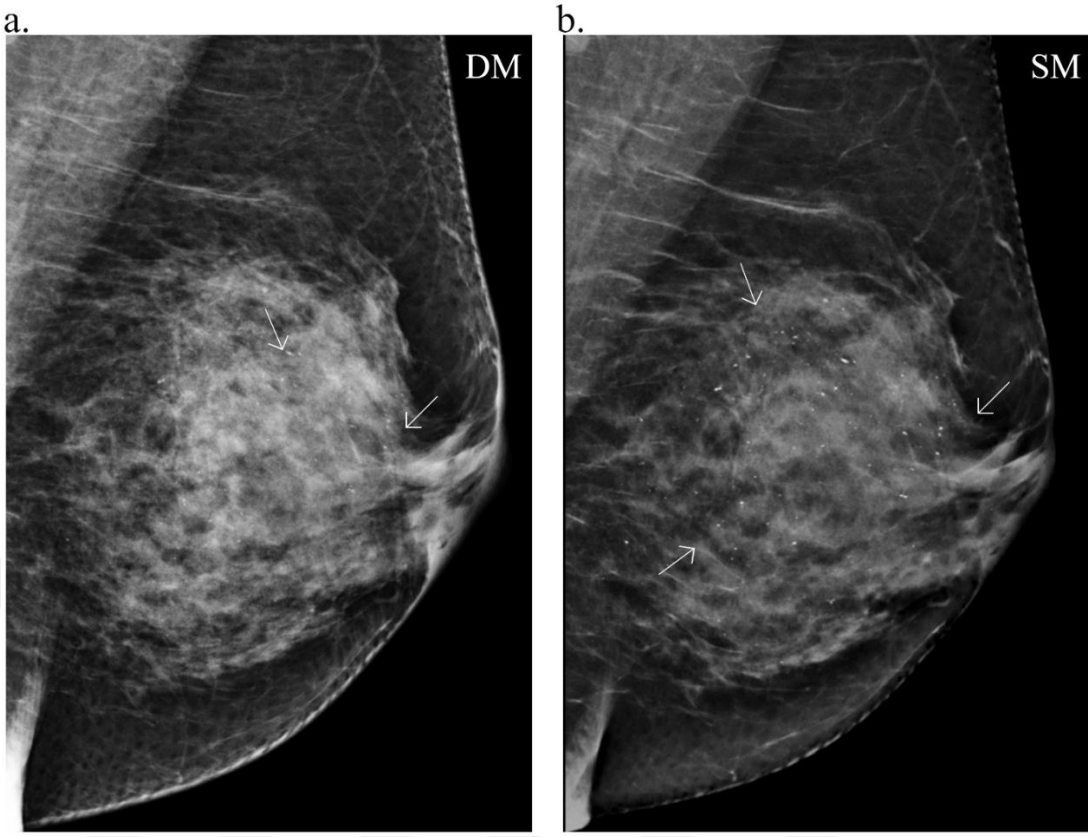

**OLGU 1.** 48 yaşında kadın olgunun sol meme (a,c) mediolateral oblik DM ve (b,d) SM; görüntülerinde; sol meme alt kesimde amorf morfolojide, grup dağılım gösteren mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Radyologlar olguyu BI-RADS 4b ve 5 kategorisinde değerlendirmiş, görünürlük skoru 2 olarak kaydedilmiştir. Olgu, US eşliğinde kor biyopsi ile histopatolojik olarak "sklerozan adenozis" tanısı almıştır.



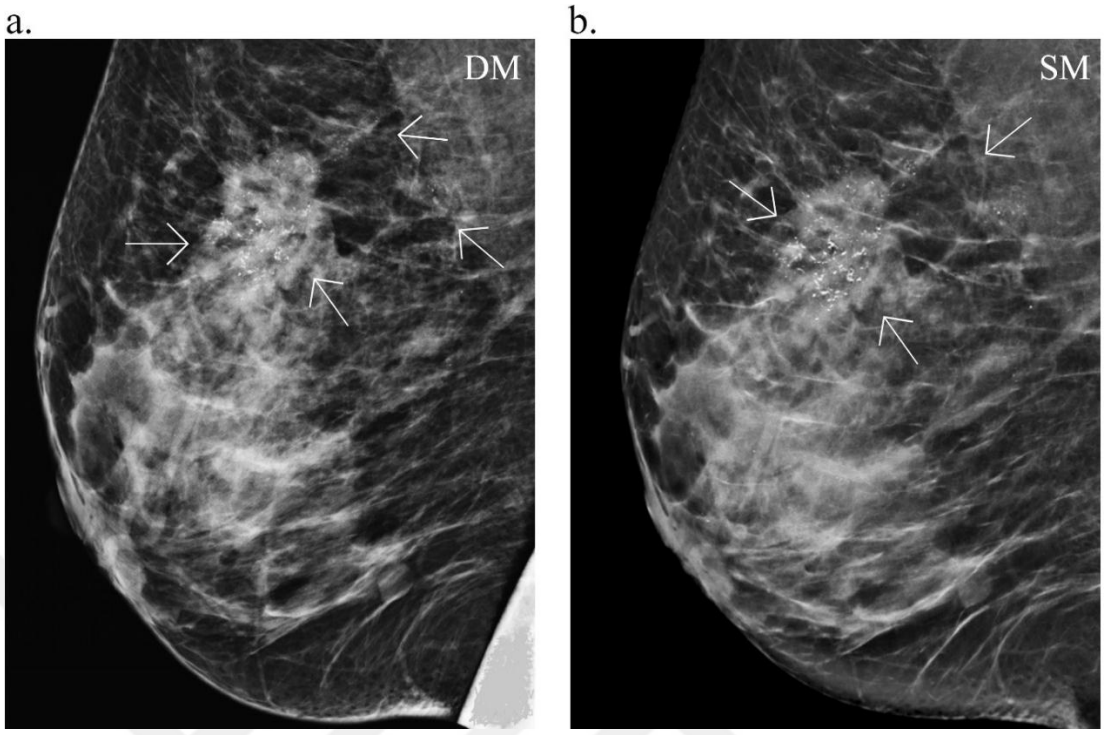

**OLGU 2.** 30 yaşında kadın olgunun, (a) sol meme mediolateral oblik DM,(b) kraniokaudal DM,(c) mediolateral oblik SM ve (d) kraniokaudal SM görüntülerinde sol meme üst dış kadranda segmental dağılım gösteren, kaba heterojen morfolojide mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Mikrokalsifikasyonları radyologların tümü BI-RADS 5 kategorisinde olarak değerlendirmiştir. Tüm radyologlar için görünürlük skoru “3” kaydedilmiştir. US eşliğinde kor biyopsi ile elde edilen histopatolojik tanısı, "invaziv duktal karsinom" olarak saptanmıştır.



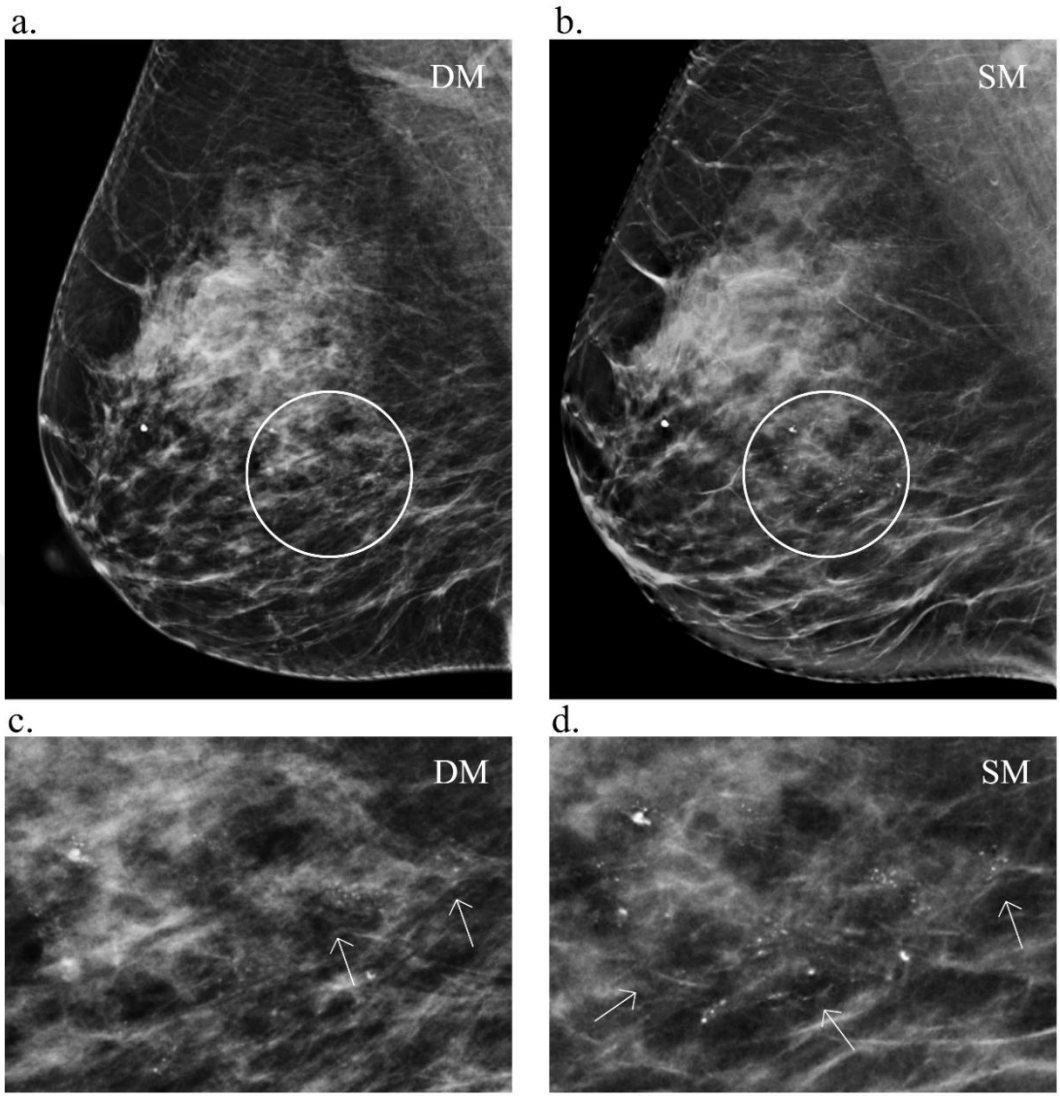

**OLGU 3.** 34 yaşındaki kadın olguda, (a) sol meme mediolateral oblik projeksiyonda, kaba heterojen morfolojide, grup şeklinde dağılım gösteren mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Mikrokalsifikasyonları, radyologlar tarafından BI-RADS 4C ve 5 kategorisinde değerlendirilmiştir. Mikrokalsifikasyonların dağılım, morfoloji ve görünürlüğün sentetik mamografide belirginleştiği dikkati çekmiştir. Radyologların lezyon görünürlük skoru “2” ve “3” olarak kaydedilmiştir. Olgunun US eşliğinde kor biyopsi ile elde edilen histopatolojik tanısı, "invaziv duktal karsinom" olarak saptanmıştır.



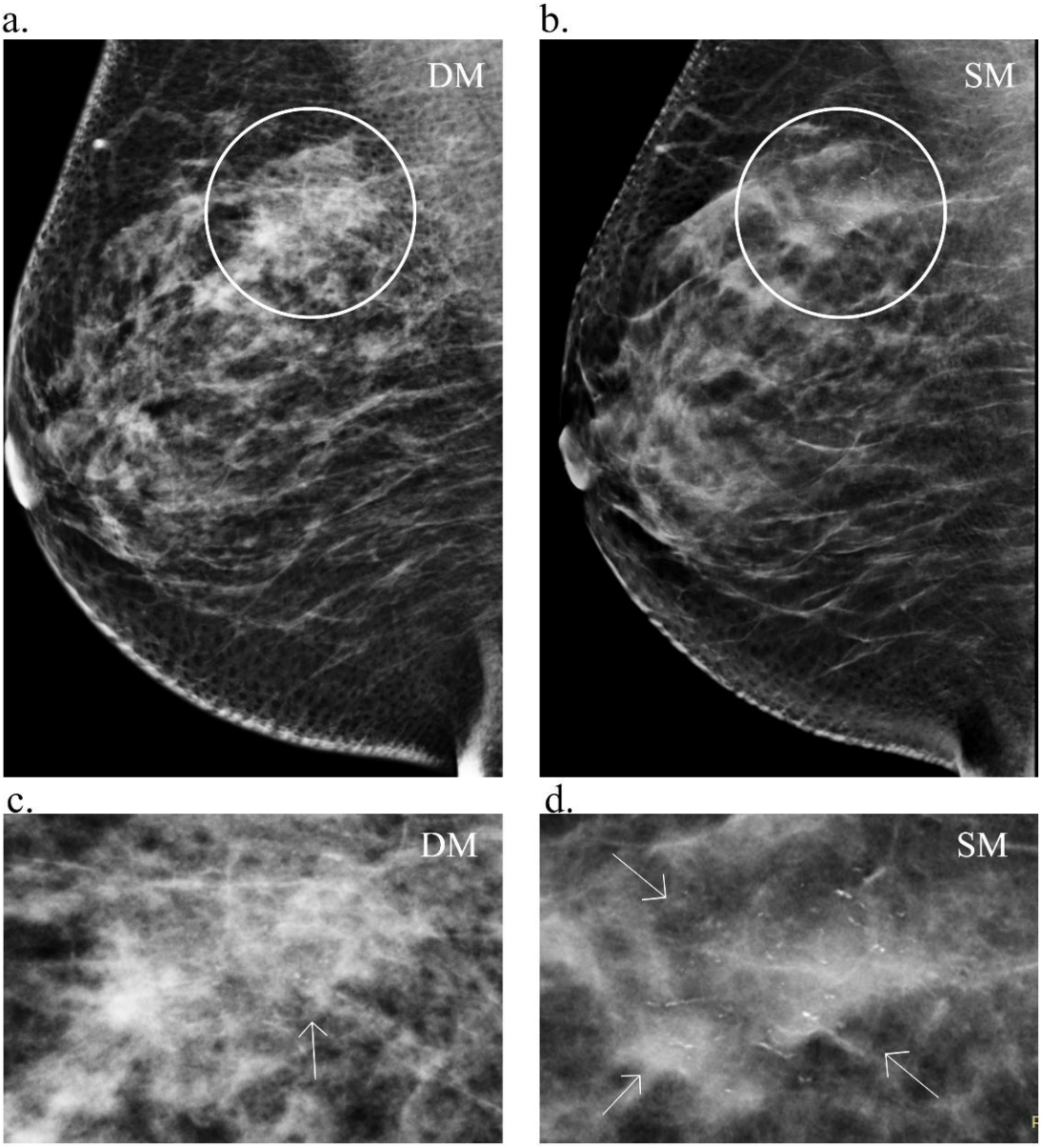

**OLGU 4.** 47 yaşındaki kadın olguda, sol meme mediolateral oblik (a) DM ve (b) SM görüntülerinde yaygın dağılım gösteren, yuvarlak morfolojide kalsifikasyonlar izlenmektedir. Radyologların tümü mikrokalsifikasyonları BI-RADS 2 olarak değerlendirmiş, görünürlük skoru "3" olarak kaydedilmiştir. Mikrokalsifikasyonlar ≥1 yıllık süre içerisinde takipte değişiklik göstermemiştir.



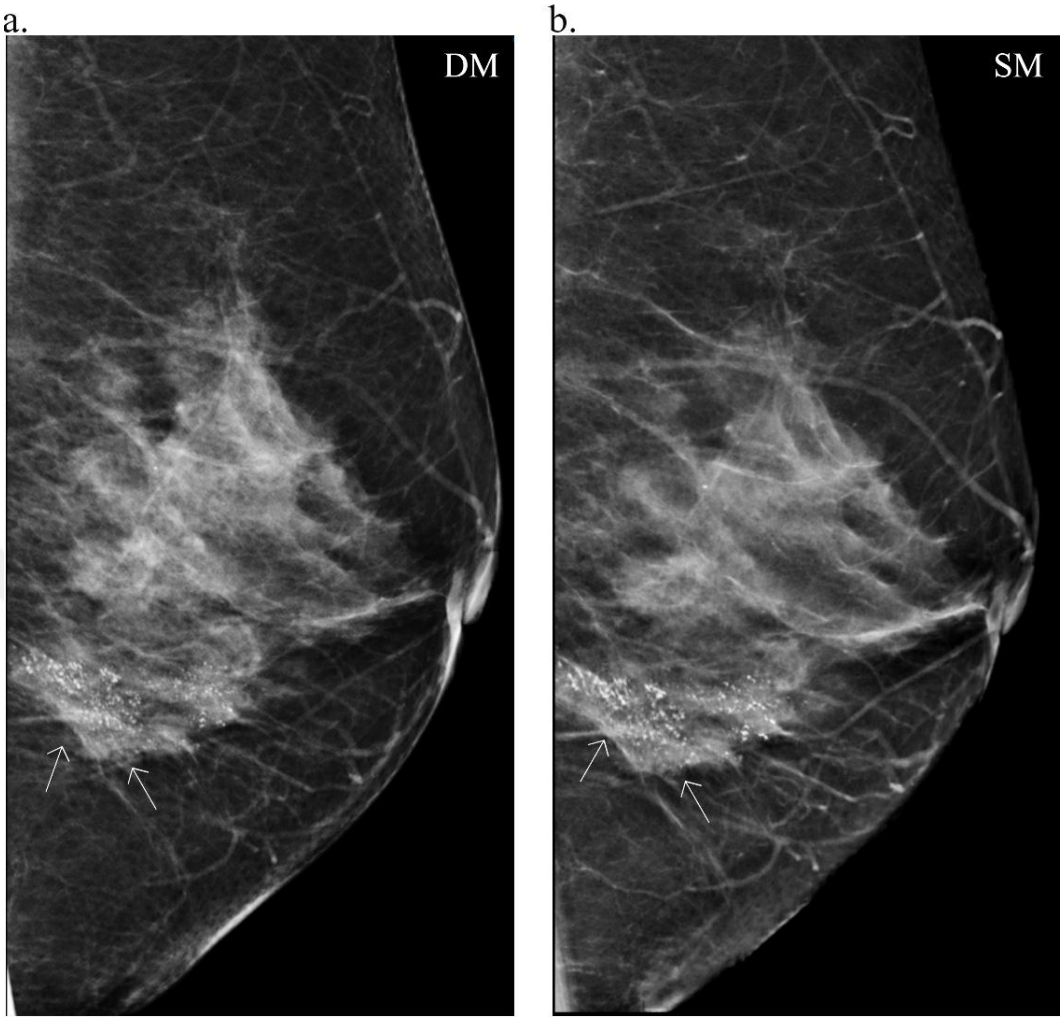

**OLGU 5.** 39 yaşındaki kadın olguda, sağ meme mediolateral oblik (a) DM ve (b) SM görüntülerinde, sağ meme üst kesimde segmental dağılım gösteren, ince lineer morfolojide mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Olgu radyologlar tarafından BI-RADS 4C ve 5 olarak kategorize edilmiş, görünürlük skoru olarak “2” ve “3” kaydedilmiştir. Mikrokalsifikasyonlarda, yapılan US eşliğinde kor biyopsi ile "invaziv duktal karsinom" tespit edilmiştir.




**OLGU 6.** 55 yaşında kadın olgunun, (a,c) sağ meme mediolateral oblik DM, (b,d) SM görüntülerinde sağ meme orta kesimde bazıları çizgisel dağılım gösteren, ince pleomorfik morfolojide mikrokalsifikasyonlar izlenmekte olup, mikrokalsifikasyonları radyologlar tarafından BI-RADS 4B ve 4C kategorilerinde değerlendirilmiştir. Mikrokalsifikasyonların sentetik mamografide belirginleştiği izlenmektedir. Mikrokalsifikasyonlar radyologlar tarafından “2” ve “3” görünürlük skoru almıştır. Stereotaktik tel işaretleme ile elde edilen histopatolojik değerlendirme sonucu tanı "duktal karsinoma in situ" olarak saptanmıştır.




**OLGU 7.** 38 yaşında kadın olgunun, (a,c) sağ meme mediolateral oblik DM, (b,d) SM görüntülerinde sağ meme üst kesimde grup şeklinde dağılım gösteren, ince çizgisel morfolojide mikrokalsifikasyonlar izlenmekte olup, mikrokalsifikasyonlar değerlendiriciler tarafından BI-RADS 4C ve 5 olarak kategorilendirilmiştir. Mikrokalsifikasyonların görünürlük skorları R1 ve R3 için "2", R2 için "1" olarak kaydedilmiştir. Mikrokalsifikasyonlar, yapılan US eşliğinde kor biyopsi ile" invaziv duktal karsinom" tanısı almıştır.




**OLGU 8.** 60 yaşındaki kadın olguda, sol meme mediolateral oblik (a) DM ve (b) SM görüntülerinde segmental dağılım gösteren, kaba heterojen morfolojide mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Değerlendiriciler mikrokalsifikasyonları BI-RADS 4C ve 5 olarak kategorilendirmiştir. Mikrokalsifikasyonların görünürlük skoru “2” ve “3” olarak kaydedilmiştir. US eşliğinde kor biyopsi ile "invaziv duktal karsinom" tanısı saptanmıştır.

# 6.TARTIŞMA

DMT verilerinin MIP algoritmasına benzer şekilde rekonstrükte edilmesi ile geliştirilen sentetik mamografi, hem DMT hem DM'nin avantajlarına sahip olmakla birlikte, dijital mamografiye alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak gelecek vadetmektedir. Son yıllarda DMT ve SM ile konvansiyonel yöntemlerin tanısal açıdan karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sentetik mamografi teknolojisinin kullanıma henüz girmediği, DMT'nin FDA onayı almasını takiben yapılan ilk çalışmalarda mikrokalsifikasyon için düşük duyarlılık değerleri bildirilmiştir [17]. Literatürdeki çalışmalarda, DMT ve SM'nin kitle, yapısal distorsiyon gibi kalsifiye olmayan meme lezyonlarının tanısında, kalsifikasyonlara oranla daha başarılı olduğu gösterilmiştir [10,11]. Sentetik mamografinin mikrokalsifikasyonların değerlendirmesinde dijital mamografinin yerini alabileceği konusu halen tartışılmaktadır. Bu çalışmada, benign ve malign mikrokalsifikasyonlardan oluşan çalışma grubunda, SM ve DM'nin tanısal performansı karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda tüm radyologlar için duyarlılık DM ve SM'de sırasıyla % 84 (%95 CI:%74-%91), % 86 (%95 CI: % 77-93), özgüllük % 77 (%95 CI: % 69-84), %84 (%95 CI: % 77-89) olarak bulunmuştur. Çalışmacılar için ortalama eğri altında kalan alan değerleri, DM için 0.80 ( 95% CI: 0.75-0.85), SM için ise 0.85 (95% CI:0.80-0.89) bulunmuştur. SM'de tüm çalışmacılarda daha yüksek duyarlılık, özgüllük ve AUC değeri saptanmış olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Çalışmamızda AUC değerleri, duyarlılık ve özgüllük oranları, birçok çalışma ile uyumludur. Zuley ve ark. 9'u

malign olan 19 mikrokalsifikasyon olgusu içeren çalışma grubunda, okuyucuların ortalama AUC değerlerini SM grubunda 0.894, DM grubunda 0.889 (95% CI:-0.062, 0.054; p=0.86) olarak bildirmişlerdir. SM ve DM grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır [10]. Bu çalışmada sekiz radyolog değerlendirmeye katılmıştır. Bizim çalışmamızda, bu çalışmaya oranla daha az sayıda radyolog olmakla beraber daha fazla sayıda mikrokalsifikasyon olgusu mevcuttur. Choi ve ark.'nın yaptığı çalışmada, malign mikrokalsifikasyonların saptanmasında radyologların AUC değerleri karşılaştırılırken, SM ve DM grubunda tek başına modalite olarak ya da DMT ile kombinasyonunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşılık, aynı çalışmada SM grubunda DM grubuna oranla anlamlı bir duyarlılık artışı saptanmıştır [20]. Mariscotti ve ark.'nın yaptığı çalışmada, mikrokalsifikasyon olgu sayısı bizim çalışmamıza göre az olmakla birlikte, duyarlılık değerleri bizim sonuçlarımızla benzerdir (SM Duyarlılık: % 92 DM Duyarlılık: % 85)[19]. Yakın bir zamanda yayınlanan ve bizim çalışmamızla benzer olgu sayısı içeren bir diğer çalışmada Lai ve ark. , malign mikrokalsifikasyon tanısında duyarlılığı, DM grubu için % 92, SM grubu için ise % 94 olarak bildirmişlerdir; ancak iki modalite arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [21].

Çalışmamızın sonuçları, sentetik mamografi kullanılarak gerçekleştirilen prospektif toplum bazlı çalışmalarla da uyumludur. TOMMY çalışmasında, mikrokalsifikasyon değerlendirmesinde anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte, ortalama AUC değerleri DM için 0.73, DM+DMT için 0.75 ve SM+SMT için 0.74 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmada, DM+DMT ve SM+DMT grubunda mikrokalsifikasyonlar da olmak üzere tüm alt gruplarda anlamlı özgüllük artışı

saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tüm radyologların sentetik mamografideki duyarlılık ve özgüllük değerleri dijital mamografiye göre artış göstermiştir. Skaane ve ark. OSLO çalışmasında, DM+DMT ve SM+DMT gruplarında duyarlılığı sırasıyla %70.5 ve % 69, özgüllüğü ise %95.0 ve % 95.4 olarak saptamışlardır ($p>0.05$) [133]. Çalışmamızdaki radyologlar, daha önce tomosentez alanında yayınlanmış çalışmalara katılmış ve rutin pratikte tomosentez ve sentetik mamografi raporlamaktadır. Radyologların yüksek özgüllük ve duyarlılık değerlerinde, bu durumun etkili olduğunu düşünmekteyiz. Literatürdeki bahsedilen çalışmaların sonuçları ile çalışmamızın sonuçları beraber değerlendirildiğinde, sentetik mamografinin dijital mamografiye alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Sentetik mamografinin kullanıma henüz girmediği dönemde Spangler ve ark. kalsifikasyonların dijital mamografide DMT'ye göre daha iyi değerlendirilebildiğini yayınlamışlardır. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde, her iki modalitede eğri altında kalan alan değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [17]. Poplack ve ark. çalışmalarındaki 14 kalsifikasyon olgusunda, yalnızca 2 olgunun DMT'de daha iyi değerlendirilebildiğini, dolayısıyla DMT'nin mikrokalsifikasyonları değerlendirmede dijital mamografinin gerisinde kaldığını saptamışlardır[18]. Tagliafico ve ark., 6 radyolog ve 107 kalsifikasyon olgusu içeren çalışmalarında, malign mikrokalsifikasyon saptama duyarlılığını DM' de % 100, DMT'de % 91 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada ek olarak, DM'de gerçek-pozitif olarak saptanmış 3 malign ve 1 yüksek riskli lezyonun DMT'de yalancı-negatif, DM'de yalancı-pozitif olarak değerlendirilen 7 benign lezyonun ise DMT'de gerçek-

negatif olarak saptandığı not edilmiştir[91]. Bernardi ve ark. yalnızca 6 malign mikrokalsifikasyon olgusu içeren prospektif toplum bazlı çalışmalarında, 3 mikrokalsifikasyon olgusunun DM'de saptanamayıp, DMT'de tespit edildiğini kaydetmişlerdir [74]. Bahsedilen çalışmalarda sentetik mamografi yer almamaktadır. Sentetik mamografi alanında ilk yayınlardan olan Gur ve ark. çalışmasında, duyarlılığın SM+DMT grubunda, DM+DMT grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azaldığını bildirmişlerdir ($p<0.05$). Zuley ve ark. çalışmasında da SM tek başına kullanıldığında, DM ile karşılaştırılabilir bir performans gösterirken, SM+DMT kombinasyonunda anlamlı bir etki sağlamadığı vurgulanmıştır. Mikrokalsifikasyonlarla yapılan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, sentetik mamografinin dijital meme tomosentezine göre tanısal performansa göre daha çok katkıda bulunduğu açıktır. Dijital meme tomosentezin bu konudaki katkısı, memenin tüm bölümlerinden elde edilen görüntüleme bilgisine sahip olmasıdır. Ancak her ne kadar DM+DMT kombinasyonunun tanısal performansı yüksek olsa da, yüksek radyasyon dozu bu incelemenin rutin pratikte kullanılmasına engel teşkil etmektedir[7]. Bu nedenle çalışmamızda rutin pratikte kullanılabilirliği daha fazla olan DM ve SM+DMT kombinasyonunu karşılaştırmayı amaçladık.

Sentetik mamografi ilk kullanıma girdiği zaman yapılan çalışmaların düşük duyarlılık değerlerine rağmen [9], sonraki yıllarda yapılan bazıları klinik çalışmalarda dereceli olarak yükselen duyarlılık sonuçları elde edilmiştir [10, 11, 19, 20]. Sentetik mamografinin en son geliştirilen yazılım versiyonlarının, ilk versiyonlarına göre gelişen kontrast çözümleme özelliği ve dijital mamografiye yaklaşan tanısal kalitesi bilinmektedir. Skaane ve ark. çalışmasında, kanser

saptama oranı SM'nin ilk versiyonu ile analiz edilen SM+DMT grubunda, DM+DMT grubuna göre düşük bulunmuşken, SM'nin güncellenmiş yazılımı yaptıkları karşılaştırmada kanser saptama oranlarını benzer, yalancı-pozitiflik oranını ise SM grubunda daha düşük bulmuşlardır [8]. Bu tarihten sonra yapılan, yakın zamanlı geniş olgu sayısına sahip klinik çalışmalarda da, düşük radyasyon dozuna ek olarak saptanan geri çağırma oranlarında azalma, kanser saptama oranlarında artış saptanmıştır [14, 15, 81]. Bu sonuçlar, SM yazılım-cihaz teknolojisindeki gelişmeler ve radyoloğun DMT öğrenme eğrisinin tanısal performans üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Meme parankim dansitesi, meme kanseri riskini arttıran etkenler arasında sayılmakta olup, lezyon değerlendirmesini etkileyen önemli bir faktördür [82, 134] Çalışmamızda dens meme analizinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Tüm radyologlar için dens meme olgularında duyarlılık DM ve SM'de sırasıyla % 87 (%95 CI: %76-94), %91 (%95 CI: % 80-97); özgüllük %82 (%95 CI: %73-88), % 88 (%95 CI: % 80-93) olarak tespit edilmiştir. Dens memelerde DM ve SM grubu için ortalama eğri altında kalan alan değerleri; sırasıyla 0.87 ( 95% CI: 0.75-0.94) ve 0.93 (95% CI:0.83-0.98) bulunmuş olup, iki grup arasında anlamlı farklılık değeri saptanmamıştır ($p>0.05$). Dens meme olgularındaki sonuçlarımız da literatür ile uyumludur. Choi ve ark. dens meme grubunda, DM+DMT ve SM+DMT gruplarını karşılaştırıldığında duyarlılık açısından istatistiksel anlamlı fark olmamasına rağmen, SM grubunda DM'ye göre anlamlı duyarlılık artışı bildirmiştir [20]. Wahab ve ark. çalışmasında dens meme grubunda mikrokalsifikasyon tespiti açısından DM ve SM arasında istatistiksel farklılık saptamamıştır. Tüm bulgular çalışmamızın sonuçları ile birlikte

değerlendirildiğinde, meme dansitesinin sentetik mamografinin tanısal performansına belirgin etkisi olmadığı yönünde yorumlanabilir.

BI-RADS sınıflamasına yönelik radyologlar arası uyum her iki görüntüleme yönteminde "çok iyi" olarak bulunmuş olup, sonuçlar literatür ile uyumludur (DM ICC değeri: 0.93, 95% CI:0.90-0.95; SM ICC değeri:0.94 95% CI:0.91-0.96). Choi ve ark. çalışmasında, radyologlar arası uyum ICC sınıflama sistemine göre "iyi" olarak gösterilmiştir ( SM+DMT ICC değeri: 0.60 CI: 0.55-0.64)[20]. Mariscotti ve ark. "Cohen's coefficient k" kullanarak yaptıkları okuyucular arası BI-RADS kategori uyum değerlendirmesinde, bizim çalışmamızda olduğu gibi "çok iyi" uyum değeri bildirmişlerdir ( Cohen's k-coefficient: 0.93 ± 0.02)[19].

Çalışmamızın önemli amaçlarından biri de radyolog deneyiminin duyarlılık ve özgüllük oranlarına etkisini araştırmaktır. Üç radyoloğun tanısal duyarlılığına baktığımızda, 14 ve 7 yıl dijital mamografi tecrübesine sahip iki radyolog, DM'de sırasıyla % 88 ve % 81, SM'de ise % 92 ve % 85 duyarlılık oranlarına sahiptirler. Buna karşılık bir yıl tecrübeye sahip radyolog hem DM'de hem SM'de % 81 duyarlılık göstermektedir. Bu bulgu, sentetik mamografide duyarlılığın deneyim ile artış gösterdiğini düşündürmektedir. Yakın zamanda yapılan anket bazlı bir çalışmada, meme radyologları arasında bir yıldan az deneyimli grupta, bir yıldan fazla deneyimli gruba göre sentetik mamografi kullanım tatmini açısından anlamlı fark olduğu bildirilmiştir [135]. Bizim bulgularımız, bahsedilen çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Aynı çalışmada, SM'nin sınırlamaları arasında kalsifikasyonların karakterizasyonu ile ilgili zorluklar olduğu not edilmiştir. Bu sınırlamanın, radyologların SM öğrenme eğrisi

ile birlikte gelişen SM teknolojisinin çözebileceğine inanmaktayız. Ancak bu alanda geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda değerlendiriciler, DM ile SM'yi mikrokalsifikasyonların görünürlükleri açısından karşılaştırıldıklarında, mikrokalsifikasyonların % 34 oranında DM ve SM'de eşit görünürlükte (skor 2), % 54 oranında SM'de DM'ye göre daha iyi görünürlükte (skor 3) olduğu kanısına varmışlardır. Mariscotti ve ark. mikrokalsifikasyon görünürlüğünde, % 94,3 olguda sentetik mamografinin dijital mamografiye eş veya daha iyi performans gösterdiğini saptamıştır. Bizim çalışmamızda bu oran % 88 (skor 2+3) olarak bulunmuş olup, uyum göstermektedir. Sentetik mamografinin henüz kullanıma girmediği zaman yapılan bir çalışmada Kopans ve ark. kalsifikasyonların olguların % 92'sinin DMT'de, DM'den daha iyi veya eş görünürlükte olduğunu bildirmişlerdir [93]. Ancak bu çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı bir cihaz (General Electric Corporation) kullanılmıştır. Hwang ve ark, patoloji uyumluluğuna baktıkları altı DKİS olgusu ile yaptıkları çalışmada, mikrokalsifikasyonların sayıca en fazla DM'de, kontrast bakımından ise en iyi SM'de göründüğünü saptamışlardır [90]. Nelson ve ark. iki adet farklı üç boyutlu meme dokusu modeli kullanarak görsel analiz üzerinden gerçekleştirdikleri çalışmada, sentetik mamografinin orta ve büyük boyutlu kalsifikasyonlarda görünürlüğü belirgin arttırırken, küçük boyutta ve özellikle ince morfolojide kalsifikasyonlarda görünürlüğü azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, DM 11 çç/mm çözünürlük gösterirken, SM 5 çç/mm çözünürlük göstermiştir [80]. Değerlendirme sırasında deneyimimize göre, literatürdeki çalışmalara benzer şekilde, sentetik mamografinin ince ve düşük kontrastlı kalsifikasyonların görünürlüğü azalttığını gözlemledik. Bunun dışında SM' de

yalancı kalsifikasyon artefaktı gibi bazı artefaktlar mikrokalsifikasyon değerlendirmesinde zorluk yaratabilmektedir [80, 83, 99]. Freer ve ark. gerçekleştirdikleri geniş olgu sayısına sahip (31.979) çalışmada, SM+DMT ile DM+DMT gruplarında geri çağırma oranlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmada kalsifikasyon olgularında, geri çağırma oranı SM+DMT grubunda diğer gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır, diğer yanda SM+DMT grubunda tüm olgular değerlendirildiğinde kalsifikasyon nedeniyle geri çağırma oranında istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış bildirmişlerdir. Bu sonuca, özellikle kalsifikasyonu olmayan olgularda sentetik mamografiden kaynaklanan "yalancı kalsifikasyon" artefaktının neden olabileceği tartışılmıştır [81]. Buna karşılık Zuckerman ve ark. benzer şekilde geniş olgu sayısına sahip (15.571) çalışmalarında SM+DMT grubunda, kalsifikasyon nedeniyle geri çağırma oranında DM+DMT ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma kaydetmişlerdir [14]. Yakın zamanda yayınlanan Skaane ve ark. geniş olgu sayısına sahip prospektif çalışmasında, SM+DMT grubunda, DM+DMT grubuna kıyasla yalancı-pozitif mikrokalsifikasyon olgusunun artış gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda bu tür artefaktlardan dolayı değerlendirme zorlukları not edilmemiştir. Radyologların ihtiyaç duydukları zaman SM yanında DMT'yi de değerlendirebildiklerinden dolayı "yalancı kalsifikasyon" gibi artefaktların üstesinden gelinmiş olabilir.

Çalışmamızın çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan bazıları, sınırlı olgu sayısı, tek merkezli ve retrospektif çalışma planıdır. Ayrıca çalışma grubu sadece mikrokalsifikasyonlardan oluştuğu için, tüm tarama popülasyonunu yansıtmamaktadır. Çalışmamızın tek merkezli olması nedeniyle bütün görüntüler aynı mamografi cihazından elde edilmiştir. Ancak DMT'de firmaların farklı

rekonstrüksiyon yöntemleri kullanması nedeniyle, piksel boyutu ve gruplaması, dolayısıyla uzaysal çözünürlük değişebilmektedir. Bu nedenle sonuçlarımız farklı üretici firmalara ait farklı cihazlar için genellenemeyebilir. Ayrıca değerlendiricilere eski mamografiler ile karşılaştırma imkanı, şüphelenilen bölgeye magnifikasyon gibi ek çekim olanağı verilmemiştir. Bu durum, değerlendiricilerin BI-RADS sınıflamasını etkileyebilmektedir.

# 7.SONUÇ

Sentetik mamografi, 2013 yılında FDA onayı alarak dijital meme tomosentez ile birlikte kullanıma girmiştir. Sentetik mamografi dijital meme tomosentez verilerinin MIP formatına benzer şekilde rekonstrükte edilmesiyle oluşturulmaktadır. DMT memenin tüm bölgelerinden bilgi toplayan, üç boyutlu tomografik bir görüntüleme yöntemidir; sentetik mamografi ise iki boyutlu görüntü olup, dijital mamografiye alternatif olma potansiyeline sahiptir. Sentetik mamografinin, mikrokalsifikasyonları değerlendirmedeki yeterliliği sorgulanmaktadır. Çalışmamız sonucunda SM'de, DM ile karşılaştırıldığında literatür ile uyumlu olarak yüksek ve karşılaştırılabilir duyarlılık-özgüllük değerleri bulunmuştur. Sentetik mamografide mikrokalsifikasyon değerlendirmesinde, okuyucu deneyimi ve öğrenme eğrisinin önemli olduğu vurgulanmıştır.

Sonuç olarak, sentetik mamografi dijital mamografiye alternatif olarak umut vadetmektedir. Sentetik mamografinin mikrokalsifikasyon değerlendirilmesinde etkinliğinin araştırılmasına yönelik olarak, yeni teknolojiler ile geliştirilmiş farklı cihazlar ile yapılan, geniş hasta grupları içeren, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

# 8.KAYNAKLAR


1. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics.* CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2011. **61**(2): p. 69-90.
2. Paap, E., et al., *A remarkable reduction of breast cancer deaths in screened versus unscreened women: a case-referent study.* Cancer Causes & Control, 2010. **21**(10): p. 1569-1573.
3. Tabár, L., et al., *Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades.* Radiology, 2011. **260**(3): p. 658-663.
4. Venkatesan, A., et al., *Positive predictive value of specific mammographic findings according to reader and patient variables.* Radiology, 2009. **250**(3): p. 648-57.
5. Kolb, T.M., J. Lichy, and J.H. Newhouse, *Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations.* Radiology, 2002. **225**(1): p. 165-75.
6. Homann, H.H. and K. Erhard, *Method for generation of synthetic mammograms from tomosynthesis data*. 2017, Google Patents.
7. Svahn, T.M., et al., *Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography.* Breast, 2015. **24**(2): p. 93-9.
8. Skaane, P., et al., *Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images.* Radiology, 2014. **271**(3): p. 655-63.
9. Gur, D., et al., *Dose reduction in digital breast tomosynthesis (DBT) screening using synthetically reconstructed projection images: an observer performance study.* Acad Radiol, 2012. **19**(2): p. 166-71.
10. Zuley, M.L., et al., *Comparison of two-dimensional synthesized mammograms versus original digital mammograms alone and in combination with tomosynthesis images.* Radiology, 2014. **271**(3): p. 664-71.
11. Gilbert, F.J., et al., *Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Depicting Breast Cancer Subgroups in a UK Retrospective Reading Study (TOMMY Trial).* Radiology, 2015. **277**(3): p. 697-706.
12. Gilbert, F.J., et al., *The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme--a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone.* Health Technol Assess, 2015. **19**(4): p. i-xxv, 1-136.
13. Caumo, F., et al., *Digital Breast Tomosynthesis with Synthesized Two-Dimensional Images versus Full-Field Digital Mammography for Population Screening: Outcomes from the Verona Screening Program.* Radiology, 2018. **287**(1): p. 37-46.
14. Zuckerman, S.P., et al., *Implementation of Synthesized Two-dimensional Mammography in a Population-based Digital Breast Tomosynthesis Screening Program.* Radiology, 2016. **281**(3): p. 730-736.

15. Aujero, M.P., et al., *Clinical Performance of Synthesized Two-dimensional Mammography Combined with Tomosynthesis in a Large Screening Population.* Radiology, 2017. **283**(1): p. 70-76.
16. Bernardi, D., et al., *Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study.* Lancet Oncol, 2016. **17**(8): p. 1105-1113.
17. Spangler, M.L., et al., *Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison.* AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(2): p. 320-4.
18. Poplack, S.P., et al., *Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography.* AJR Am J Roentgenol, 2007. **189**(3): p. 616-23.
19. Mariscotti, G., et al., *Comparison of synthetic mammography, reconstructed from digital breast tomosynthesis, and digital mammography: evaluation of lesion conspicuity and BI-RADS assessment categories.* Breast Cancer Res Treat, 2017. **166**(3): p. 765-773.
20. Choi, J.S., et al., *Comparison of synthetic and digital mammography with digital breast tomosynthesis or alone for the detection and classification of microcalcifications.* Eur Radiol, 2019. **29**(1): p. 319-329.
21. Lai, Y.C., et al., *Microcalcifications Detected at Screening Mammography: Synthetic Mammography and Digital Breast Tomosynthesis versus Digital Mammography.* Radiology, 2018. **289**(3): p. 630-638.
22. Jesinger, R.A., *Breast Anatomy for the Interventionalist.* Techniques in Vascular and Interventional Radiology, 2014. **17**(1): p. 3-9.
23. Bland, K.I., et al., *The breast: comprehensive management of benign and malignant diseases*. 2017: Elsevier Inc.
24. Drew, P., S. Cawthorn, and M. Michell, *Interventional Ultrasound of the Breast*. 2007: CRC Press.
25. Ramsay, D., et al., *Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging.* Journal of anatomy, 2005. **206**(6): p. 525-534.
26. PANDYA, S. and R.G. MOORE, *Breast Development and Anatomy.* Clinical Obstetrics and Gynecology, 2011. **54**(1): p. 91-95.
27. Ellis, H. and V. Mahadevan, *Anatomy and physiology of the breast.* Surgery (Oxford), 2013. **31**(1): p. 11-14.
28. Bland, K.I., E.M. Copeland, and V.S. Klimberg, *The Breast E-Book: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Vol. 2. 2009: Elsevier Health Sciences.
29. Sutton, D., *Textbook of Radiology and Imaging*. Seventh Ed. ed. 2003: Churchill Livingstone.
30. Fitzmaurice, C., et al., *Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study.* JAMA Oncol, 2017. **3**(4): p. 524-548.
31. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.* CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
32. DeSantis, C.E., et al., *Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women.* CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016. **66**(1): p. 31-42.

33. DeSantis, C., et al., *Breast cancer statistics, 2013.* CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 52-62.
34. Harbeck, N. and M. Gnant, *Breast cancer.* Lancet, 2017. **389**(10074): p. 1134-1150.
35. McPherson, K., C.M. Steel, and J.M. Dixon, *ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics.* BMJ (Clinical research ed.), 2000. **321**(7261): p. 624-628.
36. Ziegler, R.G., et al., *Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1993. **85**(22): p. 1819-1827.
37. Aslan, F.E. and A. Gürkan, *Kadınlarda meme kanseri risk düzeyi.* Meme Sağlığı Dergisi, 2007. **3**(2): p. 63-68.
38. Thompson, D., et al., *Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2002. **94**(18): p. 1358-1365.
39. Li, F.P. and J.F. Fraumeni, Jr., *Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome?* Ann Intern Med, 1969. **71**(4): p. 747-52.
40. Lehur, P.-A., et al., *Peutz-Jeghers syndrome.* Digestive diseases and sciences, 1984. **29**(2): p. 178-182.
41. Brownstein, M.H., M. Wolf, and J.B. Bikowski, *Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer.* Cancer, 1978. **41**(6): p. 2393-8.
42. Brinton LA, G.M., Gierach GL. , *Breast cancer*, in *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2018, Oxford University Press: New York. p. 861-888.
43. Tabar, L., et al., *Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs.* Breast J, 2015. **21**(1): p. 13-20.
44. Smith, R.A., et al., *The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned?* Radiol Clin North Am, 2004. **42**(5): p. 793-806, v.
45. Webb, M.L., et al., *A failure analysis of invasive breast cancer: most deaths from disease occur in women not regularly screened.* Cancer, 2014. **120**(18): p. 2839-46.
46. Gold, R.H., *The evolution of mammography.* Radiol Clin North Am, 1992. **30**(1): p. 1-19.
47. Leborgne, R., *Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography; calcifications in carcinomas.* Am J Roentgenol Radium Ther, 1951. **65**(1): p. 1-11.
48. Kalaf, J.M., *Mammography: a history of success and scientific enthusiasm.* Radiologia brasileira, 2014. **47**(4): p. VII-VIII.
49. Oyar, O., Gülsoy UK *Tıbbi görüntüleme fiziği*. 2003, Rekmay Basım: Ankara. p. 235-276.
50. Tabar, L., et al., *The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit.* J Epidemiol Community Health, 1989. **43**(2): p. 107-14.
51. Mandelson, M.T., et al., *Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers.* J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(13): p. 1081-7.
52. Hooley, R.J., M.A. Durand, and L.E. Philpotts, *Advances in digital breast tomosynthesis.* American Journal of Roentgenology, 2017. **208**(2): p. 256-266.
53. Pisano, E.D., et al., *Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening.* New England Journal of Medicine, 2005. **353**(17): p. 1773-1783.
54. E, T., *Klinik Radyoloji*. 2. Baskı ed. 2008, Bursa: Güneş&Nobel.

55. G, A., *Meme Lezyonlarında Mamografi*, in *TRD*. 1998. p. 74-78.
56. A, A., *Dijital Mamografi*. 1998. p. 88-90.
57. *Temel Radyoloji Fiziği*, ed. B.P. Pabuşçu Y. 2008: TRD.
58. Miller, E.R., E.M. McCurry, and B. Hruska, *An infinite number of laminagrams from a finite number of radiographs.* Radiology, 1971. **98**(2): p. 249-55.
59. Niklason, L.T., et al., *Digital tomosynthesis in breast imaging.* Radiology, 1997. **205**(2): p. 399-406.
60. Dobbins, J.T., 3rd and D.J. Godfrey, *Digital x-ray tomosynthesis: current state of the art and clinical potential.* Phys Med Biol, 2003. **48**(19): p. R65-106.
61. Smith, A., *Full-field breast tomosynthesis.* Radiol Manage, 2005. **27**(5): p. 25-31.
62. Wu, T., et al., *A comparison of reconstruction algorithms for breast tomosynthesis.* Med Phys, 2004. **31**(9): p. 2636-47.
63. Baker, J.A. and J.Y. Lo, *Breast tomosynthesis: state-of-the-art and review of the literature.* Acad Radiol, 2011. **18**(10): p. 1298-310.
64. Sechopoulos, I., *A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process.* Medical Physics, 2013. **40**(1): p. 014301.
65. Sechopoulos, I. and C. Ghetti, *Optimization of the acquisition geometry in digital tomosynthesis of the breast.* Med Phys, 2009. **36**(4): p. 1199-207.
66. Vedantham, S., et al., *Digital Breast Tomosynthesis: State of the Art.* Radiology, 2015. **277**(3): p. 663-84.
67. Bissonnette, M., et al., *Digital breast tomosynthesis using an amorphous selenium flat panel detector.* Proc. SPIE, 2005. **5745**.
68. Durand, M.A., et al., *Tomosynthesis-detected Architectural Distortion: Management Algorithm with Radiologic-Pathologic Correlation.* Radiographics, 2016. **36**(2): p. 311-21.
69. Korhonen, K.E., et al., *Strategies to Increase Cancer Detection: Review of True-Positive and False-Negative Results at Digital Breast Tomosynthesis Screening.* Radiographics, 2016. **36**(7): p. 1954-1965.
70. Hakim, C.M., et al., *Digital breast tomosynthesis in the diagnostic environment: A subjective side-by-side review.* AJR Am J Roentgenol, 2010. **195**(2): p. W172-6.
71. Nakashima, K., et al., *Comparison of visibility of circumscribed masses on Digital Breast Tomosynthesis (DBT) and 2D mammography: are circumscribed masses better visualized and assured of being benign on DBT?* Eur Radiol, 2017. **27**(2): p. 570-577.
72. Noroozian, M., et al., *Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization.* Radiology, 2012. **262**(1): p. 61-8.
73. Brandt, K.R., et al., *Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting.* AJR Am J Roentgenol, 2013. **200**(2): p. 291-8.
74. Bernardi, D., et al., *Effect of integrating 3D-mammography (digital breast tomosynthesis) with 2D-mammography on radiologists' true-positive and false-positive detection in a population breast screening trial.* Eur J Cancer, 2014. **50**(7): p. 1232-8.
75. Ciatto, S., et al., *Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study.* Lancet Oncol, 2013. **14**(7): p. 583-9.
76. Skaane, P., et al., *Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis: results from the prospective population-based Oslo*

*Tomosynthesis Screening Trial.* Breast Cancer Res Treat, 2018. **169**(3): p. 489-496.
77. Hofvind, S., et al., *Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Digital Mammography: Evaluation in a Population-based Screening Program.* Radiology, 2018. **287**(3): p. 787-794.
78. Gennaro, G., D. Bernardi, and N. Houssami, *Radiation dose with digital breast tomosynthesis compared to digital mammography: per-view analysis.* Eur Radiol, 2018. **28**(2): p. 573-581.
79. Durand, M.A., *Synthesized Mammography: Clinical Evidence, Appearance, and Implementation.* Diagnostics (Basel, Switzerland), 2018. **8**(2): p. 22.
80. Nelson, J.S., et al., *How does c-view image quality compare with conventional 2D FFDM?* Med Phys, 2016. **43**(5): p. 2538.
81. Freer, P.E., et al., *Clinical implementation of synthesized mammography with digital breast tomosynthesis in a routine clinical practice.* Breast Cancer Res Treat, 2017. **166**(2): p. 501-509.
82. Boyd, N.F., et al., *Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study.* J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(9): p. 670-5.
83. Zuckerman, S.P., et al., *Imaging With Synthesized 2D Mammography: Differences, Advantages, and Pitfalls Compared With Digital Mammography.* American Journal of Roentgenology, 2017. **209**(1): p. 222-229.
84. Alshafeiy, T.I., et al., *Comparison Between Digital and Synthetic 2D Mammograms in Breast Density Interpretation.* AJR Am J Roentgenol, 2017. **209**(1): p. W36-w41.
85. Conant, E.F., et al., *Agreement between Breast Percentage Density Estimations from Standard-Dose versus Synthetic Digital Mammograms: Results from a Large Screening Cohort Using Automated Measures.* Radiology, 2017. **283**(3): p. 673-680.
86. Gastounioti, A., et al., *Effect of Mammographic Screening Modality on Breast Density Assessment: Digital Mammography versus Digital Breast Tomosynthesis.* Radiology, 2019. **291**(2): p. 320-327.
87. Luparia, A., et al., *Accuracy of tumour size assessment in the preoperative staging of breast cancer: comparison of digital mammography, tomosynthesis, ultrasound and MRI.* Radiol Med, 2013. **118**(7): p. 1119-36.
88. Förnvik, D., et al., *Breast tomosynthesis: Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography.* Acta Radiologica, 2010. **51**(3): p. 240-247.
89. Sendur, H.N., et al., *Comparison of Mass Size Measurements: Synthesized Mammography Versus Full-Field Digital Mammography.* Acad Radiol, 2019.
90. Hwang, E., et al., *Variable Appearances of Ductal Carcinoma In Situ Calcifications on Digital Mammography, Synthesized Mammography, and Tomosynthesis: A Pictorial Essay.* Can Assoc Radiol J, 2018. **69**(1): p. 2-9.
91. Tagliafico, A., et al., *Characterisation of microcalcification clusters on 2D digital mammography (FFDM) and digital breast tomosynthesis (DBT): does DBT underestimate microcalcification clusters? Results of a multicentre study.* Eur Radiol, 2015. **25**(1): p. 9-14.
92. Destounis, S.V., A.L. Arieno, and R.C. Morgan, *Preliminary clinical experience with digital breast tomosynthesis in the visualization of breast microcalcifications.* J Clin Imaging Sci, 2013. **3**: p. 65.

93. Kopans, D., et al., *Calcifications in the breast and digital breast tomosynthesis.* Breast J, 2011. **17**(6): p. 638-44.
94. Svane, G., et al., *Clinical experience of photon counting breast tomosynthesis: comparison with traditional mammography.* Acta Radiol, 2011. **52**(2): p. 134-42.
95. Roth, R.G., et al., *Digital Breast Tomosynthesis: Lessons Learned from Early Clinical Implementation.* RadioGraphics, 2014. **34**(4): p. E89-E102.
96. Rafferty, E.A., et al., *Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial.* Radiology, 2013. **266**(1): p. 104-13.
97. Peppard, H.R., et al., *Digital Breast Tomosynthesis in the Diagnostic Setting: Indications and Clinical Applications.* Radiographics, 2015. **35**(4): p. 975-90.
98. A, S., *Synthesized 2D mammographic imaging: theory and clinical performance. Hologic. http://www.lowdose3d.com/images/C-View-White-Paper.pdf*.
99. Ratanaprasatporn, L., S.A. Chikarmane, and C.S. Giess, *Strengths and Weaknesses of Synthetic Mammography in Screening.* Radiographics, 2017. **37**(7): p. 1913-1927.
100. Sidky, E.Y., et al., *Enhanced imaging of microcalcifications in digital breast tomosynthesis through improved image-reconstruction algorithms.* Med Phys, 2009. **36**(11): p. 4920-32.
101. Park, J.M., et al., *Breast Tomosynthesis: Present Considerations and Future Applications.* RadioGraphics, 2007. **27**(suppl_1): p. S231-S240.
102. Freer, P.E. and N. Winkler, *Synthesized Digital Mammography Imaging.* Radiol Clin North Am, 2017. **55**(3): p. 503-512.
103. *Further Revisions to Guidance Notes for Ultrasound Scanners used in the Examination of the Breast, with Protocol for Quality Testing. Evaluation Reprt MDA/98/52.* , M.D. Agency, Editor. 1999: London.
104. Teh, W.L., et al., *Ultrasound Guided Core Biopsy of Suspicious Mammographic Calcifications Using High Frequency and Power Doppler Ultrasound.* Clinical Radiology, 2000. **55**(5): p. 390-394.
105. Cleverley, J.R., A.R. Jackson, and A.C. Bateman, *Pre-operative localization of breast microcalcification using high-frequency ultrasound.* Clinical Radiology, 1997. **52**(12): p. 924-926.
106. Knopp, M.V., et al., *Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors.* J Magn Reson Imaging, 1999. **10**(3): p. 260-6.
107. Carmeliet, P. and R.K. Jain, *Angiogenesis in cancer and other diseases.* Nature, 2000. **407**(6801): p. 249-57.
108. Saslow, D., et al., *American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography.* CA Cancer J Clin, 2007. **57**(2): p. 75-89.
109. Mann, R.M., et al., *Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging.* European radiology, 2008. **18**(7): p. 1307-1318.
110. Kuhl, C., *The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice.* Radiology, 2007. **244**(2): p. 356-78.
111. Bennani-Baiti, B. and P.A. Baltzer, *MR Imaging for Diagnosis of Malignancy in Mammographic Microcalcifications: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Radiology, 2017. **283**(3): p. 692-701.

112. Barreau, B., et al., *Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic–pathologic correlations.* European journal of radiology, 2005. **54**(1): p. 55-61.
113. Stomper, P., et al., *Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation.* Radiology, 1989. **172**(1): p. 235-241.
114. Ikeda, D. and I. Andersson, *Ductal carcinoma in situ: atypical mammographic appearances.* Radiology, 1989. **172**(3): p. 661-666.
115. Weigel, S., et al., *Calcifications in Digital Mammographic Screening: Improvement of Early Detection of Invasive Breast Cancers?* Radiology, 2010. **255**(3): p. 738-745.
116. Nyante, S.J., et al., *The association between mammographic calcifications and breast cancer prognostic factors in a population-based registry cohort.* Cancer, 2017. **123**(2): p. 219-227.
117. Wilkinson, L., V. Thomas, and N. Sharma, *Microcalcification on mammography: approaches to interpretation and biopsy.* The British journal of radiology, 2017. **90**(1069): p. 20160594-20160594.
118. Castellaro, A.M., et al., *Oxalate induces breast cancer.* BMC Cancer, 2015. **15**: p. 761.
119. Morgan, M.P., M.M. Cooke, and G.M. McCarthy, *Microcalcifications associated with breast cancer: an epiphenomenon or biologically significant feature of selected tumors?* J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2005. **10**(2): p. 181-7.
120. *Pathology reporting of breast disease: a joint document incorporating the third edition of the NHS Breast Screening Programme's guidelines for pathology reporting in breast cancer screening and the second edition of The Royal College of Pathologists' minimum dataset for breast cancer histopathology*. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/465530/nhsbsp58-high-resolution.pdf. 2005.
121. Chou, C.P., et al., *Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast enhanced tomosynthesis--Comparison to contrast-enhanced breast MRI.* Eur J Radiol, 2015. **84**(12): p. 2501-8.
122. Samala, R.K., et al., *Analysis of computer-aided detection techniques and signal characteristics for clustered microcalcifications on digital mammography and digital breast tomosynthesis.* Phys Med Biol, 2016. **61**(19): p. 7092-7112.
123. Sahiner, B., et al., *Computer-aided detection of clustered microcalcifications in digital breast tomosynthesis: a 3D approach.* Med Phys, 2012. **39**(1): p. 28-39.
124. E., T., *Klinik Radyoloji*. 2008. 821-841.
125. D'Orsi, C., E. Sickles, and E. Morris, *Breast imaging reporting and data system: ACR-BI-RADS-breast imaging atlas, 5th.* American College of Radiology, 2013.
126. Horvat, J.V., et al., *Calcifications at Digital Breast Tomosynthesis: Imaging Features and Biopsy Techniques.* RadioGraphics, 2019. **39**(2): p. 307-318.
127. Lee, K.A., et al., *BI-RADS 3: Current and Future Use of Probably Benign.* Curr Radiol Rep, 2018. **6**(2): p. 5.
128. Michaels, A., et al., *Imaging and Histopathologic Features of BI-RADS 3 Lesions Upgraded during Imaging Surveillance.* Breast J, 2017. **23**(1): p. 10-16.
129. Rominger, M., C. Wisgickl, and N. Timmesfeld, *Breast microcalcifications as type descriptors to stratify risk of malignancy: a systematic review and meta-analysis of 10665 cases with special focus on round/punctate microcalcifications.* Rofo, 2012. **184**(12): p. 1144-52.

130. Linda, A., et al., *Role of magnetic resonance imaging in probably benign (BI-RADS category 3) microcalcifications of the breast.* Radiol Med, 2014. **119**(6): p. 393-9.
131. Michaels, A.Y., et al., *Assessment and Management of Challenging BI-RADS Category 3 Mammographic Lesions.* Radiographics, 2016. **36**(5): p. 1261-72.
132. Spak, D.A., et al., *BI-RADS® fifth edition: A summary of changes.* Diagnostic and Interventional Imaging, 2017. **98**(3): p. 179-190.
133. Skaane, P., et al., *Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial.* Radiology, 2019. **291**(1): p. 23-30.
134. Freer, P.E., *Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening.* Radiographics, 2015. **35**(2): p. 302-15.
135. Zuckerman, S.P., et al., *Survey results regarding uptake and impact of synthetic digital mammography with tomosynthesis in the screening setting.* Journal of the American College of Radiology, 2019.

# 9.ÖZET


## SENTETİK TOMOSENTEZ MAMOGRAFİNİN MİKROKALSİFİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ TANISAL ETKİNLİĞİ

Çalışmamızın amacı, mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde sentetik mamografinin (SM) tanısal etkinliğini dijital mamografi (DM) ile karşılaştırarak araştırmaktır.

Çalışmamızda 2018 ile 2019 yılları arasında ünitemize başvuran, yapılan dijital mamografi ve dijital meme tomosentezde (DMT) mikrokalsifikasyonu bulunan, 28 malign, 48 benign olmak üzere toplam 76 olgu retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Olgular farklı dijital mamografi tecrübesine sahip 3 radyolog tarafından, BI-RADS kategorisi ve görünürlük açısından bağımsız olarak değerlendirildi. SM+DMT ve DM gruplarında ROC analizi yapılarak, duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan alan değerleri hesaplandı. Radyologlar arası BI-RADS kategori ve görünürlük uyumu sınıf içi korelasyon katsayısı ile hesaplandı.

BI-RADS kategorizasyonunda çalışmacılar arası uyum her iki görüntüleme yönteminde "çok iyi" düzeyde bulundu (DM ICC değeri:0.93; SM ICC değeri:0.94). Malign kalsifikasyonlar için tüm çalışmacıların ortalama eğri altında kalan alan değerleri DM'de 0.80 ( 95% CI: 0.75-0.85) SM'de 0.85 (95%

CI:0.80-0.89) olarak bulunmuş olup, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.0603). Dens grup analizinde, tüm çalışmacıların ortalama eğri altında kalan alan değerleri DM'de 0.87 ( 95% CI: 0.75-0.94), SM'de 0.93 (95% CI:0.83-0.98) olarak bulunmuş olup, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.0571).

Sentetik mamografi, mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde dijital mamografi ile karşılaştırıldığında benzer tanısal performans göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Sentetik mamografi, dijital meme tomosentez, mikrokalsifikasyon

# 10.SUMMARY

## DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF SYNTHETIC MAMMOGRAPHY FOR THE EVALUATION OF MICROCALCIFICATIONS

The aim of this study is to investigate the diagnostic performance of synthetic mammography in the detection of microcalcifications by comparing with digital mammography.

In this retrospective study, 76 mammograms (28 malignant calcifications and 48 benign calcifications) with microcalcifications from patients who underwent FFDM and DBT between 2018 and 2019 were included. All cases were rewieved independently by 3 radiologists blinded to histology with different experience. Readers interpreted each image, first DM then SM and their BI-RADS and visibility scores were tabulated. Readers' AUC values were calculated with ROC analysis in SM + DMT and DM groups. The interobserver agreement was calculated with intraclass correlation coefficient (ICC).

The interobserver agreement was excellent for BI-RADS categorization (DM ICC= 0.93; SM ICC = 0.94). The mean AUC values for malignant calcifications were 0.80 (95% CI: 0.75-0.85) and 0.85 in SM (95% CI: 0.80-0.89), and no significant difference was found between the two groups (p = 0.0603). In the dens group analysis, mean AUC values of all the cases were found to be 0.87 (95% CI: 0.75-0.94) for DM, 0.93 (95% CI: 0.83-0.98) for SM, and no significant difference was found between the two groups (p = 0.0571).

Synthetic mammography had similar diagnostic performance in the evaluation of microcalcifications compared to digital mammography

**Keywords:** Synthetic mammography, digital breast tomosynthesis, microcalcification

# 11.EKLER

## Ek-1 Etik Kurul Onayı

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU**

| | | |
|---|---|---|
| **ETİK KURUL BİLGİLERİ** | **ETİK KURULUNUN ADI** | **Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu** |
| | **AÇIK ADRES** | **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara** |
| | **TELEFON** | **0312 202 69 58** |
| | **FAKS** | **0312 202 46 73** |
| | **E-POSTA** | tipetikkurul@gazi.edu.tr |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **BAŞVURU BİLGİLERİ** | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | **Sentetik tomosentez mamografinin mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesindeki tanısal etkinliği** | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI | **Prof. Dr. Serap GÜLTEKİN** | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ | Radyoloji AD. / G.Ü.T.F. | | | |
| | DESTEKLEYİCİ (Varsa) | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN TÜRÜ | Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık tezi | | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ ☒ | ÇOK MERKEZLİ ☐ | ULUSAL ☒ | ULUSLARARASI ☐ |

| | Belge Adı | Tarihi | Ver.No | Dili |
|---|---|---|---|---|
| **DEĞERLENDİRİLEN BELGELER** | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 02.11.2018 | 1 | Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ |
| | AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU | | | Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐ |

| | Belge Adı | | Açıklama |
|---|---|---|---|
| **DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER** | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | ☐ | |
| | BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU | ☐ | |
| | DİĞER | ☐ | |

| | |
|---|---|
| **KARAR BİLGİLERİ** | **Karar No: 319** **Toplantı tarihi: 12.11.2018** |

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

| | |
|---|---|
| **ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI** | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| **BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:** | Prof. Dr. Canan ULUOĞLU |

| **Unvanı/Adı/Soyadı** | **Uzmanlık Alanı** | **Kurumu** | **Cinsiyet** | | **Araştırma ile ilişki** | | **Katılım *** | | **İmza** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN | Tıbbi Farmakoloji A.D | G.Ü.T.F | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD. | Adli Tıp AD. | G.Ü.T.F | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR | Fizyoloji AD. | G.Ü.T.F. | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE | Kardiyoloji AD. | G.Ü.T.F | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof. Dr. Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE | Radyoloji AD. | G.Ü.T.F | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE | Tıbbi Biyokimya A.D | G.Ü.T.F | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE | Tıp Tarihi ve Etik AD. | G.Ü.T.F | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | Katılmadı |
| Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE | Psikiyatri AD. | G.Ü.T.F. | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE | Tıbbi Farmakoloji | COMMAT Ldt. | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | Katılmadı |
| Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE | İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD. | Ank.Numune Eğt. ve Araşt.Hast. | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE | Genel Cerrahi AD. | A.Ü.T.F. | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | Katılmadı |
| Doç. Dr. Anıl TAPISIZ UYE | Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD. | G.Ü.T.F | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Prof. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE | Biyoistatistik AD. | H.Ü.T.F. | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | Katılmadı |
| Doktor Öğr.Üyesi Mustafa GÖKSU UYE | Hukukçu | A.H.B.V.Ü Hukuk Fakültesi | E ☒ | K ☐ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |
| Aysel ÖZER UYE | Sivil Temsilci | Emekli Öğr. Üyesi | E ☐ | K ☒ | E ☐ | H ☒ | E ☒ | H ☐ | |

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

# 12. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Pınar KILIÇ

Doğum Yeri ve Tarihi : Ağrı/ 15.02.1989

Eğitimi:

İhtisas Eğitimi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D.

Üniversite : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lise : Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- Türk Radyoloji Derneği
- Avrupa Radyoloji Derneği