T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYODİYAGNOSTİK ANABİLİM DALI

115 804

MENAPOZDA HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ;

MAMMOGRAFİK BULGULARDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

DR.AYŞEGÜL SARSILMAZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR.PINAR BALCI

İZMİR - 2002

Tezimin hazırlanması aşamasında değerli katkıları için tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Pınar Balcı'ya,istatistiksel analizde yol gösteren Sayın Prof.Dr.Gazanfer Aksakoğlu'na asistanlık eğitimim sırasında değerli bilgileri ve deneyimleri ile beni yönlendiren, zenginleştiren tüm hocalarıma

Teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1.GİRİŞ VE AMAÇ: 1

2.GENEL BİLGİLER:

1.Embriyoloji 2
2.Meme Anatomisi 2-4
3.Memenin Arteryel Ve Venöz Dolaşımı 5-6
4.Memenin Lenfatik Sistemi 6-7
5.Memenin Sinirleri 7
6.Memenin Fizyolojisi 7-10
7.Mammografi Görüntüleme Tekniği 10-11
8.Memenin Radyolojik Anatomisi 12
9.Hormon Replasman Tedavisi 13-14
10.Hormon Replasman Tedavisinde Yöntemler 14-16
11.HRT ve Meme Kanseri İlişkisi 16-18

3.GEREÇ VE YÖNTEM 18-20

4.BULGULAR 21-38

1.Devamlı Kombine Tedavi Alan Grup 21-24
2.Östrojen Alan Grup 24-27
3.Siklik Kombine Tedavi Alan Grup 28-30
4.Tibolone Alan Grup 31-34
5.Kontrol Grubu 34-38

5.OLGU ÖRNEKLERİ 39-41

6.TARTIŞMA 42-47

8.ÖZET 48-49

9.KAYNAKLAR 50-54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınların en sık görülen malign tümörü meme kanseridir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerin akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra 3.en sık nedenini oluşturmaktadır.Günümüzde istatistikler her 8 kadından birinde meme kanseri geliştiğini göstermektedir.Her yıl yaklaşık 1 milyon yeni tanı konmaktadır.Bu nedenle meme hastalıkları tüm dünyada giderek güncelliğini arttıran bir konu durumuna gelmiştir.Bugün meme akciğer, kalp ve diğer organlar gibi tek başına incelenen bir organ niteliğini kazanmıştır(1)

Memede rastlanan lezyonların ayırıcı tanısının doğru olarak yapılması olgunun prognozu yönünden çok önemlidir. Meme incelemesi klinik muayene, radyolojik inceleme ve histolojik inceleme ile yapılır. Radyolojik inceleme yöntemlerinden olan mammografi "altın standart" olan yöntemdir. Mammografi'nin doğru tanıya yardımcı olabilmesi filmin niteliğine ve filmlerin doğru olarak değerlendirilebilmesine bağlıdır.Meme dokusunda yaş, menstüral siklusla, laktasyon, menapoz, hormon replasman tedavisi ile birçok değişikler görülür.(2)

Mammografi iyi bir teknik ile gerçekleştirilirse lezyon saptama duyarlılığı %85-97 arasındadır. Memede parankimatöz doku yoğunluğunun arttığı veya fibrozisin geliştiği dönemlerde lezyonların tanımlanması güçtür.Yağlı memelerde ise tanı daha kolaydır.Son yıllarda kullanma yaygınlığı artan postmenapozal hormon replasman tedavisinin meme dansitesini arttırdığı ve lezyonların tanısını güçleştirdiğine ilişkin değişik sonuçlar veren birçok çalışma yayımlanmıştır.(3-9)

Bu çalışmada ,9 Eylül Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast. Ve Doğum AD Menapoz Kliniği ve Radyodiyagnostik AD. Mammografi Ünitesine başvuran,hormon replasman tedavisi alan,İzmir ve çevresi kadın populasyonunda, kullanılan tedavi şekillerine göre, mammografik dansite ve parankimal patternde izlenen değişiklikleri, tedavi sırasında gelişen lezyon insidansını geriye yönelik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

1.EMBRİYOLOJİ

İnsan memesi, embriyolojik gelişmenin 6.haftasında maksilladan kasığa dek uzanan ektodermal bir kalınlaşma şeklindedir. Buna süt çizgisi denir. 5.ayda insan memesi deri altı bağ dokusu içinde yelpaze şeklinde dağılan 15-20 adet uçları topuz şeklinde genişlemiş süt kanalları şeklinde izlenir.7 ve 8.aylarda kanal boşlukları lümen şekline dönüşür.Aynı zamanda meme başının gelişmesini sağlayacak küçük bir içe çökük bölge belirir.Doğumda areola, deriden hafifçe kalınlaşma gösterir ve az miktarda bez (montgomery) kapsar.Doğumdan kısa bir süre sonra areola hafif derecede artan pigmentasyonla etraf dokudan kolayca ayrılır.Yeni doğanda anneye ait yüksek östrojen seviyesinin etkisi ile glandlarda duktus sisteminde hipertrofi, asinilerde belirginleşme ve stroma damarlanmasında artma izlenebilir.Doğumun 2.-3.haftasında değişiklikler kendiliğinden geriler.(10)

2.MEME ANATOMİSİ

Meme parasternal çizgi, orta aksiller çizgi ve 2-6. kotlar arasında kalan alanda büyük kısmı M.Pektoralis majör üzerine oturmuş bir bezdir. Derinliği M.Pektoralis majörün aponevrozuna kadardır. Ter bezlerinin apokrin sınıfındandır.

Memelerin, Amastia; memelerin hiç oluşmaması, Athelia ve polithelia; meme başının yokluğu ve birden fazla meme başı bulunması, polimasthia; memelerin ikiden fazla olması, aksesuar meme; aksiller ve inguinal bölgelerde 2 meme şeklinde embriyonal anomalileri görülebilmektedir.Normalde memeler 150-200 gr ağırlığında olmaktadır.Ancak bu kişiye, ırka ve fizyolojik duruma göre değişiklik gösterebilir. Normalden küçük olduğu durumlarda, mikromastia, büyük olduğu durumlarda makromastia olarak isimlendirilir.(11). Anatomik katları:

1- Deri tabakası

2- Deri altı dokusu

3- Meme bezi

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

4- Meme arkası gevşek bağ dokusu yağ tabakasıdır.

1- Deri Tabakası: Vücudu örten derinin devamıdır. Merkezde görülen koyu renkli kısım, areola adını alır ve ortasında meme başı papilla izlenir. Areola altındaki yağ bezlerinin yaptığı kabartılar, morgagni tüberküllerini meydana getirirler.

Papillaların ucunda 12-20 adet kadar delik vardır. Bu deliklere porilactiferi denir. Bunlar süt kanallarının açıldıkları deliklerdir. Papilla derisinin altında düz kas lifleri vardır.

2-Deri Altı Dokusu. Meme bezini çepeçevre sardığı için memenin yağ kapsülü de denilir. Doku areoladan dışa doğru gittikçe kalınlaşır ve deriden başlayan fibröz yağ dokusu bölmeleri ile bölümlere ayrılır (septum fibrozum). Bu bölümlere panniculus adipozus denir. Septum fibrozumlar deri altı dokusunu bölümlere ayırdıktan sonra meme bezini önden ve arkadan sarar ve meme bezinin önünde ve arkasında adeta kapsül meydana getirir. Meme bezinin yerinde meydana gelen kapsüle yüzeyel fasyanın yüzeyel yaprağı, meme bezi ile M.Pektoralis majör arasında bulunan, arka yüzü kaplayan kapsüle yüzeyel fasyanın derin yaprağı denir. Memeyi saran bu fibröz lifler, meme bezini meydana getiren lifler arasında da yayılıp bu lobları birbirinden ayırırlar. Meme derisinden başlayan bir kısım fibröz lifler, meme loblarını sardıktan sonra meme altındaki derin fasyaya yapışmaktadır. Bunlara Cooper ligamanları denilir. Meme bezi asinuslarında herhangi bir patolojik nedenle genişleme olursa, fibröz septumlar gerilip tutundukları deriyi içeriye çeker ve portakal kabuğu görünümü meydana getirirler.

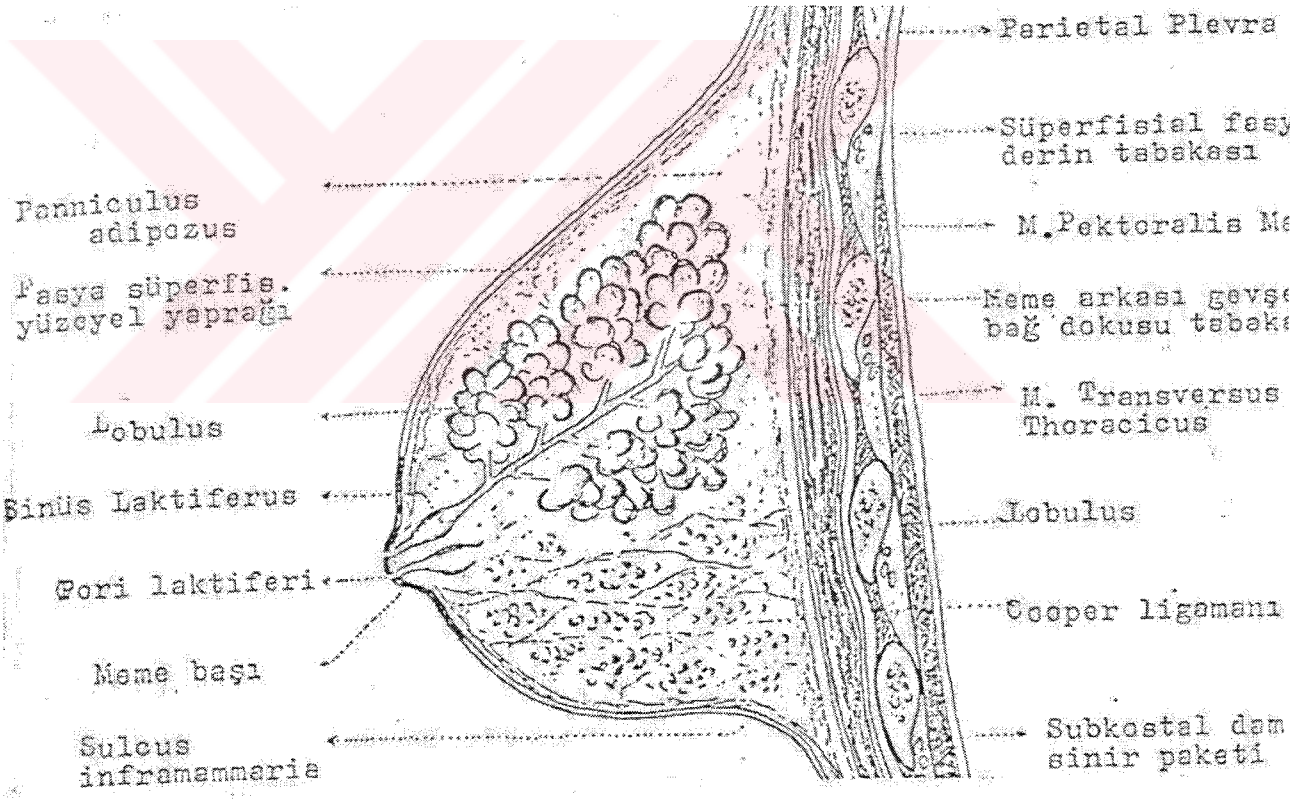
3-Meme Bezi (Glandula Mammaria): Meme bezi alveolar bir bezdir. 12-20 adet her birinin ayrı kanalı olan lobtan meydana gelmiştir.

Meme bezinin en küçük ünitesi asinilerdir. Asiniler tek sıralı kübik veya silindirik epitelle döşelidir. Asiniler bir araya gelerek lobülleri ,asinusların boşaltıcı kanalikülleri de birleşerek toplayıcı duktusları oluştururlar. Lobulusların kanalları olan toplayıcı duktuslar birleşip ductus lactiferileri meydana getirirler. Bir ductus lactiferiye bağlı lobuluslar, lobu oluştururlar. Ductus lactiferiler, meme başına yaklaştıklarında genişleme gösterirler (Sinus lactiferus). Bu

sinuslar emzirme esnasında küçük süt rezarvuarı vazifesi görürler. Sonra her ductus lactiferus meme başındaki deliğine (porilactiferi) açılır.(10-12)

4- Meme Arkası Gevşek Bağ Dokusu: Kapsulla adipozanın meme bezi arkasındaki kısmı ile, memenin oturduğu, M.Pektoralis majörün fasyası arasındaki gevşek bağ dokusudur. Bu doku memenin fasya pektoralis önünde oynamasını sağlar. Memenin kapsülü ile gevşek bağ dokusu arasındaki kısma "fossa retromammaria" denilir.

Şekil 1.Meme anatomisinin şematik görünümü



3.MEMENİN ARTERİEL VE VENÖZ DOLAŞIMI

Memelere 4 arterden kan gelmektedir. A.torasika interna, A.torasika suprema, A.torasikalateralis ve A.torakoakromialis.

A.torasika interna: A.subklavianın bir dalıdır. Klavikula ve 1.kot arkasından geçer. Sternum dış kenarı, 1 cm mesafede içe doğru ilerler. 6-7 kıkırdak kot düzeyinde uç dallara ayrılır ve birçok yan dallar verir. Sternum arkasında arter ağı yapan, ramus sternalisin bir çok dalı, 5 ve 6. interkostal aralıklardan göğüs duvarı ön yüzüne geçerler (ramus perforantes). Bu arterler sternum önünde dağıldığı gibi toraksın ön yüzündeki kaslara, cilde ve memelere dağılırlar.

A. Torasikasupramea: A.aksillarisin yan dalıdır. M.Pektoralis majör ve minöre giden dalları vardır.

A.Torasika Lateralis: A. Aksillarisin dalıdır. Ve pektöral kaslara dallar verir ve memelere giden mammari lateralis dalları vardır.(11,12,13)

Memeler zengin deri altı yüzeyel ven anastamoz ağına sahiptirler. Bu venler gebelik sırasında belirgin genişlemeler gösterir. Meme bezi venleri arterial kan akımına paralel seyrederler. Meme venlerini iki ayrı ana gruba ayırarak inceleyebiliriz:

1-Yüzeyel cilt altı venleri

2- Derin venler.

Sternum kenarı yönünde birbirine yaklaşan yüzeyel venler vena mammaria internaya açılmak üzere perforan venlere katılır. Derin venöz sistem 3 grubta toplanmıştır:

1- En büyük derin ven grubunu meydana getiren vena mammaria internanın perforan dalları

2- Aksiller ven

3- İnterkostal venler

İnterkostal venler, vena azigosa ve oradan vena kava superiore açılır. İnterkostal venler, ayrıcı vertebral venler ile de doğrudan ilişkilidir.(11,12)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

4.MEMENİN LENFATİK SİSTEMİ

Memedeki lenf akımı, meme bezi ve meme derisinden toplanan lenften oluşur.

A- Yüzeyel Lenfatikler: 2 meme deri alti yüzeyel lenfatikleri aracılığı ile birbirleri ile bağlantılıdırlar. Göğüs yüzeyi boyun ve batın arasında birbirleri ile bağlantısı olan bir lenfatik ağ vardır. Bazı deri altı lenfatikleri diğer tarafın koltuk altı lenf nodüllerine boşalırlar. Ayrıca areola çevresinde toplayıcı bir lenfatik ağ vardır.

B- (Meme içi) Lenfatikleri: Memenin derin lenfatikleri aşağıdaki yolları izlerler.

a- Anterior pektoral lenf nodülleri

b- Subkapsüler lenf nodülleri

c- Santral aksiller lenf nodülleri

d- Subklavikular lenf nodülleri

e- İnterpektoral lenf nodülleri

f- İnternal parasternal lenf nodulleri

1- Memenin orta bölümünden başlayan birkaç tanesi ductuslar boyunca ilerleyerek subareolar bölgedeki lenfatik ağda sonlanır.

2- Tüm meme glandını drene eden en önemli lenfatik yol aksiller yoldur. Bu lenfatikler direkt olarak santral aksiller nodülleri, aksiller ven çevresindeki nodüllere ve subskapular lenf nodüllerine boşalırlar.

3-Pektoralis majörü delip geçen lenfatikler, transpektoral yolu oluştururlar ve supraklaviküler nodüllerde sonlanırlar. Bunların bir kısmı ise pektoralis minör kasının arkasındaki infraklaviküler nodülleri oluştururlar.

4- Anteria mammaria interna lenfatikleri, sternuma komşu interkostal ve pektoralis majör kaslarını geçerek kot kıkırdaklarının altında mammaria interna zincirine dökülürler.

Patolojik durumlarda alternatif lenf akımları ortaya çıkar. Bunlar:

Sternum arkasına, karşı taraf mammaria interna lenf düğümlerine,

Sternumun önünden yüzeyel lenf nodları ile karşı memeye,

Mediastene,

Mammaria internal zinciri tıkalı olduğunda rektus abdominis ve rektus kılıfındaki lenfatikle, subdiafragmatik ve subperitoneal pleksuslara, karaciğer ve retroperitoneal lenf nodlarına varırlar.(1,14)

5.MEMENİN SİNİRLERİ

Pleksus servikalis ve interkostal sinirlerden gelen geniş sinir ağı vardır.

6.MEME FİZYOLOJİSİ

Memelerde meydana gelen anatomik ve fizyolojik değişmeler hormonların etkisi ile olmaktadır. Hipofizin ön lobunun düzenlediği ile over, testis, sürrenal korteks ve plasenta tarafından yapılan steroid hormonlarının etkisi, prenatal devreden başlayıp hayat boyunca devam etmektedir.

Plasentada, östrojen ve progesteronun yanında androjen, ACTH ve kortikoidlere rastlanmaktadır.

Hormonların etkisi ile memelerde meydana gelen değişimlerden kısaca bahsedelim;

Prenatal Devre: Plasenta barajını aşan anne hormonlarına karşı çocukta belli bir hassasiyet görülmektedir. Doğumdan sonra da devam eden " mastopatia neonatorum " denilen fizyolojik durum östrojen hormonlarının stimulasyonu nedeni ile meydana gelmektedir.

Çocukluk Çağı: 8-9 yaşlarına kadar olan devredir. Erkek ve kız çocuklarında memeler aynı yapıya sahiptir. Meme bezi, birçok dallara ayrılmış, yer yer kistik gelişme gösteren, bağ dokusu içinde 15-20 kadar ductustan ibarettir. Yeni doğanda ilk günlerde anneden geçen hormonlar nedeni ile yukarıda bahsedilen değişiklikler izlenebilir. Ancak bunlar 15 gün içinde kaybolur. Ductuslar kısalır, dağılır ve dallanmalar ortadan kalkar. Kız çocukları bu devrede, gonadları eksik şahısların dış görünümüne benzer bir görünüme sahiptir. 8-9 yaşlarında overlerde, büyüme başlayıp ovülasyon olmadan folikül stimülan hormon üretimi artar. Bazı

kız ve erkek çocuklarında puberteye yakın dönemde memelerde lokalize bir şişlik olabilir. Bu ductus hiperplazisidir.

Puberte: 10-16 yaş arasıdır. Memelerdeki gelişme, menarştan önce başlayıp menarşa kadar devam eder. Memelerdeki gelişme bütün dokularında olmakla birlikte özelilkle ductal sistemde belirgindir. Ductuslar uzar, genişler ve dallara ayrılır. Uçlarında tomurcuklar meydana gelir. Gelişme ilerledikçe asiner yapı meydana gelip meme gelişimini tamamlar. Bu gelişmeler over ve sürrenal korteks hormonlarının etkisi ile gerçekleşmektedir.

Seksuel Olgunluk Çağı: Yaklaşık 30 yıl kadar devam eden dönemdir. Bu dönemde östrojen ve progesteronun sinerjistik etkisi hakimdir. Menstrüal fazda, ductus epitellerinde deskuamasyon ve atrofi meydana gelmektedir. Bazen meme kanaması da görülebilir (Vikaryen menstürasyon). Siklusun proliferasyon safhasında östrojen hormonunun etkisi ile ductus epitellerinde proliferasyon, ductuslarda genişleme görülür. Siklusun ikinci safhasında korpus luteum hormonunun etkisi ile ductusların dallanmasında artma, tomurcuklanma ve yeni asiner formasyonlar meydana gelir. Premenstrual safhada, stromanın özellikle periductal kısmının önemli karakter kazanması ve memelerin hiperemi sebebi ile gerilip hacimlerinin artması, memelerdeki ağrıya yol açmaktadır.

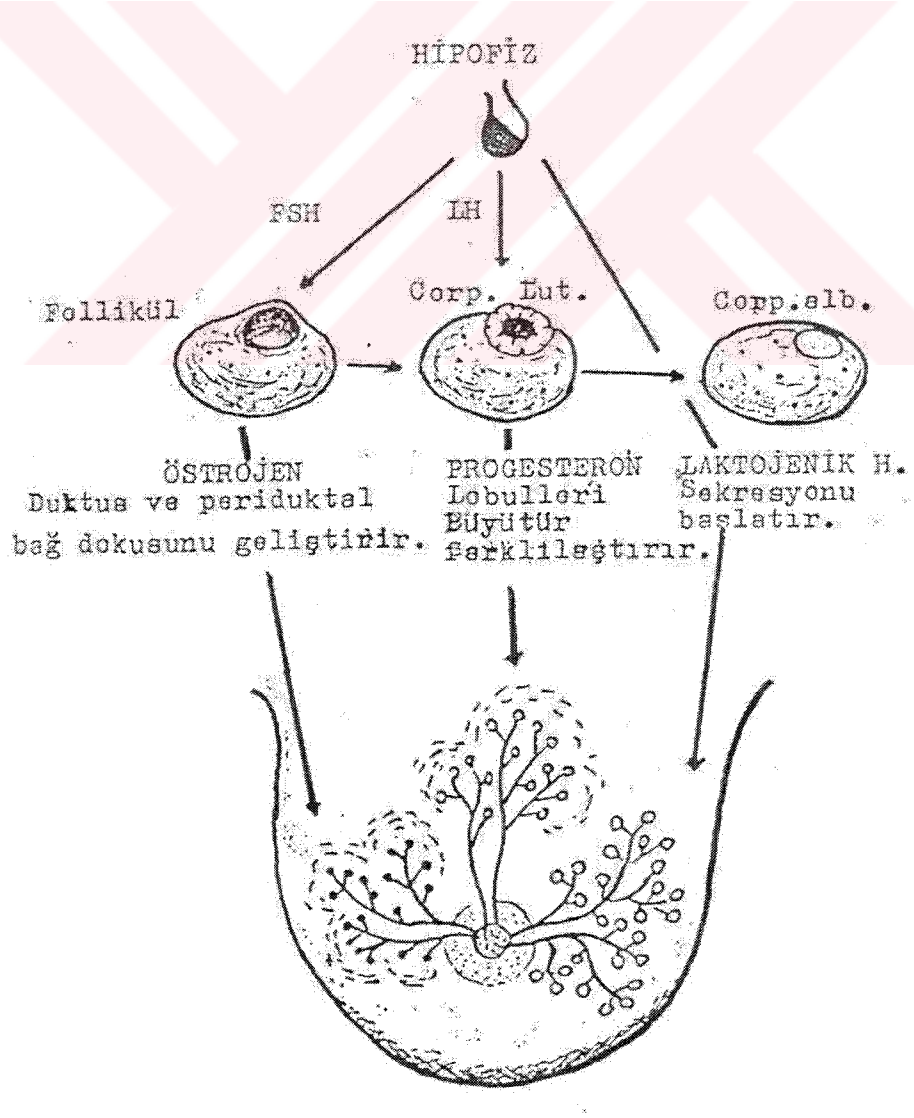
Gebelik Dönemi: seksual hormonların indirekt etkileri ile meme bezlerinde hiperplazi meydana gelir. Önce meme başı pigmentasyonu artar. Ductuslar genişleyip dallanırken, asinuslarda sayıca artma görülür ve yeni lobuluslar oluşur. Lobuluslar arasındaki bağ dokusu da daralır. Vasküler ağaçlanma artar. Gebeliğin sonuna doğru ductusların epitel hücreleri köpüklü, koyu sarı renkte sekresyon meydana getirirler (colostrum).

Laktasyon Dönemi: Gebelik sırasında az miktarda mevcut olan prolaktin doğumdan sonra artarak östrojen ve progesteronun da etkisi ile süt bezlerinin gelişme ve laktasyona hazırlanmasını destekler. Steroid hormonların seviyesinin düşmesi ile süt sekresyonunu başlatır. Bu dönemde, histolojik değişiklikler şöyledir; asiniler genişleyip, stroma daralıp görülmez hale gelir. Kesitlerde meme dokusu sadece dilate olmuş asinilerden ibaretmiş gibi görülür. Duktuslar da genişlemişlerdir.

Meme apokrin sınıfı bezlerdendir. Hücre içinde biriken sekresyon asinilere dökülürken hücrelerin üst kısmı kaybolur. Nükleusu kaybolmadığı için hücre sonra tekrar yenilenir. Doğumdan sonra bezde bu değişiklikler olurken, stromada da lenfosit ve plazmositlerden oluşan odaklar meydana gelir. Emzirme dönemindeki memelerin gösterdiği bu yapıya "mamma laktans" denir.

Laktasyondan sonra genişlemiş ve çoğalmış asiniler geriler. Lobüsler küçülür, bağ dokusu teşekkül edip memeler eski durumlarına döner. Bazen bağ dokusu ileri derecede artıp lobülusları atrofiye götürür ve memeler eski durumlarından daha küçük hale gelirler. Bazen de bağ dokusu oluşmayıp ductus ve asinilerin genişlemiş halde kaldığı görülür. Bu halde memeler gevşek kalır (mastopitozis). (2,13,14)

ŞEMA: Hormonların meme bezlerine etkileri(13)



Klimakterum: Üreme döneminin sonlanması ile başlar. 40 yaşın ikinci yarısına rastlar. Bazı kadınlarda birkaç hafta, bazılarında ise 10-20 sene kadar devam eder. Bu devrede östrojen ve progesteron seviyeleri düşer, gonadotropin salgısı artar. Memelerde atrofi başlar.

Postklimakterium ve Senium: Tipik klimakterik şikayetlerin kesilmesi ile başlar. Östrojenlerin ileri derecede azalması ile karakterizedir. Postklimakteriumu, organ ve dokuların atrofisi ile izlenen senium takip eder. Bu dönemlerde memelerde atrofi devam edip son şeklini almaktadır.(12,13)

7.MAMMOGRAFİ GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ

İlk defa 1913 yılında Salomon mastektomi ile çıkarılmış memelerde bu yöntemi uygulamıştır. Sonra daha yoğun çalışmalar yapılarak memenin 1920'lerde Leipzig klinikte radyolojik tetkiki yapılmış ve Kleinfchmidt tarafından bir kitap halinde yayımlanmıştır.(15)

1931'den 1950 yılına kadar birçok araştırıcı mammografinin klinik uygulaması üzerinde çalışmıştır. 1951'de Leborn uzun yıllar süren çalışması sonucu meme kanseri kalsifikasyonlarından bahseden bir bildiri yayımlamıştır. Uzun çalışmalar sonucu mammografi meme lezyonlarının tanısında bugünkü yerini almıştır. Mammografi; fibröz ve glandüler konnektif bağ dokusunu ve 0.1 mm çapa kadar varabilen mikrokalsifikasyonlarını gösteren mükemmel spasiyal ve kontrast rezolüsyonuna sahiptir.

Mammografide 25-40 kVp gibi değerlerde, kilovoltaj kullanılarak, yüksek fotoelektrik apsorbsiyon ile yüksek kontrasta sahip görüntüler elde edilir. Düşük kv kullanılarak memedeki yağlı dokunun ductuslar, fibröz doku, deri ve tömür dokusu gibi yağlı olmayan doku ile belirgin fark oluşturması sağlanır. Bunun nedeni yağlı dokunun diğer dokulara oranla daha az X ışını absorbe etmesidir.(14)

Görüntünün kontrastı anotun yapıldığı maddeye, primer radyasyonun filtrasyonuna, tüpün kVP ve dalga şekline, filmin ve film banyosunun özelliğine bağlıdır.

40 kVp'den fazlası yalnızca koltuk altı lenf nodüllerinin gösterilmesi için gereklidir.

Görüntünün keskinliği foküsün çapına büyütme faktörüne (foküs film uzaklığı/fokus obje) uzaklığı oranına bağlıdır.

Mammografide tüpün katotunda küçük bir fokus odağı vardır. Bu katotdaki flaman çapı ile belirlenir. Anot, Tungsten yerine Molibden ile kaplanır. Çünkü hedef atom numarası arttıkça, X ışınlarının enerjisi artar. Molibdenin atom numarası Tungsten'den daha düşüktür. Düşük kv kulanılan mammografi tüplerinde uygun tipte ışın filtrasyonu yapılmaktadır. Obje film mesafesi minimum tutulur. Işın kaynağı- film arası uzaklık sabit olup genellikle 50 cm'dir.

Modern mammografi sisteminde, volüm kaseti kullanılır. Böylece X ışınının intensifiye olması sağlanır. Özel low ratio gridleri, screen film kombinasyonları kulanılarak saçılma önlenir. Kontrast artar ve hasta için uygun doz ayarlanmış olur. Screen filmler tek emisyonludur.

Meme dokusu konik yapısı nedeni ile geometrik distorsiyondan çok etkilenir. Kalın objeler distorsiyona daha çok uğrar. Bu nedenle mammografide kompresyon uygulanır. Kompresyon ile objenin kalınlığı azalır. Bu da ekspojur süresini azaltır. Obje kalınlığı eşitlenir ve homojen hale gelir. Böylece geometrik distorsiyon ve penumbra önlenir. Objenin fiksasyonu hareketi önler. Saçılan radyasyon azalır. Kontrast ve görüntü kalitesi artar,(16)

Mammografide radyasyon dozu film başına yaklaşık 1-2 mGr dir. Memedeki küçük kalsifikasyonlar özellikle yoğun ve fibrokonektif dokudan zengin memelerde mammografik incelemede gözden kaçabilir. Kuşkulu lezyonların doğasını belirlemek için mammografide magnifikasyon yöntemi kullanılır. Magnifikasyon yöntemi ile görüntünün kenar keskinliği artar. Air gap efekti ile saçılan radyasyon miktarı azalır. X ışınının direkt kontrastı arttırılmış olur. İnce detaylar, mikrokalsifikasyonlar gibi, belirlenir. Magnifikasyon mammografisinde fokal spot 0.35 mm'nin altındadır. Mammografide, topuk etkisi önemlidir. Konik şeklinde meme dokusunda radyasyon intensitesi göğüs duvarı yakınında yüksek, meme başında daha az olmalıdır. Bu yüzden göğüs duvarı tüpün katot kısmına yerleştirilir.(12)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

8.MEMENİN RADYOLOJİK ANATOMİSİ

Bir mammografide görülen belli başlı anatomik oluşumları şunlardır:
Deriye ait oluşumlar: Deri areola, papilla
Meme Korpusu: koltuk altına kadar uzanır ve meme kuyruğunu da içerir.
Deri altı yağ dokusu
Meme ardı aralığı (retromamiller aralık)
Meme venleri izlenir.
Normal kişilerde lenfatikler ve koltuk altı lenf bezleri mammogramlarda görülmezler.

Meme glandı mammografide üçgen şeklinde görülür. Bu üçgen yapı, cildin hemen altında radyolüsen adipoz dokudan ayrı olarak göğüs duvarının kenarından meme başına uzanan glandüler bir bağ dokusunun oluşturduğu dens görünümdür.(11,13)

Meme görüntüleme yöntemlerinde 3 temel meme paterni vardır:
Fibröz (sklerotik), glandüler (liposklerotik), adipö (lipomatö) meme paternidir. Üreme çağında fibröz glandüler dokunun yerini adipöz doku alır. Superfisyal fasya ile cilt altında bulunan subkutan adipöz doku değişik kalınlıkta olabilir.

Genellikle memeler iki yönlü mammogramlar ile değerlendirilir. Kraniokaudal ve mediolateral projeksiyonlar alınır. Kraniokaudal görünümde glandüler doku dens görünür. Memenin retiküler paterni, konnektif doku ve trabeküllere bağlıdır. Normalde ductusların absorbsiyon değerleri düşük olduğu için radyogramlarda seçilemez. Ancak terminale geldiklerinde sayıları azalıp, kalınlıkları artar. Sinüs ductus laktiferözler çizgisel opasiteler şeklinde görülür.

Mammografide arter duvarlarında bazen kalsifikasyonlar görülür. Venler arterlerden daha kalın çaplıdır ve üst kadranda lokalize olarak görülebilir.

Menapozdan sonra meme parankimi görülemeyecek derecede atrofiktir. Veya genellikle üst dış kadranda meme içinde seyreden çok ince fibröz çizgisel bantlar vardır. Bazen atrofi ile birlikte üst dış kadranda yoğun homojen, izole adacıklar şeklinde rezidüel parankim bulunur.

9.HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ

Kadınlarda premenapoz ve menapoz döneminde, östrojen ve progesteron hormon eksikliğine bağlı olarak birçok sağlık problemi ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde en sık karşılaşılan sorunlar vazomotor semptomlar, genitoüriner sistem değişiklikleri ve emosyonel problemlerdir. Östrojen ve progesteron hormon eksikliğine bağlı olarak mesane ve üretrada pollakiüri, dizüri, stres ve urge inkontinans, cilt ve müköz membranlarda kuruma kaşıntı, travmalardan kolay etkilenme, kardiyovasküler sistem ile ilgili olarak koroner arter hastalıkları, angina, iskelet sistemi ile ilgili olarak osteoporoza bağlı kırıklar, bel sırt ağrıları izlenmektedir.(17-20)

Günümüzde modern menapoz tedavisinin amacı, yukarıdaki semptomları en az yan etki ile giderebilecek tedavi modellerini geliştirmektir. Ve bu nedenle hormon replasman tedavisi(HRT) gün geçtikçe klinik kullanımda artan bir yer bulmaktadır. Ancak HRT konusunda halen süregelen tartışmalar mevcuttur. Bu nedenle HRT değişik ülkelerde hatta ülkelerin farklı coğrafi bölgelerinde değişik kullanım hızlarına sahiptir ve HRT kullanım oranı %3-32 arasında değişiklik göstermektedir.(21)

HRT'nin kardiovasküler hastalıkları azaltmada osteoporozu önlemede, genitoüriner sistemi iyileştirmede ve olgunun vazomotor dengesizliğini kontrol ederek emosyonel durumunu rahatlatmadaki etkinliği kabul edilmekle birlikte; her menapoz olgusunun tedavi edilip edilmeyeceği tartışmaları halen sürmektedir. Günümüzde genel eğilim, menapoza giren ve belirgin kontr- endikasyonu bulunmayan tüm kadınlara HRT verilmesi yönündedir.(21)

Gerekliliği konusunda yeterli bilgi verilmeyen toplumlarda HRT kullanımında yarıda bırakma eğilimi görülmektedir. Bazı araştırmalara göre olguların %40'ı hormon replasman tedavisini 8 ay içinde, 2/3'ü ise 1 yıl içinde bırakmaktadır. Hormon replasman tedavisinin yarıda bırakılması, uygulamanın tüm etki ve yan etkilerini bilerek tedaviyi kabul edilen olgular arasında da söz konusu olabilmektedir. Siklik kombine tedavide %80-90, devamlı kombine tedavide ilk aylarda daha sık olmak üzere 4. aydan sonra %25'in altında rastlanan düzensiz kanamalar tedavinin yarıda bırakılmasının en önemli nedenlerinden biridir.(22)

HRT'nin kesin ve göreceli kontrendikasyonları şöyle özetlenebilir:

KESİN	GÖRECELİ KONTR.
*Myokard enfarktüsü	*İskemik kalp hastalığı
*Geçirilmiş serebrovasküler olay	*Hipertansiyon
*Geçici iskemik atak	*Kronik karaciğer hastalığı
*Akut karaciğer hastalığı	*Safra kesesi hastalıkları
*Östrojen bağımlı tümörler	*Diabet
*Meme, endometrium ca	*Hiperlipemi
*Tromboemboli	*Migren
*Epilepsi	
*Myoma uteri	

10.HORMON REPLASMAN TEDAVİSİNDE YÖNTEMLER

Östrojenlerin genital organlarda vagina epiteli, meme dokusu,uterus mukozası ve kas yapısı, serviks sekresyonu üzerine etkisi vardır. Memede duktus ve periduktal bağ dokusunu geliştirirler. Progesteron ise uterusta endometriumda sekretuar değişime ve transformasyona neden olur. Ancak östrojen ile stimüle olmayan endometriuma etkisi olmaz. Uzun süreli progesteron uygulanması ise uterus mukozasında atrofiye neden olur. Progesteron memede lobullerın büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Meme bezlerinin laktasyona hazırlanmasında sinerjistik etki yapar. Ayrıca serviks sekresyonunu azaltır(23).

HRT'nde kullanılan hormonlar östrojen ve progesterondur. Gerek yalnız gerekse kombine tedavi şekilleri mevcuttur.(23) Tablo 1 ve 2 de sıklıkla kullanılan hormonlar özetlenmiştir:

Tablo 1 : HRT'nda Kullanılan Estrojenler

Estrojenler	Kullanım Yolları	Kullanım Şekli	Doz
Estriol(süksinat)	p.o. IV	Devamlı(P)siz	2-4 mg
Mikronize estradiol (E2)	p.o.im.implant	Siklik	1-2 mg
	krem, transdermal	Devamlı P ile	
17-Beta-E2	Transdermal	Siklik	0.005 mg
		Devamlı P ile	0.1 mg
Konjuge estrojen	p.o.I.V.	Siklik	0.3-0.625 mg
		Devamlı P ile	0.9-1.25mg
Tibolone*	p.0.	Devamlı	2.5 mg

*Estrojenik progestagenik ve zayıf androjenik etkiye sahip. P:progesteron

Tablo 2 : HRT'de Kullanılan Progestagenler

*Nor-ethindrone (-asetat) (C-19 progestin)

Doz::0.350, 0.7 mgr/gün

*Medroxy-progesterone (asetat) (C21 progestin).

(En yaygın kullanılan formdur. Doz:2.5-5-10 mgr/gün.

*Deso-gestrel

*Nor gestrel

*Levo-norgestrel (Rahim içi araç yolu ile kullanılır. Doz: Günde 20 mikrogram alınır).

*Mikronize-P (lipid metabolizmasına en az yan etkisi olandır. Doz: 200-300 mgr/gün)(21).

ÖSTROJEN TEDAVİSİ;

Östrojen tedavisi oral, transdermal, vaginal yolla uygulanabilir.

Östrojenlerin oral yolla alımından sonra ,karaciğer, den ilk geçişi karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinolitik mekanizmaları etkilemektedir. Karaciğerde çeşitli globulin ve lipoproteinlerin yapımı artar.Ve bu değişimler kardiovasküler sistemde etkili olur. Kardiovaskuler hastalık riski bu sayede azalır.Plazma total kolesterolu düşer, HDL artar, faktör 7 hafifçe artabilir, insülin rezistansı artar(21).

PROGESTERON TEDAVİSİ;

HDL'yi düşürürler. Kombine uygulamalarda östrojenlerin endometriumdaki proliferatif etkilerine karşı koruyucu etkileri vardır. Mikronize progestinler lipid metabolizmasına en az etkili progesteron grubu kabul edilmektedir.(22,23)

Tedavi şekilleri; tek başına östrojen ve konjuge östrojen, östrojen ve progesteron kombine ve siklik kombinasyonlarda birlikte ve sentetik; zayıf östrojenik, progestanik ve androjenik etkileri olan tibolone içeren preparatlar şeklinde özetlenebilir .

HRT osteoporozun olmadığı olgularda 1-2 yıl içinde rahatlık sağlar. Osteoporoz ve koroner hastalık korumasında en az 5 yıllık bir tedavinin gerekli olduğu bildirilmiştir. Ve 5-10 yıl süre ile kullanımı önerilmektedir.(21)

11.HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ VE MEME KANSERİ İLİŞKİSİ

Meme kanserinde başlıca risk faktörleri bilindiği gibi geç gebelik yaşı, obezite(obez kadınlarda erken menarş, geç menapoz görülmekte), emzirmeme, benign meme hastalıkları, ailesel yatkınlık, diyette hayvansal yağ tüketimi, alkol, endojen östrojen ve progesteron düzeyleri (progesteronla karşılanmamış östrojen uyarısı), anovulatuar ve infertil kadınlarda meme kanseri riski artar. Ayrıca özetlenecek olursa;

Meme Ca Açısından Risk Faktörü Bulunan Olgular

*50 yaş ve üstünde olanlar

*Memede kitlesi olanlar

*Meme ucundan akıntı gelenler

*Meme ağrısı bulunanlar

*Memesinde önceden kanser veya prekanseröz lezyon olanlar

*1.derece akrabalarında (anne, teyze) meme kanseri öyküsü bulunanlar

*Önceden meme cerrahisi geçirenler (Bu olgulardaki histopatolojik sonucu mutlaka öğrenerek)

*BRCA-1 ve 2 gen pozitifliği

*Radyoterapi görenler

Memede mitotik aktivite progesteronun egemen olduğu luteal fazda pik yapmaktadır. Normal meme epiteli progesteron etkisi ile inhibe olurken meme kanseri hücreleri hem inhibisyon, hem proliferasyon gösterebilmektedir(21,23).

Yalnızca östrojen kullanılmasının meme karsinomu riskini arttırdığına ilişkin bir görüş mevcuttu. Ancak, Armstrong ve ark.(24) yapılan 23 çalışmanın meta-analizini yaparak, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığını gösterdi. Göreceli riskin arttığını belirten çalışmalar taramaların daha fazla yapıldığı veya "borderline atipik hiperplazi" ile invaziv karsinomun ayrılmasının güç olabileceği şeklindedir.(25)

Dupont ve Page yaptıkları meta- analizde, Steinberg ve arkadaşlarının yaptığı meta -analiz çalışmalarında HRT sonrası en az 5 yıl için meme kanser insidansında risk artışı saptamadılar(26-28).

Ancak rölatif riskin arttığını belirten çalışmalar bildirilmiştir. Halen osteoporoz kardiovasküler hastalıktan koruyucu dozdaki östrojenin meme kanseri riskini arttırmadığı kabul edilmektedir(26).

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Östrojen tedavisine progesteron ilavesinin meme kanserinden koruduğuna ilişkin kesin kanıt yoktur. Üstelik progesteron ilavesiyle istenmeyen siklik progestanik semptomlar çıkabilir(30) Henderson ve ark.(31) nın yaptığı çalışmalarda çok düşük oranda meme kanseri görülmesinde artış bildirmişlerdir.Ancak yine aynı çalışmalarda kırık mortalitesi ve iskemik kalp hastalığına bağlı mortalitede ki azalmada izlenen sonuçlar daha belirgindi.Ve bu sonuçlar östrojen kullanımını tüm tartışmalara karşı haklı kılmaktadır.(19,20,33)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı Mammografi Ünitesine, 1990-2001 yılları arasında başvuran, kontrol grubu da dahil olmak üzere 1136 olgu değerlendirmeye alınmıştır (35-65 yaş arası, ortalama yaş 53.8).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Menapoz Kliniğine başvuran 3550 olgu geriye yönelik değerlendirilerek en az 1 yıl HRT alan, en az 1 yıldır menapozda olduğu kabul edilen olgular değerlendirmeye alınmıştır. Seçilen 1025 olgu kullandıkları preparatlara göre 4 gruba ayrılmıştır;

*Devamlı kombine tedavi olan grup 337 olgu (yaş ortalaması 55.2),

*Östrojen-konjuge östrojen olan grup 177 olgu (yaş ortalaması 53.3),

*Siklik kombine tedavi olan grup 200 olgu (yaş ortalaması 52.05),

*Tibolone-sentetik preparat kullanan grup 311 olgu (yaş ortalaması 55.1) ve

*HRT kullanmayan kontrol grubu 111 olgu (yaş ortalaması 53.5).

Siklik Kombinasyonlar: Divina (Abdi İbrahim); 2 mg östrodiol valerat ve 2 mg östradiol- 17 valerat ve 2 mg östradiol-17 valerat siproteron asetat, Estracombi TTS (Novartis) 4 mg östradiol ve 10 mg östradiol-30 mg noretisteron, Premelle cycle (Wyeth); 0.625 mg konjuge östrojen ve 0.625 mg konjuge östrogen ve 5 mg medroksiprogesteron.

Östrojen- Konjuge Östrojen Preparatları: Climera (Schering) 7.8 mg östradiol, Premarin (Wyeth) 0.625 mg ve 1.25 mg konjuge östrojen, Estraderm (Novartis) 2 mg östradiol, Estrafem (Novo Nordisk) 2 mg östradiol.

Devamlı Kombine Preparatlar: Kliogest (Novo Nordisk) 2 mg östradial, 1 mg noretisteron asetat, premelle (Wyeth) 0.625 mg konjuge östrojen ve 5 mg medroksi progesteron.

Tibolone: Livial (Organon) 2.5 mg tibolone içermektedir.

Devamlı kombine tedavi preparatları;2 mg. estradiol hemihidrat,1 mg. noretisteron asetat veya 0.625 mg. östrojen, 2.5 veya 5 mg medroksiprogesteron asetat içermektedir.Ve günde bir kez şeklinde uygulanmaktadır.Siklik kombine tedavilerde ise; 14 gün 0.625 mg östrojen,14

gün ek 2.5 veya 5 mg progesteron veya 14 gün östradiol valerat ,14 gün ek 1 mg cyproteron asetat veya 14 gün 2 mg estradiol valerat ve 14 gün ek 1 mg noretisteron asetat içeren tabletler günde 1 kez uygulanmaktadır.Östrojen tedavisinde ise; haftada 2 kez 4 mg. östradiol içeren flaster veya günde bir kez 0.625 veya 0.125 mg içeren estradiol preparatlara şeklinde uygulanmaktadır.Tibolone tedavisi ise günde bir kez 2.5 mg olarak verilmektedir.

111 (yaş ortalaması 53.5) HRT almayan olgu kontrol grubu olarak seçilmiştir. Bu grubu oluşturan 20 olgu (%18) karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, Hepatit-B veya C taşıyıcı olması nedeniyle, 25 olgu (%22.5) fibrokistik hastalık nedeniyle, 4 olgu (%3.6) venöz trombus nedeniyle, 6 olgu (%5.4) mitral stenoz veya mitral valv prolapsusu, 1 olgu (%0.9) endometrium Ca, 1 olgu (%0.9) meme Ca, 54 olgu (%48.6) hormon kullanmayı kabul etmemeleri nedeniyle tedavi almamıştır.

Değerlendirmeye alınan mammografik görüntüler SIEMENS MAMMOMAT 2 ünitesinde kraniokaudal ve mediolateral oblik rutin pozisyonlarda, uygun doz kV ve mAs değerlerinde elde olunmuştur.
Değerlendirmeye alınan olguları en az 1 yıl ara ile olmak üzere elde edilen 2 yönlü mammogramları karşılaştırılmıştır. Değerlendirmeler aynı meme ve aynı pozisyonda, HRT almadan önce ve sonra olmak üzere yapılmıştır.

Değerlendirme Ölçütleri:

1-İlk değerlendirmede dansitometrik ölçüm yapılmıştır. Dansitometre ile öncelikle filmin kararma derecesi ölçülmüştür. Subareolar alandan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak kararma derecesine oranlanmıştır. Aynı değerlendirme HRT almaya başladıktan en az 1 yıl sonra elde olunan mammogramlarda aynı pozisyonda ve aynı memede yapılmıştır. Dansitometrik değerlendirmede Mammmografi ünitemizde elde olunan grafiler optimum şartlarda kabul edilmiştir. Ve glandüler dokunun yoğun olduğu subareolar bölgeden yapılan ölçümlerin ortalaması ile değerlendirmeye alınan filmlerin kararma dereceleri birlikte oranlanarak fark değerlendirilmiştir.

2-Meme paternindeki değişiklikler HRT öncesi ve sonrası memenin lipomatö liposklerozan veya sklerozan oluşuna göre değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede liposklerozan ve sklerozan patern aynı grupta ele alınmıştır.

3-HRT öncesi ve sonrası meme klasifikasyonuna göre sınıflandırılmıştır. Wolfe klasifikasyonu; QDY: 1-2 mm nodüler dansitelerin ve oval-sirkuler lüsen yağlı alanların izlendiği grup N1: hiç noduler dansite izlenmeden, total yağ replasman,
P1: memenin retroareolar olarak %12'inden azını oluşturan normal parankim dokusu,
P2: 3-7 mm nodüler dansiteler-adenozis, kalın lineer dansiteler-fibroadenozisin izlendiği,
DY: düzgün konturlu uniform dens parankim: yoğun fibrozisin izlendiği görünüm olarak sınıflandırılmıştır.(32)
İstatistiksel olarak değerlendirmede QDY,N1,P1 aynı grupta,P2,DY aynı grupta olmak üzere gruplandırılmıştır.
4- HRT öncesi ve sonrasında yeni lezyon izlenip izlenmediği, varolan lezyonlarda izlenen değişiklikler değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz, kontrol grubu ile birlikte 5 gruba ayrılmış olan olguların dansitometrik değerlendirmelerinin sonuçları, bağımlı grublarda t testi ile yapılmıştır. Diğer değerlendirmeler χ^2 McNamer testi uygulanarak yapılmıştır. HRT öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmeler grubların kendi içinde ve her grup için elde edilen sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

4.BULGULAR

Sonuçlar kullanılan tedavi protokollerine göre; devamlı kombine, siklik kombine, östrojen-konjuge östrojen, tibolone alan grup olmak üzere dörde ayrılarak değerlendirilmiştir.

DEVAMLI KOMBİNE TEDAVİ ALAN GRUP:

337olgu bulunmaktadır. Grubun yaş ortalaması ~55.2'dir.Üreme çağı dönem ortalaması ~33.2 yıldır. Doğum sayısı ortalaması ~2.5'dur. Olguların 138'inin (%41) doğum sayısı 2, 93'ünün (%28) 3, 36'sının (%10) 4, 39'unun (%10) 1, 14 olgunun (%4) 0, kalan 23 olgunun (%7) 4'ün üzerinde bulunmuştur.

337 olgunun 280'i (%83) doğal yolla, 57'si (%17) TAH+BSO ile menapoza girmiştir.

Grubun preparat kullanma süresi ortalaması 2.56 yıl bulunmuştur. Olgu grubunun 215'i (%65) 50-60 yaş arası, 102'si (%30) 40-50 yaş arası, 20'si (%5) 40 yaş altı ve 60 yaş üzeri dönemde tedavi almıştır.

104 olgu (%30) 1 yıl aralıklarla, 105 olgu (%31) 2 yıl aralıklarla, 67 olgu (%20) 3 yıl aralıklarla, 61 olgu (%19) 3 yıl üzeri aralıklarla alınan mammogramlarla değerlendirilmiştir.

Dansitometrik Değerlendirme:

%49.8 olguda dansite artışı izlenmiştir. HRT alan olgularda tedavi sonrası mammogramlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde dansite artışı görülmektedir Önce ve sonra alınan değerleri bağımlı gruplarda t testi ile değerlendirilmiştir. (t=2,603 ve p:0.001) .Dansitometrik ölçüm ortalaması tedavi öncesi 0.79, tedavi sonrası 0.73 bulunmuştur.(Örnek:Olgu.1,Sayfa 39)

Pattern Değişikliği:

%36 olguda mammogramlarda LM paternden LSK/SK paterne geçiş izlenmektedir.Bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır.($\chi^2_{McNamer}$=15.5 P= 0.0001)

Paternde izlenen değişiklikler Tablo 1 de özetlenmiştir;

TABLO –1:HRT Kullanımı vePatern Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Patern Değişikliği	LM	%	LSK/SK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	LM	145	43	36	10.6	181
	LSK/SK	7	2	149	45.5	156
	TOPLAM	152	45	185	55	337

Wolfe Klasifikasyon Değişikliği:

%32 olguda QDY, N_1,P_1'den P_2, DY 'ye dansite artışı yönünde değişim olmuştur. Ve dansitede artış yönünde izlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($\chi^2_{McNamer}$=34,2 P=0,0000)

Wolfe klasifikasyonunda izlenen değişiklikler Tablo 2 de özetlenmiştir;

TABLO-2:HRT Kullanımı ve Wolfe Klasifikasyon Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Wolfe Klasifikasyon Değişikliği	QDY, N_1,P_1	%	P_2, DY	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	QDY,N_1,P_1	120	35,1	107	32	227
	P_2, DY	10	2,9	100	30	110
	TOPLAM	130	38	207	62	337

Lezyon değişiklikleri:

Yeni lezyon gelişme olasılığı istatiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2_{Ncmamer}$= 0.04 P >0.05)

İzlenen lezyonlar değerlendirildiğinde; HRT sonrası 1 olguda FA ,1 olguda kist,4 olguda mikrokalsifikasyon geliştiği izlenmiştir. 1olguda HRT öncesi kistik lezyon izlenirken HRT sonrası kontrolde abse geliştiği gözlenmiştir. Bu olgu ve mikrokalsifikasyon eksizyonu dışında varolan lezyonlarda değişim izlenmemiştir.

Bulgular Tablo-3'de özetlenmiştir;

TABLO-3:HRT Kullanımı ve İzlenen Lezyonlar

	HRT Öncesi	HRT Sonrası
9 Olgu	Kist	Ø
5 Olgu	Ø	Kist
1 Olgu	Kist	Abse
9 Olgu	Kist	Kist
12 Olgu	Benign/FA	Benign/FA
3 Olgu	Ø	Benign/FA
2 Olgu	Benign/Eksizyon	Ø
4 Olgu	Ø	Mikrokalsifikasyon
5 Olgu	Mikrokalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon
1 Olgu	Mikrokalsifikasyon/eksizyon	Ø
286 Olgu	Ø	Ø

Lezyon değişikliğine dair istatistiksel analiz Tablo 4 te özetlenmektedir.

TABLO-4:HRT Kullanımı ve Lezyon Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Lezyon Değişikliği	VAR	%	YOK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	VAR	27	8	12	3.5	39
	YOK	12	3.5	286	85	298
	TOPLAM	39	11.5	298	88.5	337

ÖSTROJEN ALAN GRUP:

Olgu sayısı 177'dir. Grubun yaş ortalaması 53,3 bulunmuştur. Üreme çağı dönem ortalaması 31.6 yıldır. Doğum sayısı ortalaması 2.2'dir. 91 olguda(%51) doğum sayısı 2, 45 olguda(%25.4) doğum sayısı 3,18 olguda(%10) doğum sayısı 1, 13 olguda (%7.3) doğum sayısı 4, 7 olguda (%3.9) doğum sayısı 0, 9 olguda (%1.7) doğum sayısı 5'in üzerindedir.

177 olgunun 89'u (%50.2) TAH+BSO ile, 88 olgu (%49.8) doğal yolla menapoza girmiştir.

Grubun preparat kullanma süresi ortalaması 2.19 yıldır.

Olguların 86'sı (%48.5) 40-50 yaş arası , 81'i (%45.7) 50-60 yaş arası, 8'i (%4.5) 60 yaş üzeri, 2'si (%1.1) 40 yaş altı dönemde tedavi almıştır.

55 olgu (%31) 1 yıl, 59 olgu (%33.3) 2 yıl, 26 olgu (%14.6) 3 yıl, 37 olgu (%20.7) 4 yıl ve üzeri aralıklarla 2 mammogram ile değerlendirilmiştir.

Dansitometrik Değerlendirme:

% 42 olguda dansite artışı izlenmiştir.HRT alan olgularda tedavi sonrası mammogramlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde dansite artışı mevcuttur(t= 2.247 p=0.026). Grubun HRT almadan önce dansitometrik ölçüm ortalaması 0.72, tedavi sonrası ise 0.67'dir.(Örnek:Olgu.2.Sayfa 39)

Patern Değişikliği:

9 olguda (%5.2) mammogramlar LM paternden LSK/SK paterne geçiş göstermektedir. Ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($\chi^2_{McNamer}$=1.23 P>0.05)

Paternde izlenen değişiklikler Tablo-5'te özetlenmiştir.

TABLO-5:HRT Kullanımı ile Patern Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Patern Değişikliği	LM	%	LSK/SK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	LM	70	39.5	9	5.2	79
	LSK/SK	4	2.2	94	53.1	98
	TOPLAM	74	71.7	103	58.3	177

Wolfe Klasifikasyon Değişikliği:

Klasifikasyon değişikliği, 35 olguda (%20) QDY, N_1,P_1'den P_2, DY'e dansite artışı yönünde değişim izlenmiştir. Bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.($\chi^2_{McNamer}$=12.8 P<0.001)

Wolfe klasifikasyonunda izlenen değişiklikler TABLO'6 da özetlenmiştir:

TABLO-6:HRT Kullanımı ile Wolfe Klasifikasyon Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Wolfe Klasifikasyon Değişikliği	QDY, N_1,P_1	%	P_2, DY	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	QDY,N_1,P_1	78	44	35	20	113
	P_2, DY	10	5.6	54	30.4	64
	TOPLAM	88	49.6	89	50.4	177

Lezyon Değişikliği:

HRT sonrası 9 (% 5) olguda yeni lezyon geliştiği izlenmiştir. Ve yeni lezyon gelişmesi yönünde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmiştir(χ^2 McNamer=5.8 P<0.02) .

2 olguda invaziv ductal ca,1 olguda DCIS, 1 olguda fokal displazik odak ve 3 olguda mikrokalsifikasyon gelişmiştir.Mikrokalsifikasyon gelişen olgulardan birinde, biopsi yapılmıştır.Ve invaziv duktal ca sonucu gelmiştir. 15 olguda varolan lezyonların görünümünde değişiklik izlenmemiştir.(Örnek:Olgu.5,Sayfa 41)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Bulgular Tablo-7 'de özetlenmiştir;

TABLO-7:HRT Kullanımı ve İzlenen Lezyonlar

	HRT Öncesi	HRT Sonrası
2 Olgu	Benign	Benign
4 Olgu	FKH	FKH
2 Olgu	FA	FA
2 Olgu	Kist	Ø
1 Olgu	Ø	invaziv duktal Ca
1 Olgu	Ø	DCIS
1 Olgu	Ø	Fokal displazik odak
1 Olgu	Ø	Lenf nodu
5 Olgu	mikrokalsifikasyon	mikrokalsifikasyon
2 Olgu	Ø	mikrokalsifikasyon
1 Olgu	Ø	Mikrokalsifikasyon/ınvazıv duktal ca
155 Olgu	Ø	Ø

İzlenen lezyon değişikliklerinin istatistiksel analizi TABLO-8' de özetlenmişti

TABLO-8:HRT Kullanımı ve Lezyon Değişikliği İlişkisi r

		HRT SONRASI				
	Lezyon Değişikliği	VAR	%	YOK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	VAR	11	6.2	2	1.1	13
	YOK	9	5	155	87.7	164
	TOPLAM	20	11.2	157	88.9	177

SİKLİK KOMBİNE TEDAVİ ALAN GRUP:

Olgu sayısı 200 kişidir. Yaş ortalaması 52.05 bulunmuştur.Üreme çağı dönem ortalaması 32,6 yıldır. Doğum sayısı ortalaması 2.3'tür. 105'inin (%52.5) doğum sayısı 2, 41 olgunun (%20.5) doğum sayısı 3, 21'inin (%10.5) doğum sayısı 1, 8 olgunun (%4) doğum sayısı 0, 24 olgunun (%12.5) doğum sayısı 4 ve üzerinde bulunmuştur.

200 olgunun 39'u (%19.5) TAH+BSO ile 161'i (%80.5) doğal yolla menapoza girmiştir.

Preparat kullanma süresi ortalaması ~2.14 yıldır.
102 olgu (%51) 40-50 yaş arası, 91 olgu (%45.5) 50-60 yaş arası, 5 olgu (%2.5) 40 yaş altı ve 2 olgu (%1) 60 yaş üzeri dönemde tedavi almıştır.

53 olgu (%26.5) 1 yıl, 55 olgu (%27.5) 2 yıl, 47 olgu (%23.5) 3 yıl, 48 olgu (%23.5) 4 yıl ve üzeri aralıkla alınan mammogramlarla değerlendirilmiştir.

Dansitometrik Değerlendirme :

Dansitometrik değerlendirmede % 30 olguda dansite artışı izlenmiştir.Ancak iki grup arasındaki dansite farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir.(t= 1.26 P> 0.05). HRT öncesi yapılan dansitometrik ölçümlerin ortalaması 0.73, HRT sonrası yapılan ölçümlerin ortalaması 0.70 bulunmuştur.(Örnek:Olgu.3.Sayfa 40)

Patern Değişikliği:

8 olguda (%4) LM'den LSK/SK yönüne değişiklik göstermiştir. Ancak izlenen pattern değişikliği istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($\chi^2_{McNemar}$=0.75 P>0.05)

İzlenen patern değişiklikleri Tablo 9 'da özetlenmiştir

TABLO-9:HRT Kullanımı ve Patern Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Patern Değişikliği	LM	%	LSK/SK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	LM	89	44.5	8	4	97
	LSK/SK	40	2	99	49.5	103
	TOPLAM	93	46.5	107	53.5	200

Wolfe klasifikasyonunda Değişiklik:

Wolfe klasifikasyonuna göre değerlendirildiğinde, QDY, N_1, P_1'den, P_2, DY yönünde dansite artışı lehine değişiklik 29 olguda (%14.5) izlenmiştir ve izlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ($\chi^2_{McNamer}$=7.8 P=0.005)

Wolfe klasifikasyonunda izlenen değişiklikler Tablo 10 de özetlenmiştir:

TABLO 10:HRT Kullanımı ve Wolfe Klasifikasyon Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Wolfe Klasifikasyon Değişikliği	QDY, N_1,P_1	%	P_2, DY	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	QDY,N_1,P_1	91	45.5	29	14,5	120
	P_2, DY	10	5	70	35	80
	TOPLAM	101	50.5	99	49.5	200

Lezyon Değişikliği:

İzlenen lezyon değişikliği istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($\chi^2_{McNemar}$=0.6 P>0,05) HRT sonrası 4 olguda kist,2 olguda fibroadenom,2 olguda mikrokalsifikasyon geliştiği izlenmiştir.Mikrokalsifikasyon gelişen 1 olguda biopsi sonucu DCIS 'dur

Lezyon değişiklikleri Tablo-11'de özetlenmiştir;

TABLO-11:HRT Kullanımı ve İzlenen Lezyonlar

	HRT ÖNCESİ	**HRT SONRASI**
8 Olgu	Kist	Ø
4 Olgu	Ø	Kist
3 Olgu	Kist	Kist
2 Olgu	Ø	FA
5 Olgu	Benign kitle	Benign kitle
3 Olgu	Mikrokalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon
1 Olgu	Ø	Mikrokalsifikasyon
1Olgu	Ø	DCIS
273 Olgu	Ø	Ø

Lezyon değişikliklerine ilişkin istatistiksel analiz Tablo 12 da izlenmektedir:

TABLO-12:HRT Kullanımı ve Lezyon Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Değişikliği Lezyon	VAR	%	YOK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	VAR	11	5.5	8	4	16
	YOK	8	4	173	86.5	84
	TOPLAM	19	9.5	181	90.5	200

TIBOLONE ALAN GRUP:

Olgu sayısı 311'dir.Yaş ortalaması 55.1' yıldır. Üreme çağı dönem ortalaması 32.1 yıldır. Doğum sayısı ortalaması 2.5'tur. 136 (%43.7) olguda doğum sayısı 2, 77 olguda (%24.7) doğum sayısı 3, 48 olguda (%15.4) 4, 24 olguda (%7.7) 1, 20 olguda (%6.4) 0, 6 olguda (%2.1) 5 ve üzerindedir.

311 olgunun 57'si (%18.3) TAH+BSO ile, 254 olgu (81.6) doğal yolla menapoza girmiştir.

Preparat kullanma süresi ortalaması 2.72 yıldır. 169 olgu (54.3) 50-60 yaş arası dönemde, 120 olgu (%38.5) 40-50 yaş arası dönemde, 18 olgu (%5.7) 60 yaş üzeri ve 4 olgu (%1.2) 40 yaş altı dönemde tedavi almıştır.

86 olguda (%27.6) 1 yıl, 88 olguda (%28.2) 2 yıl, 50 olguda (%16) 3 yıl, 33 olguda (%10.6) 4 yıl, 54 olguda (%17.6) 5 yıl ve üzeri aralıkla alınan 2 mammogram değerlendirilmiştir.

Dansitometrik Değerlendirme:

%28 olguda dansite artışı izlenmiştir. Ancak izlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. (t=1.01 ve P>0.05). Dansitometrik ölçüm ortalaması HRT öncesi 0.76, HRT sonrası 0.74 bulunmuştur.(Örnek:Olgu.4.Sayfa 40)

Patern Değişikliği:

Pattern değişikliği LM'den LSK/SK'e dansite artışı yönünde 23 olguda (%7.5) izlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($\chi^2_{McNemar}$=3.5 P>0.05)

İzlenen patern değişikliği istatistik analizi Tablo-13'de izlenmektedir:

TABLO 13:HRT Kullanımı ve Patern Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Patern Değişikliği	LM	%	LSK/SK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	LM	141	45.3	23	7.5	164
	LSK/SK	11	3.5	136	43.7	147
	TOPLAM	152	48.8	159	51.2	311

Wolfe Klasifikasyon Değişikliği:

Wolfe klasifikasyonunda değişiklik 46 olguda(%14.7) dansite artışı yönünde izlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($\chi^2_{McNamer}$= 0.11 P>0.05)

Wolfe klasifikasyonunda izlenen değişiklikler Tablo-14'de özetlenmiştir;

TABLO-14:HRT Kullanımı ve Wolfe Klasifikasyon Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Wolf Klasifikasyon Değişikliği	**QDY, N_1,P_1**	%	P_2, DY	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	QDY,N_1,P_1	137	44	46	14.7	183
	P_2, DY	30	9.6	98	31.7	128
	TOPLAM	167	53.6	144	46.4	311

Lezyon Değişiklikleri:

Lezyon değişikliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($\chi^2_{McNemar}= 4$ $P< 0.05$).Ancak bu değişiklik varolan lezyonların (17 olguda kist regresyonu, 1 olguda FA eksizyonu) ortadan kalkması) lehinedir. Ve 1 olguda DCIS geliştiği izlenmiştir.

Lezyonlarda izlenen değişiklikler Tablo-15 'de özetlenmiştir;

TABLO-15:HRT Kullanımı ve İzlenen Lezyonlar

	HRT ÖNCESİ	HRT SONRASI
17 Olgu	Kist	Ø
3 Olgu	Ø	Kist
9 Olgu	Kist	Kist
2 Olgu	FA/eksizyon	Ø
1 Olgu	FA	FA
2 Olgu	Adenozis	Adenozis
2 Olgu	İntramammarianl enf nodu	İntramammaria lenf nodu
5 Olgu	Ø	Sklerotik odak
1 Olgu	Ø	DCIS
9 Olgu	Mikrokalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon
4 Olgu	Ø	Mikrokalsifikasyon
256 Olgu	Ø	Ø

Lezyon değişikliğine ait istatistiksel analiz Tablo-16'da özetlenmiştir;

TABLO-15:HRT Kullanımı ile Lezyon Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Lezyon Değişikliği	VAR	%	YOK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	VAR	26	8.3	18	5.8	44
	YOK	11	3.5	256	82.4	267
	TOPLAM	37	11.8	274	88.2	311

KONTROL GRUBU

Olgu sayısı 111'dir. Yaş ortalaması 53.5'dir. Üreme çağı dönem ortalaması 33.4 yıl bulunmuştur.

Grubun doğum sayısı ortalaması 2.5'dur. 50 olguda (%45) doğum sayısı 2, 25 olguda (%22.5) 3, 12 olguda (%10.8) 4, 8 olguda (%7.2) 1, 6 olguda (%5.4) 0, 10 olguda (%9.1) 5 ve üzerindedir.

111 olgunun 39'u (%35) TAH+BSO, (%72)si (%65) doğal yolla menapoza girmiştir.

29 olguda (%26) 1 yıl, 51 olguda (%45.9) 2 yıl, 23 olguda (%20.7) 3 yıl, 8 olguda (%7.2) 4 yıl ve üzeri aralıklarla alınan 2 mammogram değerlendirmeye alınmıştır.

Dansitometrik Değerlendirme;

48 olguda(%44) dansite değişikliği izlenmiştir.Ancak bu değişim dansite azalması yönündedir.İstatistiksel olarak belirgin derecede anlamlıdır.($t = \sim 7.44$, $P < 0.0000$)

Dansitometrik ölçüm ortalaması ilk değerlendirmede 0.68, ikinci değerlendirmede 0.79 bulunmuştur.

Patern Değişikliği:

Pattern değişikliği 7 olguda LSK/SK'dan LM yönünde ve dansite azalması lehinedir.Ve istatistiksel olarak anlamlıdır .($\chi^2_{McNemar}$= 9.1 P=0.005)

LM'den LSK/SK'e değişen, dansite artışı izlenen olgu izlenmemiştir.

Paternde izlenen değişikliklerin istatistiksel analizi Tablo 17 'te özetlenmiştir;

TABLO-17:HRT Kullanımı ve Patern Değişikliği İlişkisi

HRT SONRASI

	Patern Değişikilği	LM	%	LSK/SK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	LM	49	44.1	ϕ	ϕ	49
	LSK/SK	7	6.3	55	49.6	62
	TOPLAM	56	50.4	55	49.6	111

Wolfe Klasifikasyonunda Değişiklik:

Klasifikasyon değişikliği 18 olguda (%16.2) P_2, DY'den QDY, N_1, P_1'e dansite azalması yönündedir. Tedavi görmeyen olgularda ters yönde gözlenen bu değişim istatistiksel değerlendirmede oldukça anlamlı bulunmuştur. ($\chi^2_{McNamer}$=20 P= 0.0000)

Wolfe klasifikasyonunda izlenen değişikliklerin istatistiksel analizi Tablo-18 'de özetlenmiştir;

TABLO-18:HRT Kullanımı ve Wolfe Klasifikasyon Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Wolf Klasifikasyon Değişikliği	QDY, N_1,P_1	%	P_2, DY	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	QDY,N_1,P_1	49	44.1	ϕ	0	49
	P_2, DY	18	16.2	44	39.7	62
	TOPLAM	67	60.3	44	39.7	111

Lezyon Değişiklikleri:

%1,8 olguda yeni lezyon izlenmiştir.İstatistiksel olarak anlamlı değildir(χ^2 0,16 P>0,05)

1 olguda invaziv duktal ca ,1 olguda DCIS gelişmiştir.4 olguda HRT öncesi izlenen kistik lezyonların gerilediği izlenmiştir.

Lezyonlarda izlenen değişiklikler Tablo-19' da özetlenmiştir;

TABLO-19:HRT Kullanımı ve İzlenen Lezyonlar

	HRT ÖNCESİ	HRT SONRASI
4 Olgu	FKH	Ø
5 Olgu	FKH	FKH
3 Olgu	FA	FA
1 Olgu	Ø	İnvaziv duktal Ca
2 Olgu	Mikrokalsifikasyon	Mikrokalsifikasyon
1 Olgu	Ø	DCIS
95 Olgu	Ø	Ø

Lezyonlarda izlenen değişikliklerin istatistiksel analizi Tablo-20'de özetlenmiştir

TABLO-20:HRT Kullanımı ve Lezyon Değişikliği İlişkisi

		HRT SONRASI				
	Lezyon Değişikliği	VAR	%	YOK	%	TOPLAM
HRT ÖNCESİ	VAR	10	9	4	3.6	14
	YOK	2	1.8	95	85.6	97
	TOPLAM	12	10.8	99	89.2	111

Grupların dansite,patern ve Wolfe klasifikasyonunda izlenen değişiklikleri özetlendiğinde;
Devamlı kombine tedavi olan grupta her 3 değerlendirmede de değişiklik en belirgin olarak izlenmiştir. Östrojen alan grupta dansitometrik ölçüm ve Wolfe klasifikasyonunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmiştir. Siklik kombine tedavi olan grupta Wolfe klasifikasyonunda önce ki 2 gruba göre daha az belirgin olmak üzere değişiklik mevcuttur .Tibolone alan grupta istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir.
Kontrol grubunda her 3 değerlendirmede de anlamlı değişiklik izlenmiştir. Ancak bu değişiklik dansite azalması yönündedir.

Yeni lezyon gelişmesi yönünde değişiklik, yalnızca östrojen alan grupta istatistiksel olarak anlamlıdır. (Örnek:olgu.5.Sayfa 41)

Tedavi gruplarına göre izlenen değişiklikler ve istatistiksel sonuçları aşağıdaki Tablo-21'de özetlenmiştir;

TABLO-21:Tedavi Gruplarına Göre HRT Kullanımı Sonrası İzlenen Değişikliklerin Özeti

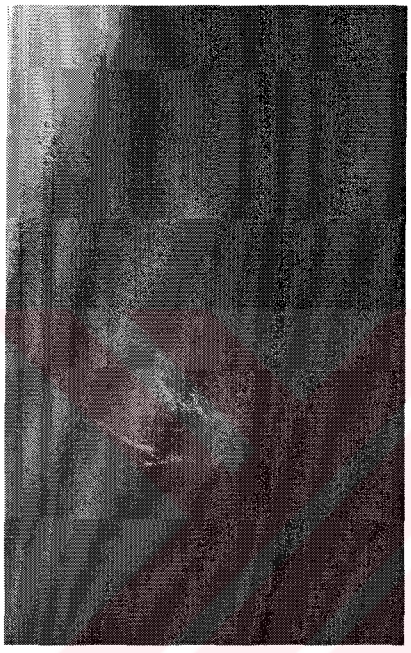
	DEVAMLI KOMBİNE	ÖSTROJEN	SİKLİK KOMBİNE	TİBOLONE	KONTROL
DANSİTE DEĞER.	artma %49.5 (anlamlı)	artma %42 (anlamlı)	%30 (anlamsız)	%28 (anlamsız)	azalma %44 (anlamlı)
PATTERN DEĞER.	artma %36 (anlamlı)	%5 (anlamsız)	%4 (anlamsız)	%7.5 (anlamsız)	azalma %6.3 (anlamlı)
WOLF KLASF.	artma %32 (anlamlı)	artma %20 (anlamlı)	artma %14.5 (anlamlı)	%14.7 (anlamsız)	azalma %17 (anlamlı)
LEZYON	%2 (anlamsız)	Yeni lezyon %5 (anlamlı)	%2.5 (anlamsız)	azalma %3.5 (anlamlı)	%1.8 (anlamsız)

(Kontrol grubunda izlenen tüm değişiklikler dansite azalması yönündedir.

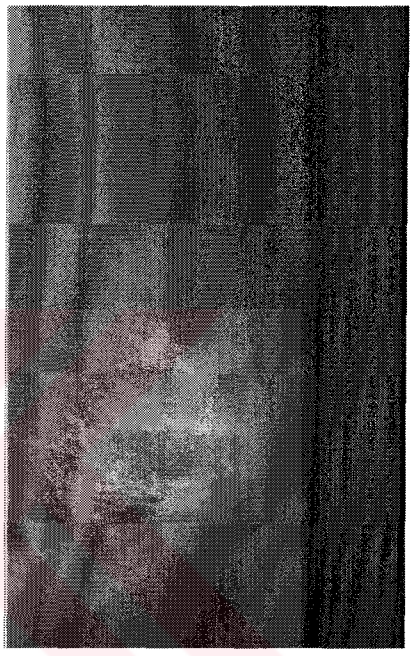
4.OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU.1: Devamlı kombine tedavi alan, 48y, 4 yıldır menapozda olan olgunun 2 yıl aralıkla,HRTöncesi(A) ve sonrası(B) alınan mammogramında parankimal dansite artımı izlenmekte:

A. Wolfe'e göre N1



B. Wolfe'e göre P1



OLGU.2 Östrojen tedavisi alan, 45y, 2 yıldır menapozda olan olgunun 2 yıl aralıkla,HRTöncesi(A) ve sonrası(B) alınan mammogramında parankimal dansite artımı izlenmekte:

A. Wolfe'e göre P1

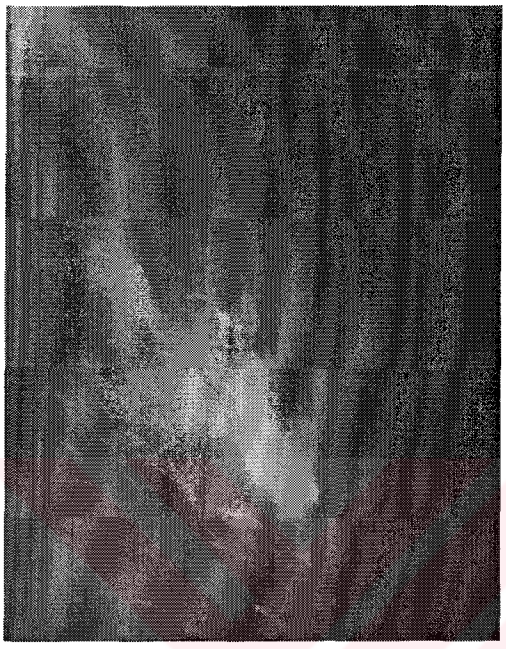


B. Wolfe'e göre P2



OLGU.3:Siklik kombine tedavi alan, 46y, 3 yıldır menapozda olan olgunun 2 yıl aralıkla,HRTöncesi(A) ve sonrası(B) alınan mammogramında parankimal dansite artımı izlenmekte:

A. Wolfe'e göre P1

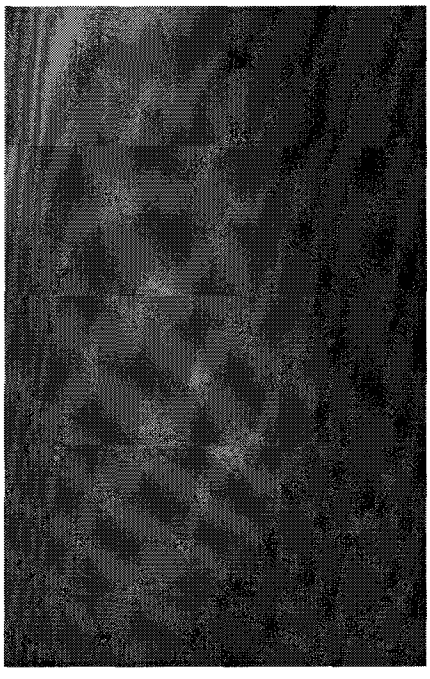


B. Wolfe'e göre P2



OLGU.4:Tibolone tedavisi alan 50 y da,8 yıldır menapozda ve 1 yıl HRT tedavisi alan olgunun tedavi öncesi ve sonrası alınan mammogramlarında, tedavi sonrası parankimal dansite artımı izlenmekte:

A. Wolfe'e göre N1

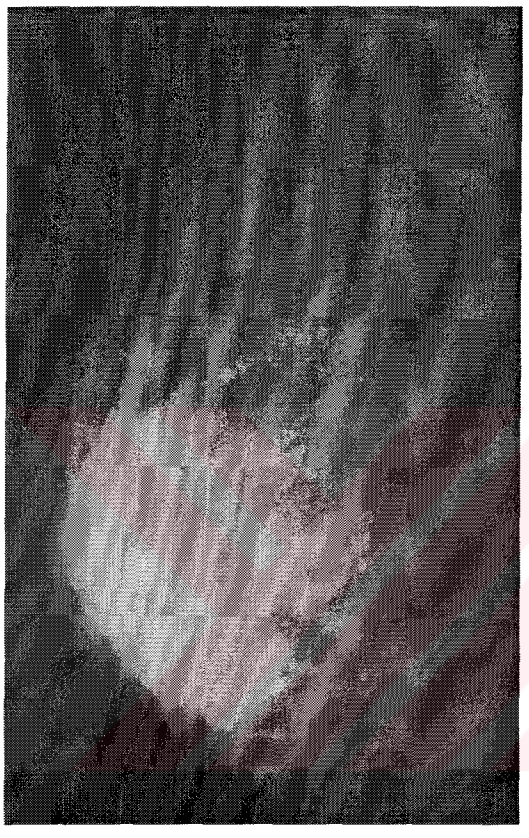


B. Wolfe'e göre P2

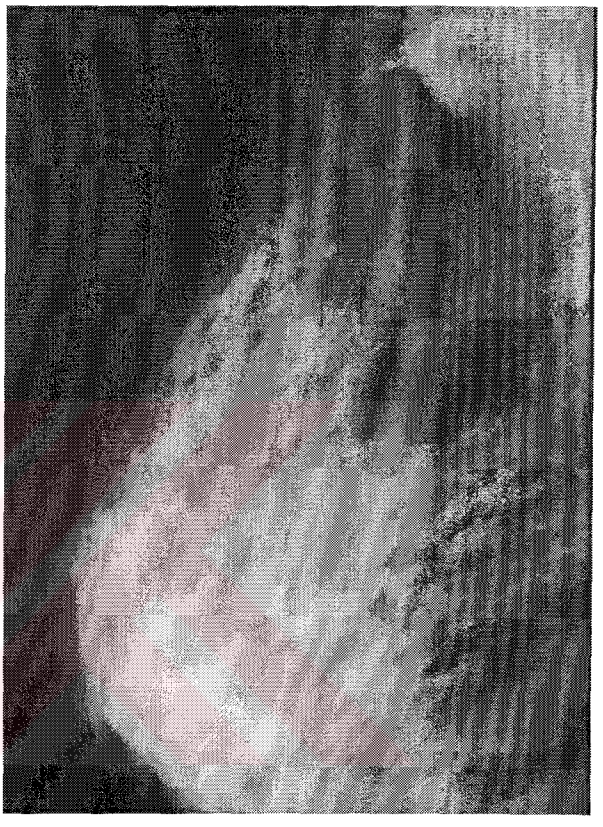


OLGU5: 45 y 2 yıldır menapozda izlenen olgunun,HRT öncesi mammogramı normal olarak izlenmekte Östrojen tedavisi başlandıktan 1 yıl sonra alınan mammogramda sol meme üst kadranda USG ile de korele edilen lezyon izlenmekte.Lezyonun biopsi sonucu invaziv duktal karsinomadır.

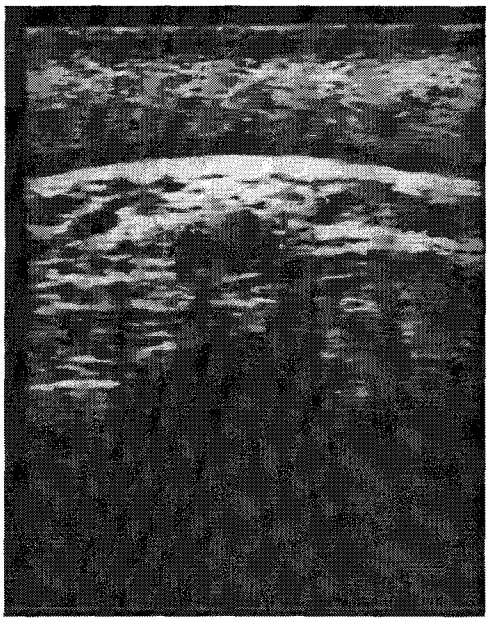
A. Wolfe'e göre P2



B. Wolfe'e göre P2 üst kadranda lezyon



C.Lezyon USG' de hipoekoik olarak izlenmektedir:



6.TARTIŞMA

Günümüzde hormon replasman tedavisi, postmenapozal kadınlarda menapozal semptomları, osteoporoz ve koroner arter hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalık ve yakınmayı önlemek üzere yaygın olarak kullanıma girmiştir. Ancak meme kanseri riskini arttırdığına dair bir ön yargı halen sürmektedir.Bununla beraber bir çok çalışmada meme kanseri riskini arttırmadığı da gösterilmiştir.(9,28,34,35)

Meme östrojen ve progesteronun bir hedef organıdır. Menstrüel siklustaki hormon düzey değişiklikleri bile memede bir takım değişikliklere yol açmaktadır. Normal meme epiteli progesteron etkisi ile inhibe olurken meme kanseri hücreleri hem inhibisyon, hem proliferasyon gösterebilmektedir.Östrojen ve progesteronun birlikteliği mitotik aktiviteyi arttırır ve sinerjistik etkilidir. Menstruel siklusun luteal fazında mitotik aktivite, foliküler fazından daha yoğundur. Progesteronun ödem etkisi meme yoğunluğunun daha da artmasına neden olur(23).

Progesteronla karşılanmayan, yalnızca östrojen kullanılmasının meme karsinomu riskini arttırdığına ilişkin bir görüş mevcuttur. Östrojen tedavisine progesteron ilavesinin meme kanserinden koruduğuna ilişkin de kesin kanıt yoktur. Üstelik progesteron ilavesiyle istenmeyen siklik progestanik semptomlar çıkabilir(30).Ancak Gambrell RD Jr. (36) 'ın 50 den fazla çalışmayı değerlendirdiği meta analizde HRT ne progesteron eklenmesinin meme kanseri riskini azalttığını bildirmiştir.

Östrojen tedavisi meme kanser riskine ilişkin değişik sonuçlar veren birçok çalışma mevcuttur. Armstrong ve ark.(24) yapılan 23 çalışmanın meta-analizini yaparak, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığını göstermiştir. Göreceli riskin arttığını belirten çalışmalar, taramaların daha fazla yapıldığı veya "borderline atipik hiperplazi" ile invaziv karsinomun ayrılmasının güç olabileceği şeklindedir.(25).Bunun yanısıra Byrne ve ark.(37) benign proliferasyon gösteren olguları kontrol grubuyla karşılaştırarak yaptıkları çalışmada meme kanseri görülme sıklığında artış izlemişlerdir(Göreceli Risk:%3.6). Weiss ve ark(38) HRT alan olgu grubunda lobuler karsinoma görülme sıklığında artış gözlerlerken(OR:2.6) duktal karsinomda anlamlı artış bildirmemektedirler.

Dupont ve Page(26) yaptıkları meta- analizde, Steinberg ve arkadaşlarının(28) yaptığı meta - analiz çalışmalarında HRT sonrası en az 5 yıl için meme kanser insidansında risk artışı saptamadılar.
Halen osteoporoz kardiovasküler hastalıktan koruyucu dozdaki östrojenin meme kanseri riskini arttırmadığı kabul edilmektedir(36-38).

Henderson ve ark.(31) nın yaptığı çalışmalarda meme kanseri görülmesinde düşük oranda artış bildirmişlerdir.Ancak yine aynı çalışmalarda kırık mortalitesi ve iskemik kalp hastalığına bağlı mortalitede ki azalmada izlenen sonuçlar daha belirgindi. Ve bu sonuçlar östrojen kullanımını tüm tartışmalara karşı haklı kılmaktadır.(19,20,33)

Mammografi meme kanserinin erken tanısında gold standard olan yöntemdir.Elli yaş üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesini önemli oranda azalttığı gösterilmiştir (21). Her ne kadar mammografi meme lezyonlarının saptanmasında en duyarlı yöntem olsa da,duyarlılığı %85-90 'ın üzerine çıkamamaktadır.Bunun en önemli nedeni de yoğun meme dokusunun altında yatan lezyonu gizleme eğilimidir. HRT'nin ¼ olguda da meme dansitesinin artışı ile ilişkili olduğu söylenmektedir (5). Bu durum HRT altındaki memenin değerlendirilmesini önemli kılmaktadır. Dansite artışının özellikle, devamlı kombine tedavilerde daha sıklıkla izlendiği bildirilmiştir. (3-7,39-41)

Dansite artışının mammografi sensivitesini azaltabileceğine ve spesifiteyi düşürdüğüne ilişkin tartışmalar mevcuttur(3-7).Mammografik dansite artışının histolojisi açıklığa kavuşmamıştır. Ödem, vazodilatasyon, fibrozis ve epitelyal proliferasyon nedeni ile olabileceği söylenmektedir. İn vivo doku çalışmaları ile menstruel siklusun östrojenik fazının normal memede epitel proliferasyon ile ilişkili olduğu ve kombine preparatlarda progesteronun hücre bölünme aktivitesini desteklediği gösterilmiştir (42).

Meme dansitesini etkileyebilecek değişkenler arasında yaş dönemi, ağırlık, boy, doğum sayısı, menarş ve menapoz yaşı sayılmaktadır(3). Olgularımızın demografik bilgileri gözönüne alındığında, yaş ortalamaları ,üreme dönemi ortalamaları,doğum sayısı ortalamaları arasında belirgin fark izlenmemiştir.

Östrojen tedavisi alan grubun %50.2 'sinde menapoz tipi TAH+BSO'dur.Östrojenin endometrium proliferasyonuna ilşkin etkisi nedeniyle TAH+BSO olan olgularda daha güvenle verildiği düşünülmüştür. Preparat kullanım süresi gözönüne alındığında;tedaviyi en kısa kullanan grup siklik kombine tedavi alan grup(2.14 yıl), en uzun süre kullanan grup ise(2.72 yıl), tibolone alan gruptur. HRT'nin daha uzun süreli kullanımının dansite artımını belirginleştiği söylenmektedir(43)

.

Olgu grubumuzda; dansite değişiminin en az ve en çok izlendiği, tibolone ve devamlı kombine tedavi alan grupların tedavi aldıkları yaş dönemi diğer gruplara göre daha ileriydi. Ancak en çok ve en az belirgin dansite artımını bu iki grupta izledik. Bu da bize yaş dönemi farkının, memenin baz dansitesinde etkili olduğu ancak, HRT sonrası kontrol mammogramlarla karşılaştırmada anlamlı olmadığını düşündürmüştür. Değerlendirmeye alınan mammogramlar arasındaki süre de dansite değişimine etkilidir.Ancak biz gruplar arası anlamlı fark izlemedik. Laya ve ark(3) kantitatif değerlendirmede boy ve kilo değişkenlerini de değerlendirmeye almıştır. Demografik bilgiler hastane dosyalarından elde olunduğundan, kayıt sistemi nedeni ile biz boy ve kilo değişkenlerini değerlendirmeye almadık.

Değerlendirmeye aldığımız olguların tedaviyi düzenli,aksatmadan kullandığı kabul edilmiştir.Ancak literatürde %25-40 gibi değişen oranlarda hastalar tarafından tedavinin bırakıldığı veya düzensiz alındığı yönünde bilgiler mevcuttur.(21,23)

Çalışmamızda yaptığımız dansitometrik değerlendirmede ;HRT öncesi ve sonrası yapılan ölçümlerde devamlı kombine tedavi (%49,8) ve östrojen alan (%42) gruplarda istatistiksel olarak anlamlı dansite artışı izlenmiştir, siklik kombine tedavi ve tibolone alan grupta istatistiksel olarak anlamlı dansite değişikliği izlenmemiştir. Kontrol grubunda(%44) izlenen dansite değişikliği, dansite azalması yönündedir. Literatürde nicel değerlendirme ile dansite artışının en yüksek izlendiği çalışma %73 olguda dansite artımının izlendiği,Laya ve ark.(3) 'a ait çalışmadır.Yapılan nicel değerlendirmelerde, görsel değerlendirmeye göre ,HRT sonrası dansite artışında daha yüksek oranlar elde edilmektedir. Laya ve ark(3), çalışmasında kullanılan tedavi şekillerini dikkate almamıştır. Bizim grubumuzda en yüksek dansite artımı

%49,8 oran ile devamlı kombine tedavi alan gruptaydı. İzlenen dansite artımı oranları da Wolfe klasifikasyonu ile yapılan değerlendirmelere göre daha belirgindi.

Meme paternine göre yapılan değerlendirmede, pattern değişikliği yalnızca devamlı kombine tedavi alan grupta, LM'den LSK/SK yönüne izlenmiştir (%36). Diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı pattern değişikliği izlenmemiştir. Kontrol grubunda ise istatistik değerlendirmede anlamlı pattern değişikliği mevcuttur. Ancak bu değişiklik tersine LSK/SK nitelikten LM yönüne doğruydu. Klinik kullanımda patern tanımlaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Yaş dönemiyle birlikte memede fibro-glandüler dokuda azalma,. yağ dokusunda artma izlenir. Bu liposkleroze ve skleroze olarak izlenen memenin lipomatö meme paternine dönüşümü demektir.(12) Günlük klinik kullanımda yaygın olarak kullanılmakla birlikte literatürde, bu sınıflamaya göre dansite değişikliğini değerlendiren çalışma bildirilmemiştir. Ve bizim elde ettiğimiz sonuçlarda, patterne göre değerlendirmenin duyarlılığının, diğer değerlendirmelere göre daha düşük olduğu görülmektedir.

Wolfe klasifikasyonu temel olarak yapılan değerlendirmede de en belirgin değişiklik devamlı kombine tedavi alan guptadır. (%32) Yine dansitometrik ölçümlerde olduğu gibi, östrojen alan grupta da klasifikasyonda belirgin değişiklik izlenmiştir (%20). Siklik kombine tedavi alan grupta da anlamlı değişiklik mevcuttur(%14.5). Ancak bu değişiklik diğer 2 gruba göre daha düşük orandadır. Tibolone alan grupta ise belirgin değişiklik izlenmemiştir. 3 grupta izlenen kalsifikasyon değişikliği QDY, N_1, P_1'den, P_2, DY'e dansite artışı şeklinde izlenmektedir. Kontrol grubunda da belirgin klasifikasyon değişikliği izlenmektedir. Ancak bu değişiklik ters yönde, yani, P_2, DY'den QDY, N_1, P_1 (yağlı dokunun artışı) yönündedir (%17). HRT öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmede Wolfe klasifikasyonundaki değişiklikler dansite ölçümüne göre daha az belirgindi. Ancak dansitometrik ölçümlerde istatiksel olarak anlamlı dansite artışı izlenmeyen siklik kombine tedavi alan grupta ise Wolfe klasifikasyonuna göre değerlendirmede diğer gruplara göre daha az belirgin olsa da anlamlı artış saptandı. Dansitometrik ölçümlerimizde memenin en yoğun olarak izlendiği ,subareolar alandan değerlendirme yapılmıştır. Wolfe klasifikasyonunda meme dokusunun tamamı değerlendirmeye alınmaktadır.Sonuçta, dansitometrik değerlendirmede elde olunan sonuç yalnızca subareolar bölgeyi değerlendirmektedir. Bu nedenle Wolfe klasifikasyonuna göre

yapılan değerlendirmenin memenin tümüne ait değişikliği yansıttığı için daha duyarlı olduğunu düşünüyoruz.

Östrojen ve progesteronun mitozu ve proliferasyonu, östrojenin tek başına yaptığı etkiden daha fazla arttığı bilinmektedir (42,44). Bizim olgu grubumuzda östrojen-konjuge östrojen alan grupta anlamlı dansite artışı, dansitometrik değerlendirmede %42 olguda, Wolfe klasifikasyonuna göre değerlendirmede %20 olguda izlenmiştir. Wolfe klasifikasyonuna göre değerlendiren Özdemir ve ark., çalışmasında östrojen alan olgu grupta %18'inde, Stamper ve ark. östrojen alan grupta %17'sinde dansite artışı izlenmiştir.(40,41). Bulgularımız literatürle uyumludur.

En belirgin dansite artışı, diğer çalışmaları destekleyecek şekilde devamlı kombine tedavi alan grupta izlenmiştir(3,5,29,45,46,47). İlgili kaynaklarda östrojen-progesteron birlikteliğinin dansite ve patterne etkisinin tek başına östrojenin yaptığı etkiden daha belirgin olduğu bildirilmektedir (35,46,47). Bizim grubumuzda, östrojen alan grupta hem dansitometrik değerlendirme, hem de klasifikasyon değişikliğinde istatiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun yanında siklik kombine tedavi alan grupta yalnızca klasifikasyonda izlenen değişiklik anlamlı bulunmuştur. Bunun belirttiğimiz gibi dansitometrik ölçümlerimizin subareolar alanda yapılması, Wolfe klasifikasyonunda ise meme dokusunun tamamının değerlendirilmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak olguların genelinde dansitometrik ölçümlerde izlenen dansite artımı belirgin derecede daha yüksek oranlardadır. Tibolone alan grupta ise dansitometrik ölçüm, pattern ve klasifikasyon değerlendirmesinde izlenen değişiklikler anlamlı bulunmamıştır.

Erel ve ark.(48) tibolone alan grupta %8 olguda dansite artışı izlemişlerdir. Şendağ ve ark(5).nın çalışmasında ise tibolone alan grupta hiç dansite artımı izlenmemiştir..Biz grubumuzda dansitometrik değerlendirmede tibolone alan %28 olguda dansite artışı izledik. Tibolone literatürle uyumlu olarak meme dansitesine en az etki eden preparattı.(45,46,47)

Yeni gelişen lezyon değerlendirmesinde, östrojen ve tibolone alan gruplar dışında diğer gruplarda, yeni eklenen lezyon, ve varolan lezyonlarda izlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tibolone alan grupta da izlenen değişiklik varolan kistlerin azalması

yönündedir. Östrojen alan grupta 1 olguda DCIS, 2 olguda invaziv duktal ca, devamlı kombine tedavi alan grupta 1 olguda DCIS, kontrol grubunda 1 olguda invaziv duktal ca, 1 olguda DCIS, tibolone alan grupta 1 olguda DCIS, siklik kombine tedavi alan grupta 1 olguda DCIS geliştiği izlemiştir. Östrojenin epitelyal proliferasyonda etkili olduğu bilinmektedir. Tek başına östrojen tedavisinin memede özellikle kistik lezyon görülmesinde artışa yol açtığı bildirilmiştir(38). Bunun yanısıra östrojen tedavisinin meme kanseri riskini arttırdığına dair bildiriler de mevcuttur.(37-49). Ancak son dönemde bunun aksini bildiren meta analiz çalışmaları da yayınlanmıştır. (8,27,28).Bizim çalışmamızda en fazla malign lezyon östrojen alan grupta görüldü (3 olgu). Ve yeni lezyon gelişmesi yönünde elde ettiğimiz sonuçlar sadece bu grupta istatiksel olarak anlamlıydı.. Tibolone alan olgularımızda HRT öncesi izlenen kistik lesyonlarda anlamlı gerileme saptadık. Tibolone, zayıf östrojenik,progestanik ve androjenik etkileri olan sentetik bir preparattır. Meme kanser hücrelerinde in vitro inhibitör etkisi mevcuttur. Kistik lezyonlardaki bu gerilemeye, tibolone'un bu mekanizmayla yol açtığı düşünülebilir.

Sonuç olarak;Hormon replasman tedavisi, mammografik dansiteyi, seçilen preparatlara bağlı olarak değiştirmektedir. Grubumuzda meme dansitesine en az etkisi olan preparatın tüm değerlendirmelerde tibolone olduğu gözlenmiştir. (Pattern, klasifikasyon ve dansitometrik değişim incelenmesinde izlenen değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır) Bunu siklik kombinasyon tedavisi izlemektedir. Östrojenin tek başına meme dansite artışında etkinliğinin daha az olduğu söylense de, bizim grubumuzda meme dansitesi en fazla arttıran ikinci grupolduğu görülmektedir. Tüm yayınlarla uyumlu olarak dansite artışının en fazla izlendiği grup devamlı kombine tedavi alan gruptur(%49.8).

8.ÖZET

AMAÇ:HRT postmenapozal birçok semptom ve hastalığı önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. HRT' nin mammografik değişikliklere, özellikle dansite artımına yol açtığı bilinmektedir. Mammografik dansite artımı da mammografik duyarlılığı azaltmaktadır. Çalışmamızda, tedavi protokolleri ve demografik bilgileri de göz önüne alarak HRT' nin mammografik bulgulara etkisini göstermeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD: Hastanemiz menapoz kliniğine başvuran 3550 olgudan en az 1 yıl HRT alan ve en az 1 yıldır menapozda olduğu bilinen olguları seçerek 1025 olguyu değerlendirmeye aldık ve HRT almayan 111 olguyu da kontrol olgu grubu olarak seçtik. Olguların en az 1yıl aralıklarla alınan 2 mammogramını geriye dönük olarak değerlendirdik. Nicel ölçüm metodu olarak dansitometrik ölçüm yaptık ve olguların ,mammografik patern ve Wolfe klasifikasyonunda HRT öncesi ve sonrası elde olunan bulgularını karşılaştırdık. Bunun yanında HRT sonrası yeni gelişen lezyonları ve varolan lezyonlarda izlenen değişiklikleri de değerlendirdik.Değerlendirmeyi,devamlı kombine,siklik kombine tedavi alan,östrojen-konjuge östrojen tedavisi alan, tibolone alan ve kontrol grubu olmak üzere HRT protokollerine göre ayırarak yaptık.

BULGULAR: Yapılan değerlendirmede en belirgin dansite artışı devamlı kombine tedavi alan grupta izlendi. (%49 ve p=0,001). Dansite artımı bu gruptan sonra en belirgin östrojen alan grupta izlenmekteydi (%42 ve p=0,026). Meme dansite artışına en az etkisi olan preparatın tibolone olduğu izlendi.(%28 ve p>0,05).Tibolone alan grupta dansite artımı tüm değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubunda dansite değişikliği tüm gruplardan daha belirgindi (%44 ve p<0,0000). İzlenen değişiklik dansite azalması yönündeydi.

Östrojen alan grupta HRT sonrası lezyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(%5, ve p<0,02). Bu olgulardan 2 sinde DCIS, 1 inde invaziv duktal Ca geliştiği izlendi. Tibolone alan grupta lezyonlarda gerileme yönünde anlamlı sonuç elde edildi. (%3,5 ve p<0,05).

SONUÇ:Bu çalışmamızda HRT protokollerinden özellikle devamlı kombine tedavinin meme dansitesini belirgin derecede arttırdığını, tibolone un ise meme dansitesine en az etkili preparat olduğunu saptadık.

9.KAYNAKLAR

1.David Sabisten.The Breast.Textbook of Surgery. Philadelphia:W.B.Saunders Company,1986; 22:530-572

2.M.N.Anderson.Anderson's Pathology Vol.2 ,2nd ed.Philadelphia:Mosby:1996:2368

3.Laya MB.,Gallagher JC.,Scheiman JC.,Larson EB.,Watson P.,Weinstein L.Effect postmenopousal hormonal replacement theraphy on mammographic density and parenchymal pattern.Radiology 1995:196:433-7

4.Kavanagh AM.,Mitchell H.,Graham GG.,Hormone replacement theraphy and accuracy of mammographic screening.Lancet 2000:355:270-74

5. F.Şendağ.MD,M.C. Terek MD,S. Özşener MD,K.Öztekin MD,O.Bilgin MD,I. Bilgen MD, A.Memiş MD.Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies.Fertility and Sterility 2001;76:445-4450

6.Erik L. Thurfjell MD ,Lars H.Holmberg MD,Irgemar R.Persson MD.Screening Mammography:Sensitivity and Specificity in Relation to Hormone Replacement Therapy.Radiology 1997:203:339-341

7.Ingemar Persson,Erik Thurfjell,Lars Holmberg:Effect of Estrogen and Estrogen-Progesteron Replacement Regimens on Mammographic Breast Parenchymal Density.Journal of Clinical Oncology 1997;15;3201-3207.

8.Feig SA : Hormonal reduction of mammographic densities:Potential effects on breast cancer risk and performance of diagnostic and screening mammography.J Natl Cancer İnst.86:408-409,1994

9.Ma L ,Fishell E,Wright B,et al:Case control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography.J Natl Cancer İnst 1992;84:781-785.

10.Jay E. Harris,Monica Morrow, Marc E. Lippnen, Samuel Hellman..et al. with 101 contributors.Disease of the Breast. Philedelphia-Newyork:Lippincot-Rowen.Publishers,1996;4-5,457-459

11.Robert L. Egan,MD. Breast Imaging Diagnosis and Morphology of Breast Diseases. Newyork:W.B.Saunder Company,1998;33-38,230

12.Üstün E.E.Meme Radyolojisi,Ege Üniversitesi Basımevi,İzmir,1992;No:143,sy:33-38,230

13.Kopans DB.Breast İmaging.Philadelphia:JB Lippincott.1989:220-223

14.John H.Juhl,Andrew B.Crumn et al.:Essential of Radiologic İmaging. 6th ed.Philadelphia:JB.Lippincot Company,1993;4

15.U.Berk-E.Işıkman-H.Sümer.Klinik Radyodiyagnostik.İsatnbul 1987:30-40

16.Stewart C.Buschong.Radiologic Science for Technologists.St Louise Toronto,The C.V.Mosby Company.1984:317-320

17.Stampfer MJ,Colditz GA,Willett WC,et al.Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease;ten year follow-up from the Nurses' Health Study-
N Engl J Med.1991;325:756-762

18.Psaty BM,Heckbert SR,Atkins D,Siscovick DS,Koepsell TD.A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women.Arch İntern Med. 1993;153;1421-1427.

19.Weiss NS,Ure CL,Ballaid JH,Williams AR,Daling JR.Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen.N Engl J Med.1980;303:1195-1198

20.Riggs BL,Melton LJ.The prevention and treatment of osteoporosis.N Engl J Med 1992;327:620-627

21.Hikmet Hassa.Klinikte Menapoz ;Değerlendirme ve Yönetim .İstanbul 1996:45-60

22.Stidd J:Complications of hormone replacement therapy in postmenopausal women.J Royal Soc.Med.:85;376,1992

23.Aksel S.Menapozda Estrojen ve Progestin Tedavisi.Atasü T,Şahmay S.Reprodüktif Endokrinoloji.Teknografik-İstanbul-1990-s.443

24.Kricker A.,Armstrong BK.Hormone replacement therapy and breast cancer:What are the facts?Med.J.Aust.1996 Mar 18;164(6)379; 380

25.Stevenson JC,Gaspard U,Avovac B,Bricaire C,Cordoza L,Collins P,Devogelaer JP,Doren M,Gennari C,Kaufman JM,Kuttenn F.,Ringe JD,Scarafiottic C,Varhaelst L,Zichella L,Ziegler R,Reginster JY.Points to consider for the development of new indications for hormone replacement therapies and estrogen-like molecules.Climacteric.1998 Mar;1(1):12-7.

26.Dupont WD,Page DL,Parl FF,Plummer WD,Scahvyler PA,Kasami M,Jensen RA.Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease.Cancer 1999 Mar 15;85(6):1277-83

27.Dupont WD.Breast Cancer and hormone replacement therapy.N Engl Med.1995 Nov 16;333(20):1356-7;discussion 1357-8

28.Steinberg KK,Thocker SB,Smith SJ,Stroup DF,Zack MM,Flonders WD,Berkelman RL.A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on teh risk of the breast cancer.JAMA.1991.Apr.17:265(15):1985-90

29.Lundstrom E,Christow A,Kersemackers W,Svane G,Avazedo E,Saderquist G,Mol-Arts M,Barkfeldt J,Von Schoultz B.Effect of tibolone and continuous combined hormone

replacement therapy on mammographic breast density.Am J Obstet.Gynecol. 2002 Apr;186(4);717-22

30.Kuale G. et al.Menstrual factor and breast cancer risk.Cancer 1988;62:1625-31

31.Fiegelson HS,Henderson BE.Estrogens and breast cancer.Carcinogenesis.1996 Nov;17(11):2279-84

32.Dähnert W.Radiology Review Manuel.Fourth Ed.1999;455-56

33.Joachim Ufer.Çeviren Selami Doğan.Jinekolojide Hormon Tedavisi.İstanbul 1992;60-80

34.Nystrom L,Rutquist LE,Wall S,Lindgren A,Lindquist M,Ryden S,et al.Breast cancer screening with mammography;overview of Swedish randomized trials.Lancet 1993;341;973-8

35.Pike MC,Spicer DV,Dahmoush L,et al:Estrogen,progestogens,normal breast cell proliferation and breast cancer risk.Epidemiol.Rev.15:17-35,1993

36.Gambrell RD Jr. Hormone replacement therapy and breast cancer risk.Arch,Fam, Med 1996 Jun;5 (6);342-8

37.Byrne C, Connolly JL, Colditz GA, Schmitt SJ.Biopsy confirmed benign breast disease,postmenopausal use of exogenous female hormones and breast carcinoma risk.Cancer 2000.Nov.15;89(10):2046-52.

38.Licl,Weiss NS.,Stanford JL.,Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle aged women.Cancer 2000.Oct.15:89(8):1867-8

39.Cyrlak D,Wong CH;Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormonal replacement therapy.Am J Roentgenol.161:1177-1183,1993

40.Özdemir A,Konus A,Nas T,Erbaş G,Coşar S,Işık S.Mammographic and Ultrasonographic study of changes in the breast related to HRT.İnt.J Gynaecol Obstet. 1999:67:23-32

41.Stomper PC,Voorhis BJ,Raunikor VA,Meyer JE.Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy:a longitudiunal study.Radiology 1990:174:487-90

42.Clarke CL,Sutherland RL.Progestin regulation of cellular proliferation. Endocrinol.Rev.1990:11:266-301

43.Hulka BS. Links between hormone replacement therapy and neoplasia..Fertil Steril 1994 Dec;62(Suppl2):1685-1755

44.Longacre TA,Borlow SA.A correlative morphologic study of human breast and endothelium in the menstruel cycle.Am J Surg.Pathol.1986:10:382-93

45.Egarter C,Eppel W,Vogel S,W olf G.A pilot study of hormone replacement therapy with tibolone in women with mastopathic breasts.Maturitas 2001 Nov30;40(2);165-71

46.Colacurci N,Fomaro F,De Franciscis P,Palermo M,del Vecchio W.Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. Maturitas.2001 Nov 30;40(2):159-64

47.Erel CT,Esen G,Seyisoğlu H,Elter K,Uras C,Ertungealp E,Aksu MF.Mammographic density increase in women receiving diferrent hormone regimens. Maturitas 2001 Nov.30;(2):151-7

48.Erel CT,Elter K,Akman C,Ersavaştı G,Altuğ A.,Seyisoğlu H. et.al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. Fertil Steril 1998;69:870-5.

49.Cust MP.,Gorgor KF.,Hillard TC,Whitehead MI. A risk benefit asessment of estrogen therapy in postmenopausal women. Drug.Saf.1990 Sep-oct;5(5)

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ