T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

MEME KANSERLİ HASTALARDA MALİGN-BENİGN AKSİLLER LENF NODLARININ AYRIMINDA MRG VOLUMETRİK ADC HİSTOGRAM ANALİZİ

Dr. Vasfiye Nihan Bürcek

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2023

MEME KANSERLİ HASTALARDA MALİGN-BENİGN AKSİLLER LENF NODLARININ AYRIMINDA VOLUMETRİK MRG ADC HİSTOGRAM ANALİZİ- 2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

MEME KANSERLİ HASTALARDA MALİGN-BENİGN AKSİLLER LENF NODLARININ AYRIMINDA MRG VOLUMETRİK ADC HİSTOGRAM ANALİZİ

Dr. Vasfiye Nihan Bürcek

Başasist. Dr. Turgut Seber

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……ii
KISALTMALAR.....iii
ŞEKİL- TABLO LİSTESİ.....iv
ÖZET……...v
ABSTRACT……vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Aksilla Anatomisi…….....3
2.2. Lenfatik Sistem 4
2.3. Lenf Nodu Anatomi ve Histolojisi.....6
2.4. Memenin Lenfatik Drenajı.....8
2.5. Aksiller Lenf Nodu Grupları…….....9
2.6. Lenf Nodu Patolojileri 12
2.7. Aksiller Lenfadenopati Nedenleri 13
2.8. Malign Meme Lezyonları……..13
2.9. Aksiller Lenf Nodu Görüntülemesinin Klinik Önemi…….....15
2.10. Aksiller Lenf Nodları Görüntüleme Yöntemleri……16
2.10.1. Mammografi……...16
2.10.2. Ultrasonografi……17
2.10.3. Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi……18
2.10.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme..……...18
2.10.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme.……...20
2.11. Histogram Analizi……...22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA.....33
6. SONUÇ 36
7. OLGU ÖRNEKLERİ.....37
8. KAYNAKLAR 42
9. EK. TEZ KONUSU ONAY FORMU……...49
10. ÖZGEÇMİŞ.....55

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim boyunca emekleri ve azim, mesleğe sevgi, değer ve özen başta olmak üzere bana kattığı herşey için değerli tez hocam Başasist. Dr. Turgut SEBER'e, asistanlığımın başından beri birebir eğitim almaktan onur ve mutluluk duyduğum tecrübelerinden faydalandığım hekimliğin ve değerli yorumlarıyla radyoloji sanatını bana öğreten Doç.Dr. Ali KOÇ ve Başasist. Dr. Turgut Tursem TOKMAK hocalarıma, akademik hayatı ve aile yaşantısı ile her daim kendime örnek aldığım obstetrik radyoloji gibi mesleğimizin görece gizli kalmış ve çok değerli sırlarını bizimle paylaşan Doç.Dr. Şadan TUTUŞ'a, bir gün imkanım olursa mutlaka yapmak isteyeceğim girişimsel radyoloji deneyimlerini sabırla benimle paylaşan Uzm. Dr. Mustafa BİLGİLİ ve Başasist. Dr. Gamze TÜRK'e, eğitim hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen Doç.Dr. Elif AKTAŞ, Doç.Dr. Hasan ERDOĞAN, Doç.Dr. Ahmet SAVRANLAR ve bölümümüzün değerli uzmanlarına kendim ve hayatına dokunacağım tüm hastalarım adına teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlık yolculuğum boyunca benden manevi desteklerini esirgemeyen her daim varlıklarını yanımda hissettiğim tüm değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Teşekkürlerin en büyüğü şüphesiz bana hayatı öğreten beni büyüten ömrüm boyunca destekleyen ve destekleyecek olan ailemedir.

KISALTMALAR

ADC	Apparent diffusion coefficient
BT	Bilgisayarlı tomografi
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
LAP	Lenfadenopati
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NPV	Negative predictive value (negatif prediktif değer)
PACS	Picture archiving and communication system
P	Persantil
PPV	Positive predictive value (pozitif prediktif değer)
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi/ bilgisayarlı tomografi
ROI	Region of interest
USG	Ultrasonografi
VOI	Voksel of ınterest

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Aksilla anatomisi

Şekil 2. Lenfatik sistem anatomisi

Şekil 3. Lenf nodu histolojisi

Şekil 4. Lenf nodunun şematik yapısı

Şekil 5. Aksiller lenf nodu grupları

Şekil 6. Aksiller lenf nodu düzeyleri

Şekil 7: Histogram grafiği

Şekil 8: Skewness ve kurtosis grafikleri

Şekil 9. Reaktif ve metastatik lenf nodlarının kısa ve uzun boyut box-plot grafiği dağılımı (mm: milimetre)

Şekil 10. Reaktif ve metastatik lenf nodlarının ADC histogram değerlerinin box-plot grafiği

Şekil 11. Metastatik ve reaktif lenf nodlarının ayrımında skewness ROC eğrisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Çalışma gruplarının yaş ortalamaları

Tablo 2: Reaktif lenf nodlarının boyut ve MRG histogram verileri

Tablo 3: Metastatik lenf nodlarının boyut ve MRG histogram verileri

Tablo 4: Reaktif ve metastatik lenf nodlarının ortalama boyut ve ADC histogram değerlerinin karşılaştırılması

ÖZET

Giriş ve Amaç: Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu metastazlarını manyetik rezonans görüntüleme (MRG) volumetrik apparent diffusion coefficient (ADC) histogram analizi ile tespit etmeyi amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş, meme MRG'si bulunan, histopatolojik tanı almış 52 kadın hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Tetkikler bir radyoloji uzmanı tarafından retrospektif olarak tekrar değerlendirilmiştir. ADC haritalarında şüpheli aksiller lenf nodlarının tamamını içerecek şekilde "voksel of interest" ile her kesitte manuel işaretleme yapılmış ve histogram analizi oluşturulmuştur. Her lenf noduna ait "uzun boyut, kısa boyut, kurtosis, skewness, ADCmin, ADCmax, ADCmean, ADCmedian, ADCmode, p10, p25, p75 ve p90" histogram verileri elde edildi. Histopatolojiyi öngörme açısından, değişkenlere ait gruplar arası farkları karşılaştırmak için bağımsız gruplarda "t testi" ve tek "yönlü ANOVA" testi uygulanmıştır. "p" değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Metastatik ve reaktif lenf nodlarının ADC değerlerinin (ADCmin, ADCmax, ADCmean, ADCmedian, ADCmode, p10, p25, p75 ve p90) büyük ölçüde örtüştüğü, ancak metastazların daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. İstatistiksel anlamlı fark sadece skewness parametresinde elde edilmiştir (p=0,003). Skewness değerleri metastatik grupta ve reaktif grupta sırasıyla 0,6 ± 0,5 ve 0,2 ± 0,5 bulunmuş olup her iki grupta eğri sola eğimli olmakla birlikte (pozitif skew) metastatik grupta reaktif gruba kıyasla daha yüksek ADC değerleri olduğu için yüksek skewness değeri elde edilmiştir. ROC analizinde cut-off değeri %65,4 duyarlılık, %65,4 özgüllük, %65,4 PPV-NPV ve %65,4 doğruluk ile "0,35" olarak bulunmuştur. Eğri altı alan %71,7 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Meme kanseri aksiller metastazının tespitinde ADC histogram "skewness" değeri kullanılabilecek bir parametredir. Volumetrik ADC histogram analizi tüm lenf nodu verisini kapsayan, veri kaybını en aza indiren, kişiye bağlı subjektif değerlendirmenin önüne geçen ve gelecek vadeden bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, metastatik aksiller lenf nodları, reaktif aksiller lenf nodları, ADC histogram analizi

ABSTRACT

Introduction and Aim: We aim to detect axillary lymph node metastases in patients with breast cancer by magnetic resonance imaging (MRI) volumetric apparent diffusion coefficient (ADC) histogram analysis.

Materials and Methods: 52 female study patients who applied to our hospital between June 2020 and December 2021, had breast MRI and were diagnosed histopathologically, were included in our study. The examinations were reevaluated retrospectively by a radiology specialist. The contents of all suspected axillary lymph nodes in ADC maps are somehow manually made in every cross sectional image with a "voksel of interest" and histogram analysis is made. Histogram data of "longer dimension, shorter dimension, kurtosis, skewness, ADCmin, ADCmax, ADCmean, ADCmedian, ADCmode, p10, p25, p75 and p90" of each lymph node were obtained. In terms of predicting histopathology of evaluated lymph nodes, "t-test" and one-way ANOVA test were applied in independent groups to combine the differences between groups of variables. "p" value was considered statistically significant if <0,05.

Results: ADC values of metastatic and reactive lymph nodes (ADCmin, ADCmax, ADCmean, ADCmedian, ADCmode, p10, p25, p75, and p90) largely overlap, but metastases have higher ADC values. However, no statistically significant difference was measured between the groups. Statistical variance difference was obtained only in the skewness parameter (p=0,003). Skewness values for metastatic group and reactive group were 0,6 ± 0,5 and 0,2 ± 0,5 respectively, both groups were left curved (positive skew), but skewness values were higher in metastatic group than reactive group due to higher ADC values have been obtained in metastatic group. In the ROC analysis, the cut-off value was found to be "0,35" with 65,4% sensivity, 65,4% specifity, 65,4% PPV-NPV and 65,4% accuracy. The area under the curve was calculated as 71.7%.

Conclusion: The ADC histogram "skewness" value is a parameter that can be used in the detection of breast cancer axillary metastasis. Volumetric ADC histogram analysis is a developing method that covers all lymph node data, minimizes data loss, avoids individual subjective evaluation and is a promising analysis method.

Keywords: breast cancer, metastatic axillary lymph nodes, reactive axillary lymph nodes, ADC histogram analysis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spesifik olmayan aksiller lenfadenopatilere (LAP) meme görüntülemede sıklıkla rastlanır. Aksiller LAP'lar çeşitli benign durumlardan metastazlara kadar geniş bir yelpazede olabilmektedir. Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir (1). Aksiller lenf nodu metastazlarının varlığı hem tedavi planlamasında hem de hastalığa bağlı sağkalımda en önemli prognostik faktördür ve geç uzak rekürrensin en güçlü öngörücülerinden biridir (2,3). Ameliyat prosedürünü (sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller diseksiyon) ve neoadjuvan kemoterapinin uygulanıp uygulanmama kararını büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle lenf nodu metastazı varlığının preoperatif tespiti çok önemlidir. Günümüzde konservatif cerrahi sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi ve takiben aksiller diseksiyon yapılmaktadır. Kaynaklar, klinik olarak metastatik olmayan hastaların %70'e varan kısmında diseksiyon sırasında metastaz saptanmadığını söylemektedir. Ancak yapılmış olan gereksiz diseksiyonlar hastalarda ciddi morbiditelere (lenfödem, kol ağrısı, enfeksiyon veya seroma gibi) sebep olmaktadır (4). Bu nedenle aksiller lenf nodu durumunun non-invaziv yöntemlerle preoperatif belirlenmesi istenir. Ultrasonografi (USG) metastazları saptamada en sık kullanılan modalitedir, ancak tek başına yetersiz duyarlılığa ve düşük pozitif prediktif değere (PPV) sahiptir (5). Aksiller lenf nodu metastazı tanısında konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) rolü araştırılmış ve lenf nodlarının boyutlarına bağlı olarak orta düzeyde duyarlılık (%78-94) ve düşük-orta düzeyde özgüllük (%63-90) tespit edilmiştir (6). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) uzak metastazları ve bölgesel metastatik aksiller lenf nodlarını değerlendirmede daha yüksek tanısal değere sahiptir (7), ancak radyasyon riski ve yüksek maliyeti kullanımını sınırlar. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin konvansiyonel MRG'nin tanısal doğruluğunu iyileştirdiği bildirilmiştir (8).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, dokudaki su moleküllerinin rastgele hareketinin ölçülmesine dayanan MRG sekansıdır. Görünür difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient, ADC) ise, doku içindeki su moleküllerinin difüzyonunu sayısal olarak ölçmemizi sağlayan bir haritadır. ADC haritası, DAG üzerinden bir yazılım ile otomatik olarak oluşturulur. Bu harita üzerinden difüzyon derecesini yansıtan

kantitatif değerler (milimetre^2/saniye; mm^2/sn) ROI'ler (region of interest) aracılığıyla ölçülebilir (9,10).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemede, hücreden zengin dokularda (yüksek selüler tümörler gibi) veya hücresel şişme (iskemi, enfarkt vb. durumlarda) durumlarında su moleküllerinin hareketi azalacağından difüzyon kısıtlanacaktır. Günlük pratikte özellikle serebral iskemide ve tümör karakterizasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun dışında birçok hastalıkta DAG ve ADC haritasının katkısı araştırılmaktadır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda meme kanserli hastaların aksiller metastazlarının DAG ile tespitinde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Metastatik lenf nodlarının çoğunlukla daha düşük ADC değerlerine sahip olduğu (11-13) bildirilse de bunun tam tersini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (14). Metastatik lenf nodlarının düşük ADC göstermesi, tümöral dokuların yüksek selüleritesine bağlı olarak interselüler boşlukların azalması ve dolayısıyla sıvı difüzyonun kısıtlanması ile açıklanmıştır (15). Yüksek ADC değerleri gösteren metastatik lenf nodları ise primer tümörün düşük selülerite göstermesine, mikronekrozlara ve eşlik eden ödem-inflamasyona bağlanmıştır (14). Bu çalışmalarda ADC ölçüm tekniklerinde standardizasyon yoktur. Ölçümler ROI ile lenf nodlarının tamamını içermeyecek şekilde veya tek kesitte tamamını içerecek şekilde alınmıştır. Hiçbir çalışmada tüm lenf nodu verisini içeren histogram analizi yapılmamıştır.

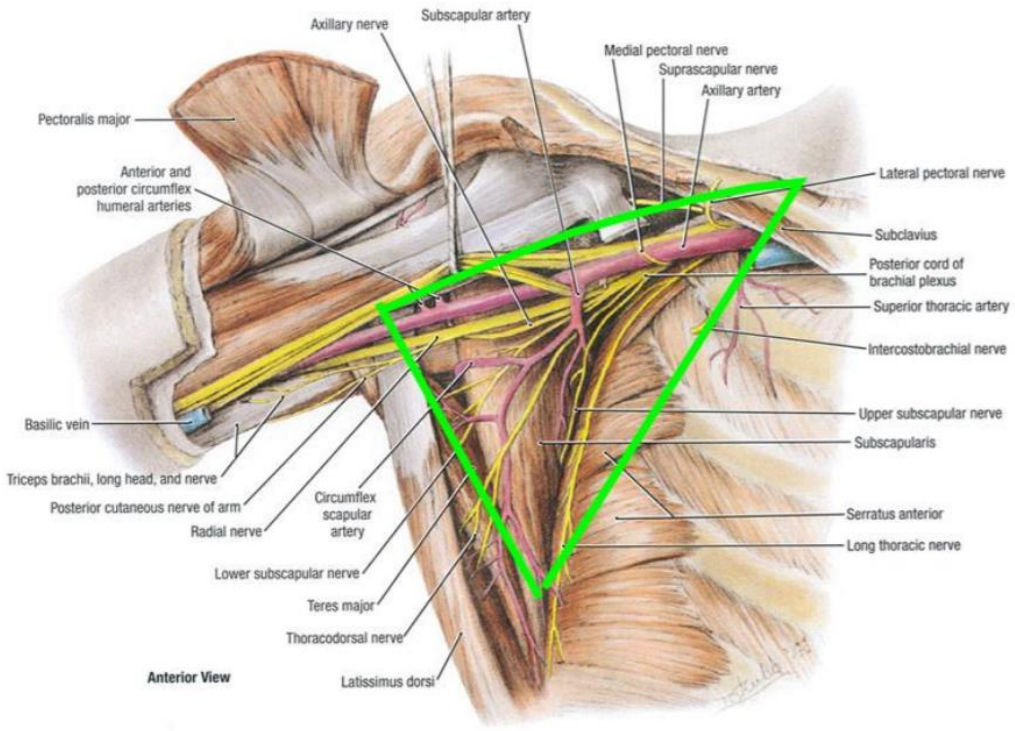
ADC histogram analizi, ADC haritası objektif yorumlanmasında önerilen ve kolaylıkla tekrarlanabilir metodlardandır (16-18). Volumetrik ADC histogram analizi, incelenenen bölgenin tamamının ADC değerlerinin texture bazlı istatistiksel analizi ve sayısal değerlerini veren önemli bir yöntemdir. Volumetrik analiz, subjektif seçilen ROI analizine göre daha kapsamlıdır ve objektif-tekrarlanabilir veriler elde edilmesini sağlayarak veri kaybını ve hatayı en aza indirir (19).

Biz bu çalışmada aksiller lenf nodlarında volumetrik histogram analizi yaparak, tüm lenf nodu verisini analiz etmeyi, veri kaybını en aza indirmeyi, kişiye bağlı subjektif değerlendirmenin önüne geçmeyi ve benign-metastatik lenf nodu ayrımında en uygun parametreyi bulmayı hedefliyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.AKSİLLA ANATOMİSİ

Aksilla, tabanı aşağıda apeksi yukarıda piramidal yapıda üst ekstremite ile göğüs duvarları arasında bulunan bir kompartmandır (20). Apeks, servikoaksiller kanal tarafından oluşturulur. Servikoaksiller kanal önde klavikula, arkada skapula ve medialde birinci kaburga ile sınırlı, aksilla ve boyun arka üçgeni arasında uzanan ve içerisinden aksiller arter, aksiller ven ve brakial pleksusu içeren damar sinir paketinin geçtiği bir açıklıktır. Taban, aksiller fasya ve deriden yapılmıştır. Ön duvar pektoralis majör ve minör kaslarından ve bunlarla ilişkili fasyalardan oluşur. Arka duvar esas olarak skapulanın ön yüzeyinde yer alan subskapularis kasından ve daha az ölçüde teres majör ve latissimus dorsi kaslarından oluşur. Lateral duvarını humerusun intertüberküler sulkusu oluşturur. Medial duvar, bu bölgede göğüs duvarını kaplayan kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasından oluşur (Şekil 1). Aksillada bulunan diğer oluşumlar ise aksiller yağ dokusu ve aksiller lenfatik sistemdir.

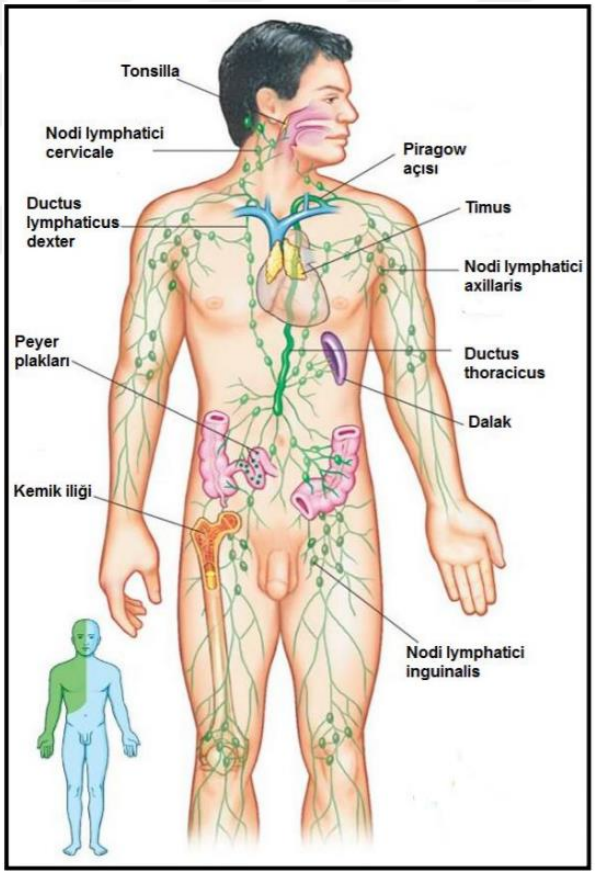


Şekil 1: Aksilla anatomisi

2.2 LENFATİK SİSTEM

Lenfatik sistem, hücreler arası sıvıyı dolaşıma kazandırarak ve kapiller kana doğrudan absorbsiyonu mümkün olmayan proteinler ve bazı büyük partikülleri venöz sisteme taşıyarak dolaşımda, immün efektör hücreleri ve hümoral cevapta görev alan elemanları kan dolaşımına ileterek immünitede ve diyetteki yağların emilimini sağlayarak lipid metabolizmasında ve A,D,E ve K vitaminleri gibi yağda çözünen maddelerin emilmesinde görev alarak sindirimde rol almaktadır.

Lenfatik sistem lenf kapillerleri, lenfatik kanallar ve timus, dalak, tonsilla, Peyer plakları, lenf nodları ve nodülleri gibi özelleşmiş lenfatik doku ve organlardan oluşur (Şekil 2) (21).



Şekil 2: Lenfatik sistem anatomisi

Lenfatik damarlar lenfatik kapillerler ve lenfatik kanallardan oluşur. Lenfatik damarlar hemen hemen tüm dokularda bulunur, ancak epidermis, saç, tırnaklar, kıkırdak ve kornea gibi avasküler yapılarda ve beyin ve retina gibi bazı vaskülarize organlarda yoktur (22,23).

Lenf kapillerleri, doku aralığı ve kan damarları ile bağlantısı olmayan tek katlı endotelden oluşur. Protein ve büyük moleküllü maddelerin geçişine izin veren gözenekleri vardır. Bu kapillerler birbirleri ile ağ oluşturacak şekilde anastomoz yaparlar, lenf damarlarına açılarak lenf nodüllerine doğru seyrederler (23-25).

Lenf kapillerleri, çok sayıda kapak içeren ve bu sayede periferden merkeze pulsaltil ve tek yönlü akıma izin veren lenfatik kanalları oluşturmak üzere birleşirler. Lenfatik kanallar, vücutta değişik istasyonlarda bulunan lenf nodlarına açılırlar. Lenfatik kanallar boyu ilerleyen lenf sıvısı, afferent lenfatik damarlar aracılığıyla lenf noduna ulaşır, lenf nodunun endotelle ve bol makrofajla döşeli labirent kanallarında ilerlerken süzülür ve arındırılır. Efferent lenfatik damarlar, afferentlere göre daha geniştir ve lenf sıvısını lenf nodundan boşaltırlar. Yüzeyel ve derin olmak üzere iki grup lenfatik kanal vardır (24-27).

Yüzeyel lenfatikler; deri ve deri altı doku içinde seyrederler, birleşerek daha büyük damarları oluşturup derin lenfatiklere açılırlar. Baş, yüz ve boyundan gelen yüzeyel lenfatikler servikal lenf nodlarına; üst ekstremite derisinden ve gövdenin göbek hizasının üstünden gelen yüzeyel lenfatikler aksiller lenf nodlarına; alt ekstremite derisi, perine, dış genital organlar ve gövdenin göbek hizasının altından gelen yüzeyel lenfatikler inguinal lenf nodlarına açılırlar (24,25,28,29).

Derin lenfatikler; fascia superficialis ve fascia profunda'nın arasında yer alıp, fascia profunda'nın derinindeki yapıların lenfini taşır (23,28,29). Derin lenfatik kanallar birleşerek yerleşim yerine göre farklı adlandırılan trunkusları oluştururlar. Vücudun aşağı kısmından gelen bu trunkuslar ve başın sol kısmı, sol kol ve göğüs bölgesinin çeşitli kısımlarından gelen lenf, torasik kanal ile (ductus lymphaticus sinister, ductus thoracicus) sol internal juguler ven ile subklaviyan venin birleşim noktasında venöz sisteme boşalır. Boyun ve başın sağ kısmından, sağ kol ve toraks bölümlerinden toplanan lenf ise sağ lenfatik kanala (ductus lymphaticus dexter) ulaştıktan sonra sağ

subklaviyan ven ile internal juguler venin birleşim noktasından venöz sisteme boşalır (30).

2.3. LENF NODU ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Ortalama bir insan vücudunda sayıları 500-1000 arasında değişen lenf nodları dağınık olarak yerleşirler. Lenfatiklerin seyri boyunca yerleşirler ve özellikle servikal, aksiller, kasık, perihiler, mezenter ve büyük damarların etrafında kümeler oluştururlar (31-33).

Yaklaşık 0,1-2,5 cm boyutlarında olan lenf nodu, barbunya fasulyesini andıran nispeten küçük glandüler bir yapıdır. Çok sayıda afferent lenfatik damarın girdiği konveks bir yüzeyi; besleyeci arter, ven ve sinirin girdiği ve efferent lenfatik damarın çıktığı konkav bir hilusu bulunur.

Lenf nodunun en temel anatomik ve fonksiyonel birimi lenfoid lobuldür. En küçük lenf nodlarında bile bir veya birkaç tane lobül vardır. Lenfoid lobüller yan yana sıralanarak hilus merkezli radyal dizilim gösterirler. Lenf nodu dens bağ dokusu tarafından fibröz bir kapsül ile çevrelenmiştir. Lenf nodunun kesit analizi, onun üç bölgeye ayrıldığını ortaya koymaktadır (Şekil 3).

Korteks; subkapsüler sinüs, trabeküler sinüs ve lenfoid nodüllerden oluşur. Subkapsüler sinüs, afferent kanallardan gelen lenf sıvısının düğüm içine girdiği ve sonrasında trabeküler sinüse doğru hareket ettiği ilk boşluktur. Korteks ayrıca primer ve sekonder lenfoid folliküllleri içeren kısımdır. Primer folliküllerde henüz antijenle karşılaşmamış küçük uyuyan B lenfositler ve az sayıda folliküler dendritik hücreler bulunur. Primer folliküller antijenik uyarı ile karşılaştıklarında aktive edilmiş heterojen bir büyük B lenfosit koleksiyonuna sahip sekonder folliküllere dönüşürler. Sekonder folliküller B lenfosit bölgeleri olan germinal merkeze sahiptirler. B lenfositler germinal merkezde ya lenf nodunda kalıp antikor salgılayan plazma hücrelerine olgunlaşmak ya da sistemik dolaşıma yeniden giren bellek B hücrelerine dönüşmek üzere farklılaşır (34).

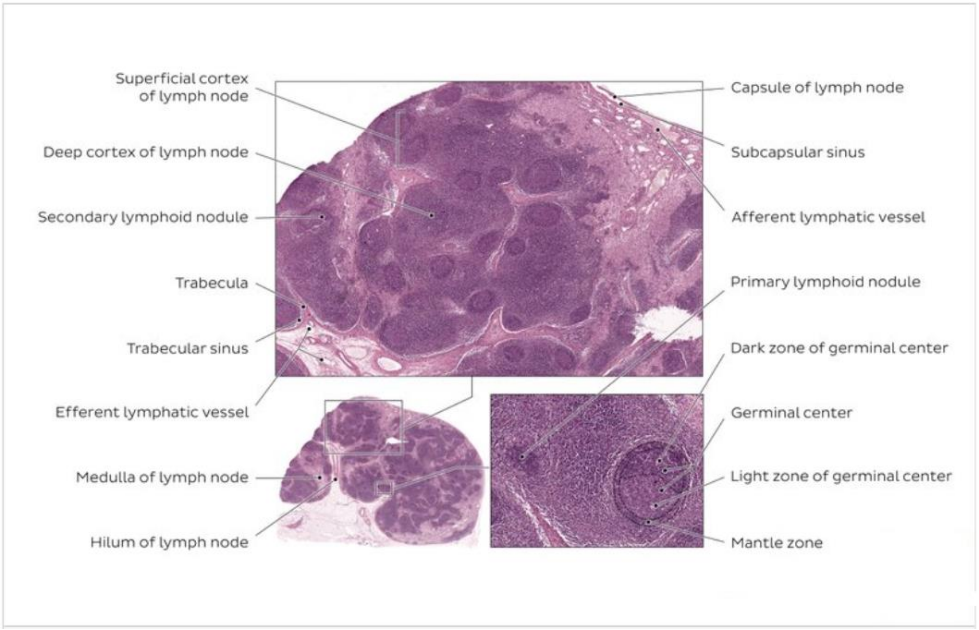
Parakorteks; kortikal tabakanın derininde bulunur. Parakorteksin stroması içinde lenfoid nodüller yoktur ve çok sayıda T lenfositleri (CD4+ ve CD8+ kümesi) vardır. T lenfositlerde sitokin yapımı ve bellek T lenfositlerinin gelişimi bu alanda olur (34).

Medulla lenf nodunun en derin tabakasıdır. İşlevsel ve histolojik olarak iki bölgeye ayrılır; bunlar medüller kordonlar ve sinüslerdir. Kordonlar, plazma hücrelerinin yanı sıra küçük B lenfositler ve T lenfositler tarafından doldurulur. Meduller sinüslerde ise eriyebilen antijenleri, partikülleri ve hücre artıklarını fagosite eden, B ve T lenfositlere sunan makrofajlar, az sayıda T ve B hücreleri ve granülositler bulunur. Lenfatik sıvı içine immünglobulin salınımı burada gerçekleşir (35).

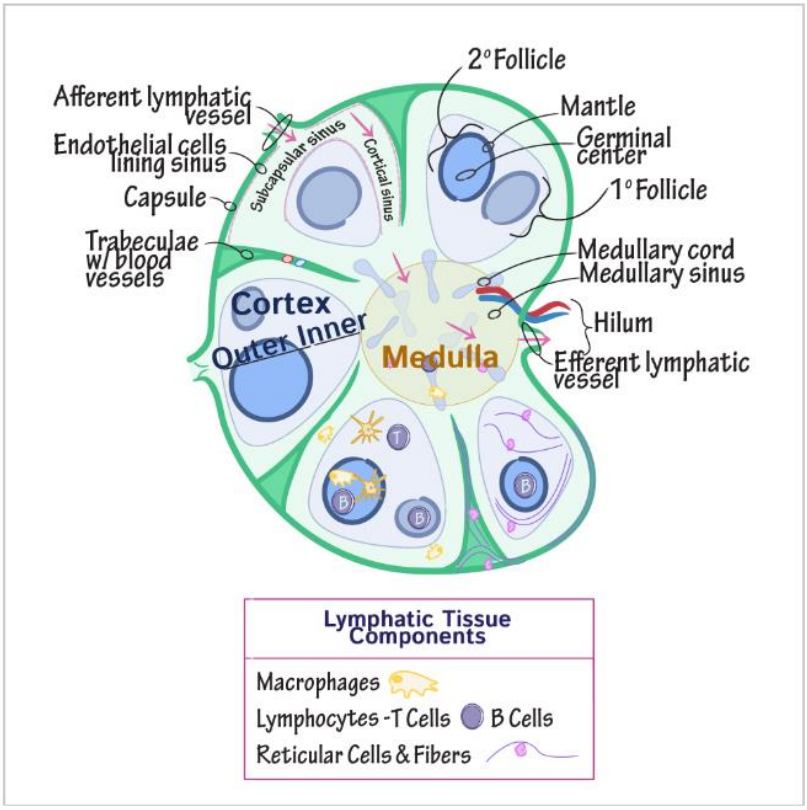
Lenf sıvısı lenf nodunun konveks yüzeyinden afferent lenfatiklerle korteksteki subkapsüler sinüse girer ve trabeküler sinüsten geçerek hilusa doğru gelir. Hilusta bütün sinüsler toplanarak medullar sinüsü oluştururlar ve sonunda, efferent lenfatik damarı oluşturmak için lenf düğümünün hilusuna ulaşırlar (Şekil 4) (36).

Lenf sıvısı genelde, ana lenf kanalına ulaşana kadar bir tane yada daha fazla lenf nodundan geçer. Bir lenf nodülüne birçok afferent lenfatik damar açılır (28,29).

Lenf nodları içlerinde akımın yavaş olması sayesinde primer tümörden uzağa göç eden kanser hücrelerini, diğer enfekte ve patolojik yapıları tutan özel bir filtre gibidir (33,37,38).



Şekil 3: Lenf nodu histolojisi



Şekil 4: Lenf nodunun şematik yapısı

2.4. MEMENİN LENFATİK DRENAJI

Meme glandı subkutan yağlı doku içerisinde, toraks ön duvarında, pektoral kasın üzerinde derin ve yüzeyel fasya arasında yerleşimlidir. Orta aksiller hat, sternum lateral kenarı ve 2-6. kostalar arasında yer alır. Glandüler doku memenin genellikle üst yarısında ve dış kadranda yer alır. Gelişmiş meme dokusu asinüsler, duktuslar ve stromal elemanlardan oluşur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüsler de lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşmaktadır. Her lob 20-40 kadar lobül içerir. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Memede fibroglandüler doku dışında büyüklüğünü ve şeklini veren değişik miktarda yağ mevcuttur.

Memenin lenfatik drenajı esas olarak meme derisini drene eden yüzeyel lenfatikler ve meme parankimini drene eden derin lenfatikler aracılığıyla olmaktadır. Memenin yüzeyel lenfatikleri derin lenfatikler aracılığı ile aksiller lenf nodlarına drene olur.

Meme lenfatik drenajı meme lobüllerinden kaynaklanır, interlobüler bağ dokusundaki lenfatik ağlar, intramammarian lenf nodları ve bunlarla bağlantılı laktiferöz kanalların duvarlarındaki lenfatik kanallarla Sappey pleksusu adı verilen subareolar pleksusa akar. Bu pleksustan lenf sıvısı üç ana yolla venöz sisteme drene olur (39). Bunlar;

1. Aksiller yol; memenin lateral kadranlarını doğrudan veya Sappey pleksusu yoluyla aksiller düğümlere (pektoral ya da subskapular) boşaltan ve meme lenfatik drenajının yaklaşık % 75'ini sağlayarak baskın yoldur
2. İnternal mammarian yol; memenin hem medial hem lateral kadranlarından kaynaklanan, interkostal boşluklardan ve pektoralis majör kasından geçerek parasternal lenf nodlarına akan ve bağlantıları medyan düzlem boyunca ilerlediği için patolojinin karşı memede de ortaya çıkmasına sebebiyet verebilecek yoldur.
3. Retromammarian yol; memenin derin kısımlarından kaynaklanarak subklaviküler pleksusa drene olan yollardır.

Ayrıca normal lenfatik boşalımda önemli rolleri olmayan, ancak ana lenfatik kanallarda tıkanıklık sonrası açılan, erken dönem meme kanserlerinin yayılımında önemli bir yol olan alttaki derin fasyaya uzanan kısa lenfatik kanallar mevcuttur. Bu yollarla lenf, diyaframdan veya rektus kılıfından karşı memeye, servikal nodlara, periton boşluğuna ve karaciğere geçebilir.

2.5. AKSİLLER LENF NODU GRUPLARI

Aksiller lenf nodları meme lenfatik drenajının %75'den fazlasını sağlayarak en önemli çıkış bölgesini oluşturmaktadır. Aksillada lateral (humeral), anterior (pektoral), posterior (subskapuler), interpektoral, santral ve apikal olmak üzere 6 grup altında 20-40 adet lenf nodu bulunur (40).

Lateral (humeral) lenf nodları; aksiller venin posteromedialinde yer alır ve sayıları 4-6 arasında değişir. Üst ekstremitenin tamamına yakın lenfatik drenajını sağlarlar ve santral, apikal ve derin servikal lenf nodlarına drene olurlar.

Anterior (pektoral) lenf nodları; mammaria eksterna grubu olarak da bilinir. Pektoralis minör kasının alt kenarı boyunca, lateral torasik arter ve vene komşu yerleşen 4-6 adet lenf nodundan oluşur. Umblikus üstü karın, göğüs ön duvarı cilt ve kaslarından,

memenin dış kadranından lenfatik drenaj alırlar. Santral ve apikal lenf nodlarına drene olurlar.

Posterior (subskapuler) lenf nodları; arka aksiller duvarın alt kenarındaki subskapular damarlar boyunca yerleşen 6-7 adet lenf nodudur. Posterolateral boyun, omuz ve gövde yüzeyel kasları ve derisiden lenftaik drenaj alırlar. Santral ve apikal lenf nodlarına drene olurlar.

İnterpektoral lenf nodları; Rotter düğümleri olarak da bilinirler. Pektoralis majör ve minör kasları arasında yerleşen 1-4 düğümden oluşurlar ve doğrudan memeden lenf drenajı alırlar. Apikal ve anterior aksiller lenf nodlarına drene olurlar.

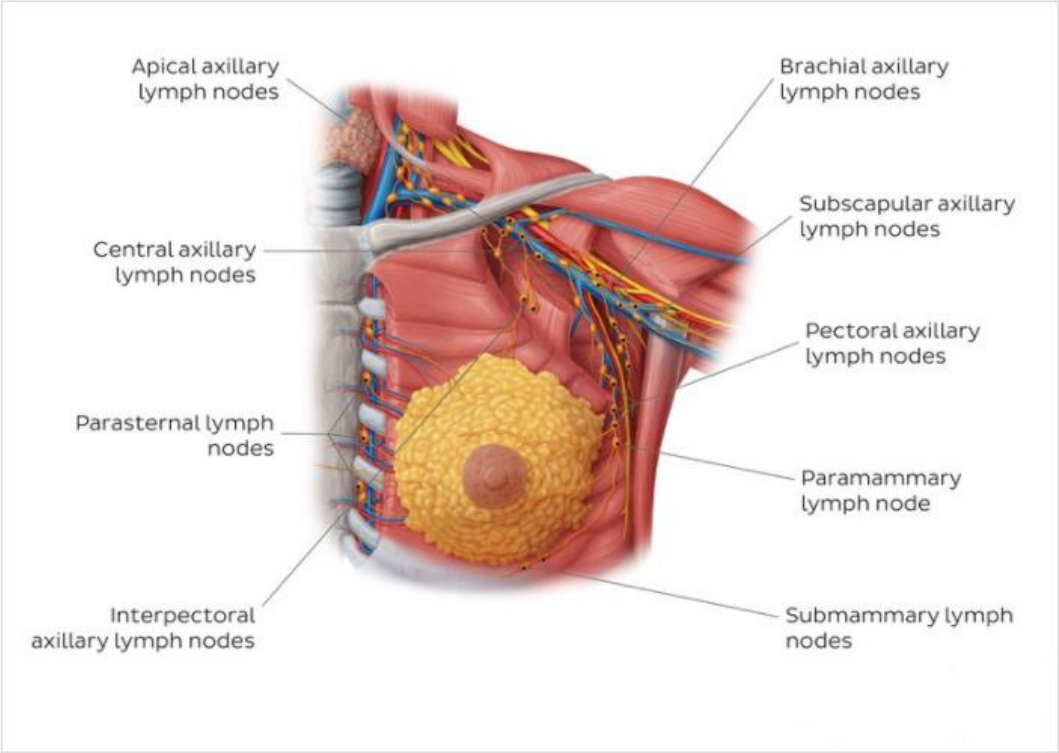
Santral lenf nodları; aksiller yağ dokusu içerisinde yerleşmiş 3-4 adet büyük lenf nodudur. Anterior, lateral ve posterior aksiller lenf nodlarının drenajını sağlar ve bu sayede metastazlar en sık bu nodlara olur. Apikal lenf nodlarına drene olur.

Apikal lenf nodları; subklavikuler grup olarak da bilinir. Aksiller fossanın tepesinde pektoralis minörün posterior ve superiorunda, aksiller ven komşuluğunda yerleşen sayıları 6-12 arası değişen lenf nodlarıdır. Üst periferal meme dokusu ve diğer tüm aksiller lenf nodu gruplarından drenaj alır ve subklavian trunkusa drene olur.

Sağ subklavian trunkus doğrudan angulus venozusa, vena subklaviaya veya trunkus jugularis'e dökülür. Nadiren de olsa bu efferent lenf damarlarından bir kısmı duktus lenfatikus dekstere dökülebilirler. Sol trunkus subklavius genellikle duktus torasikusta sonlanır. Bazı efferent lenf damarları ise boyun bölgesindeki inferior derin servikal lenf nodlarında sonlanır.

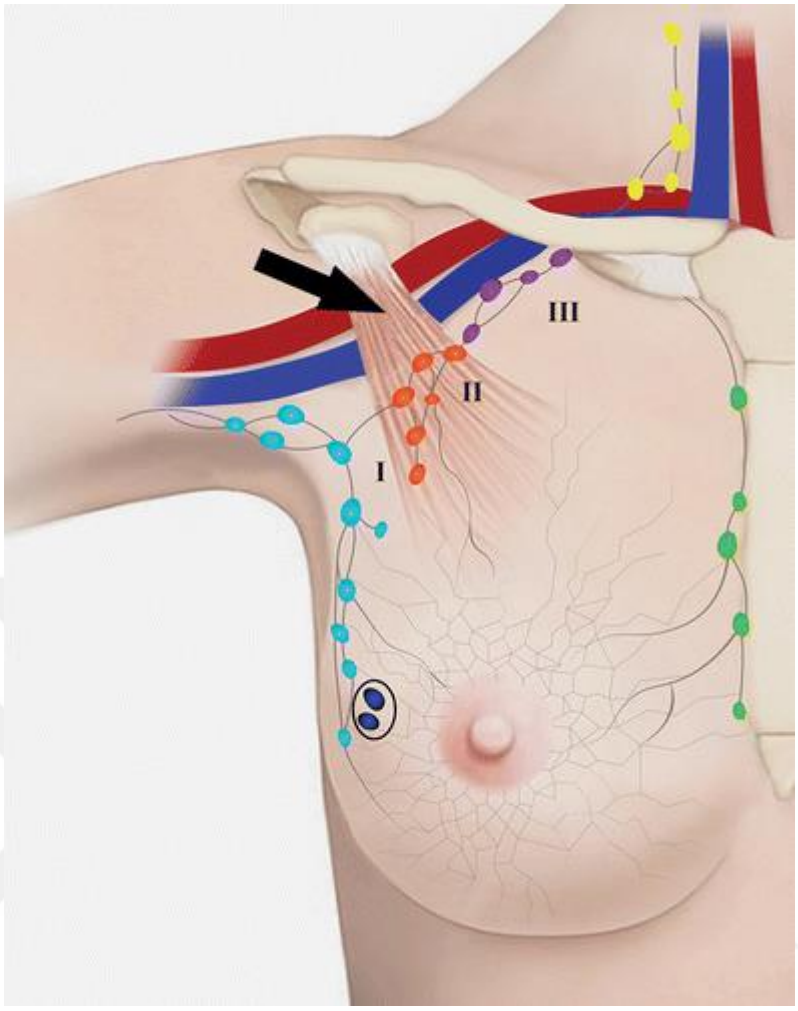
İnterkostal aralıkta ekstraplevral yağ dokusu içinde bulunan parasternal ya da diğer adıyla internal mammarian lenf nodları, internal torasik arter ve ven boyunca ve parietal plevranın derinliklerinde ilerler. Memenin derin yüzünden ve meme glandının iç kısmından kaynaklanan lenfatikler pektoral fasya üzerinde ilerler, fasyayı delerek pektoralis majör kasına girer ve perforan dallar ile birlikte iç tarafa doğru seyrederek mammaria interna lenf nodlarında sonlanırlar. Parasternal lenf nodları solda duktus torasikusa, sağda lenfatik duktusa ve boyun derin lenfatiklerine boşalırlar (41). Ligamentum falsiforme hepatis aracılığıyla karaciğer ve retroperiton ile ilişkilidirler ve metastazları bu yolla gerçekleşebilmektedir. Esas olarak memenin alt iç bölümünü

drene etmelerine rağmen memenin her kadranından internal mammarian lenf nodlarına drenaj mevcuttur (42). Bu sayede memenin tüm kadranlarından parasternal lenfatikler yoluyla, özellikle de memenin derin medial yönünde meme kanseri metastazları gerçekleşir.



Şekil 5: Aksiller lenf nodu grupları

Aksiller lenf nodları cerrahi olarak üç düzeyde değerlendirilir (43-45). Düzey 1 lenf nodları aksiller venin inferiorunda ve pektoralis minör kasının lateralinde yer alır. Sentinel lenf nodlarının büyük çoğunluğu bu düzeydedir. Düzey 2 lenf nodları aksiller venin medialinde ve pektoralis minör kası posteriorunda, düzey 3 lenf nodları ise pektoralis minör kasının mediali ile 1. kaburga arasında yer alır. Metastatik hastalıklar sıklıkla bu sırayı (düzey 1-2-3) izler. Aksiller lenf nodu metastazlarının büyük kısmı düzey 1-2 seviyesinedir. Düzey 3 lenf nodlarının preoperatif değerlendirilmesi ile uygun endikasyonlarda aksiller diseksiyonda korunarak standart yönetimin değiştirilmesi sağlanabilir (46).



Şekil 6: Aksiller lenf nodu düzeyleri

2.6. LENF NODU PATOLOJİLERİ

Lenfadenomegali, lenf nodlarının boyut olarak büyümesidir. Lenf nodunun büyümesi, yabancı veya anormal hücre infiltrasyonuna bağlı olabileceği gibi kendisini oluşturan normal hücrelerin proliferasyonu sonucu da gerçekleşebilir. Bir lenf nodu 1 cm'den büyükse (epitroklear ve oksipital lenf nodları için 0,5 cm ve inguinal lenf nodları için 1,5 cm) lenfadenomegaliden bahsedilebilir (47).

Lenfadenopati ise lenf nodunun boyut ve karakterindeki anormallik olarak tanımlanır. Genellikle neoplastik veya inflamatuar hücrelerin lenf nodunda çoğalması veya lenf nodunu invazyonu sonucu oluşur. LAP'ın lenfadenomegaliden farkı sadece boyut kriterine bağlı olmamasıdır. Örneğin kistik nekrotik bir lenf nodu normal boyutta da olsa patolojik kabul edilir ve LAP olarak değerlendirilir. Boyut olarak artış da her

zaman patolojik değildir; bazı lenf nodları (örn. submandibuler, jugulodigastrik) normalde de diğerlerinden daha büyük olabilir.

Lenfadenit, lenf nodlarının bir enfeksiyona yanıt olarak inflamatuar hücrelerle infiltrasyonu sonucu büyümesi ve lenf nodu yapısındaki hücrelerin prolifere olmasıdır (48).

2.7. AKSİLLER LENFADENOPATİ NEDENLERİ

Unilateral aksiller LAP; mastit, tüberküloz, ipsilateral üst ekstremite enfeksiyonları, silikon ile ilişkili granulomatöz adenit, aşı sonrası LAP (influenza ve COVID-19 aşılarında tanımlandığı üzere) gibi benign sebeplerle oluşabileceği gibi meme kanseri, malign melanom, ipsilateral üst ekstremitenin primer maligniteleri ve lenfoma gibi malign sebeplerle de oluşabilir.

Bilateral aksiller LAP nedenleri olarak; otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, skleroderma, dermatomyozit, lupus, psöriasis, Sjögren sendromu gibi), hematolojik tutulumlar (lenfoma, lösemi, HIV ilişkili Kaposi sarkomu gibi), akut yada kronik enfeksiyon/enflamasyon ile ilişkili lenfoid hiperplaziler (enfeksiyöz mononükleoz, kedi tırmığı hastalığı, Kikuchi-Fujimoto hastalığı vb.), sarkoidoz, tbc gibi granülomatöz hastalıklar, silikon ilişkili granulomatöz adenit ve nadiren metastazlar (bilateral aksiller metastaz yapan meme kanseri, akciğer kanseri, malign malenom vb.) sayılabilir.

2.8. MALİGN MEME LEZYONLARI

En sık görülen tip invaziv duktal karsinomdur (%70-80) (49). Bunun dışında lobüler, medüller, müsinöz, tübüler, papiller tipler ve miks karsinomlar görülebilir. Paget hastalığı meme kanserinin özel bir tipidir.

İnvaziv duktal karsinom; sıklıkla ışınsal büyüme paternine sahip düzensiz sınırlı kitleler şeklinde ortaya çıkar. Kitle ile beraber olan veya olmayan mikrokalsifikasyonlar (%30) görülür ve önemli özelliklerindendir (49). Meme dokusunda asimetri, yapısal distorsiyon, cilt kalınlaşması, ciltte veya meme başında çekinti, aksiller LAP eşlik edebilir.

İnvaziv lobüler karsinom; ikinci en sık meme karsinomu olup tüm meme kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. İnvaziv duktal karsinoma göre multisentrik ve bilateral olma ihtimali daha fazladır. Çoğu olguda lezyon yaygın infiltratif büyüme paterni ve dansitesinin histopatolojik özellikleri nedeniyle meme dokusuna eş veya düşük olması sebebiyle mamografide silik bulgular gösterir. Bazen tek bulgu yapısal distorsiyondur. Mikrokalsifikasyon çok beklenmez. MRG'de kitle dışı kontrastlanma ile ortaya çıkma ihtimali invaziv duktal karsinoma göre daha fazladır.

Tübüler karsinom; genellikle iyi diferansiye ve iyi prognozlu, boyutu 1 cm den küçük, düzensiz sınırlı, spiküle konturlu lezyonlardır. Yapısal distorsiyon, asimetrik dansite ve nadirende olsa mikrokalsifikasyonlarla prezente olabilirler. Pik prezentasyon yaşı itibariyle diğer meme kanseri türlerine göre daha genç yaşta ortaya çıkabilir.

Medüller karsinom; sıklıkla yuvarlak veya oval şekilli, iyi sınırlı, non-kalsifiye, kontur lobulasyonu gösterebilen lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar. Mamografide tüm malign lezyonlar gibi orta-yüksek dansiteye sahiptir. USG'de oldukça hipoekoik görünümde olabilir ve kistik lezyonlarla karışabilir.

Müsinöz karsinom; kolloid karsinom olarak da bilinir. Genellikle düzgün sınırlı olan bu lezyonların konturunda mikrolobulasyon da izlenebilir. Mikrokalsifikasyon nadirdir. MRG'de yüksek müsin içeriğine bağlı olarak T2A görüntülerde ve ADC haritasında oldukça yüksek ADC değerleri gösterirler.

İnvaziv papiller karsinom; en sık düzgün sınırlı lümene projekte nodüler lezyon içeren kistik kitleler olarak görülür. Kist duvarını aştığında düzensiz sınır özelliği gösterebilir.

Diğer nadir malign meme lezyonları; iyi sınırlı lobüler kitleler ve solid-kistik alanların oluşturduğu hemorajik ve nekrotik komponentlere bağlı kompleks iç yapıda görülebilen metaplastik karsinom; cilt lenfatiklerinin tutulumu dolayısıyla ciltte kalınlaşma, trabeküler ödem ve difüz meme dansite artışı ile kendini gösteren en sık invaziv duktal karsinom ile birlikte görülebilen inflamatuar karsinom; meme başında renk değişikliği, enflamatuar değişiklikler, egzema benzeri bulgular, çekilme, ülserlerle karakterize Paget hastalığı; genelde soliter yada multipl düzgün sınırlı, hızlı büyüyen, ağrısız kitleler şeklinde olmakla birlikte değişik şekillerde prezente olabilen

sarkomlar; büyük boyutlu ve içerisinde kistik alanlar ve bu alanlara protrüde papiller çıkıntılar barındıran düzgün lobüle konturlu malign filloides tümör; soliter veya multipl yumuşak doku kitleleri şeklinde görülebilen ve en sık Non-Hodgkin tipi görülen meme lenfoması; yüzeyel-keskin sınırlı yuvarlak şekilli metastatik solid meme lezyonlarıdır (en sık malign melanom, ikinci sıklıkta akciğer kanseri)

2.9. AKSİLLER LENF NODU GÖRÜNTÜLEMESİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Metastatik aksiller lenf nodu varlığı ve sayısı, meme kanseri olan hastalarda hastalığın evresini, tedavi planını ve hastanın ortalama yaşam beklentisini belirleyen en önemli prognostik faktördür ve geç uzak rekürrensin en güçlü öngörücülerinden biridir (50, 3). Aksiller lenf nodlarında metastaz yoksa 10 yıllık hastalıksız sağ kalım süresi %70-80 arasındadır, bu oran aksillası pozitif olan hastalarda ise %30´lara kadar düşer (51-53). Yanlış negatif tanı halinde lokal rekürrens ve uzak metastaz olasılığı artacaktır. Aksiller metastaz varlığı ameliyat prosedürünü (sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller diseksiyon) ve neoadjuvan kemoterapinin uygulanıp uygulanmama kararını büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle lenf nodu metastazı varlığının preoperatif tespiti çok önemlidir. Metastatik lenf nodları, normal hiperplastik lenf nodları ve reaktif lenf nodlarının görünümleri arasında benzerlikler olduğundan aksiller lenf nodu durumunun belirlenmesi için görüntüleme ile saptanan şüpheli lenf nodlarının öncelikle USG eşliğinde ince iğne aspirasyon (İİAB) veya tru-cut biyopsisi yapılır. İki yöntemin benzer duyarlılığa sahip olması yanı sıra (tru-cut biyopsi % 82; İİAB % 75) elde edilen negatif sonuçlar aksiller metastaz ihtimalini dışlamaz ve aksillanın cerrahi değerlendirme ihtiyacını ortadan kaldırmaz (54).

Aksiller lenf nodu diseksiyonu tüm aksiller lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Aksiller lenf nodlarına yayılımı saptamada en güvenilir yöntem olmakla beraber ciddi komplikasyonlar ve morbidite ile ilişkili olabilen invaziv bir yöntemdir. Bu nedenle daha az komplikasyon ve morbidite ile sonuçlanacak bir yöntemin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla geliştirilen sentinel lenf nodu biyopsisi prosedüründe tümör çevresine Tc-99 m sülfür kolloid ve / veya mavi boya enjekte edilir ve daha sonra radyoaktiviteyi tespit eden gamma prob ile tutulumun bulunduğu sentinel lenf nodu belirlenip, küçük bir insizyon ile ilgili lenf nodu çıkarılır. Çıkarılan lenf nodu frozen çalışılarak, henüz operasyon devam ederken patolog

tarafından değerlendirilir. Metastaz tespit edilirse, primer tümorün de çıkarıldığı aynı cerrahi seansta, aksiller diseksiyona geçilerek işlem tamamlanır. Metastaz saptanmaz ise başka bir işleme gerek kalmaz.

Günümüzde konservatif cerrahi sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi (55) ve takiben aksiller diseksiyon yapılmaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi klinik olarak negatif aksiller lenf nodu olan erken evre meme kanseri hastalarında %58-72 (56-58) duyarlılık ve %75 doğruluk (59) ile aksiller metastazı saptamada güvenilir yöntem olmakla birlikte literatürde yanlış negatiflik oranının %5,2 ile %13.6 arasında ve beklenenden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (60). Yapılan çalışmalar, klinik olarak metastatik olmayan hastaların %70'ine varan kısmında diseksiyon sırasında metastaz saptanmadığını söylemektedir. Ancak yapılmış olan gereksiz diseksiyonlar hastalarda ciddi morbiditelere (lenfödem, kol ağrısı, enfeksiyon veya seroma gibi) sebep olmaktadır (4, 61).

Ultrasonografi eşliğinde İİAB veya tru-cut biyopsisinin duyarlılıkları birbirine benzerdir (sırası ile %75 ve %82). İİAB, tru-cut biyopsisine göre daha fazla operatöre bağlıdır ve daha deneyimli bir patoloğun incelemesine ihtiyaç duyar. Ancak unutulmamalıdır ki, İİAB ya da tru-cut ile alınan hiçbir negatif patoloji sonucu, aksillanın cerrahi evrelemesinin önüne geçemez, çünkü cerrahi evrelemeye göre yetersiz NPV'ye sahiptir.

Holwitt ve ark. yaptığı bir çalışmada, klinik olarak aksiller lenf nodu negatif meme kanseri hastalarında, USG eşliğinde yapılan İİAB ve tru-cut biyopsinin aksiller evrelemede %70 doğruluk , %97 PPV'ye sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada NPV %84 bulunmuştur. Bu çalışma USG eşliğinde İİAB ve tru-cut biyopsinin aksiller evrelemede doğru sonuçlar verebildiğini, özellikle pozitif biyopsi sonuçlarının daha yararlı olduğunu göstermişlerdir (62) .

2.10. AKSİLLER LENF NODLARI GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.10.1. Mamografi

Mamografi, meme dokusunun yağlı yapısı nedeniyle yüksek lezyon saptama özelliğine sahiptir. Bu nedenle en yaygın kullanılan meme görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, aksillanın pozisyonundan dolayı aksiller değerlendirmede yetersiz

kalmaktadır. Benign aksiller lenf nodlarının boyutu genelde 2 cm altındadır ve santral radyolüsen yağlı hilusları seçilebilmektedir. Boyut ve dansite artışı, hilusun izlenememesi patolojik lenf nodu ihtimalini artırır ancak benign hiperplaziden net olarak ayrım sağlamaz.

2.10.2. Ultrasonografi

Ultrasonografi, aksiller lenf nodu değerlendirilmesinde sabit düzlem olmadan kısa ve uzun eksen boyunca lenf nodunu morfolojik değerlendirmeyi sağlaması, ucuz, tekrarlanabilir, iyonize radyasyon içermeyen bir tetkik olması, non-invaziv olması, nodal iç yapıyı çok iyi tanımlayabilmesi, kontrast madde kullanımı gerektirmemesi ve küçük lenf nodlarını değerlendirebilmesi sebebiyle primer görüntüleme yöntemidir (63). Lenf nodu metastazının değerlendirilmesinde boyut kriterinin duyarlılığı düşük (%53-62) bulunmuştur (64). USG'de normal lenf nodları; uzun/kısa boyut oranı 3/2 nin üstünde, ince (<3mm) düzgün korteksi ve geniş yağlı hilusu olan, kenarları düzgün ve keskin, oval şekilli yapılardır. Normal lenf nodunda Doppler USG'de hiler vaskülarizasyon izlenir.

Tümöral infiltrasyon lenf bezinin periferinden başlar. Metastatik hücreler afferent lenfatiklerden girer ve subkapsüler sinüslerde birikirler. 2 mm'ye kadar tümöral birikintiler mikrometastaz olarak adlandırılır ve bu aşamada görüntüleme ile saptanamaz. Subkapsüller metastazı takiben medüller sinüslere doğru yayılım gerçekleşir. Bu yayılımlar sonucunda lenf nodunun şeklinde, korteks ve hilusunda patolojik lenf nodunu tanımlayan morfolojik değişiklikler ortaya çıkar. Son aşama ise lenf nodunda kenar keskinlik kaybı ile sonuçlanan perinodal yağ dokusunun tümöral infiltrasyonudur. USG'de metastatik LAP'larda; asimetrik veya diffüz kortikal kalınlaşma, korteks/medulla oranında artış, lenf nodunda yapısal distorsiyon, yağlı hilusun kaybı izlenir ancak bu bulgular metastaza özgü olmayıp reaktif veya inflamatuar durumlarda da görülebilir. Metastaz içeren lenf nodunun korteks ekojenitesinde belirgin düşüş izlenir. Hatta bazen bir kisti taklit edecek kadar anekoik görülebilir (65).

Geleneksel olarak lenf nodunun kısa boyutunun 1 cm'nin üzerinde olması yüksek olasılıkla metastaz varlığını göstermektedir. Ancak çalışmalar göstermiştir ki sadece boyut kriteri ile lenf nodunun metastatik olduğunu söylemek hatalıdır. Tanısal kriterler

olarak lenf nodunun şekli, korteks kalınlık artışı, ekojen yağlı hilusta silinme, santral nekroz ve normal hiler vaskülerizasyonda kayıp gibi morfolojik kriterler kullanıldığında nodal tutulumun saptanmasında duyarlılık %26-80, özgüllük %88-98 arasında değişmektedir (66).

Doppler USG'de malign lenf nodlarında gelişen neovaskülarizasyon nedeniyle kortekste tortiyoz ve aberran paternde yeni vasküler yapılar gelişir. Kortekste, hilusla bağlantısı olmayan periferik kan akımı görülmesi metastatik tutulum için yüksek PPV'ye sahiptir.

Elastografide, medullada metastatik ve reaktif lenf nodları arasında elastisite farklılığı saptanmazken, kortekste metastatik tutulumda elastisite indeksinde belirgin artış saptanmıştır. Wojcinski ve ark.'larının bir çalışmasında elastografinin tek başına duyarlılığı %60, özgüllüğü %79,6 iken, USG ile elastografinin birlikte değerlendirilmesi duyarlılığı %73,3'e, özgüllüğü %99,3'e yükseltmiştir (67).

2.10.3. Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi

Onkolojik evreleme için kullanılan ve metastatik hastalığı saptamak için normal dokuya göre malignitelerin artmış metabolik aktivitesine dayanan bir nükleer tıp tekniğidir. Anatomik ayrıntı ve atenüasyon düzeltme ile görüntü kalitesini artırmak için BT ile birlikte kullanılır. Tipik olarak, metastatik aksiller lenf bezi, radyoizotop aktivite artışı gösterir. Aksiller nodal durumu belirlemek için PET/BT kullanımı aktif bir araştırma alanıdır. Ueda ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada, preoperatif PET/BT'nin preoperatif USG'ye göre aksiller nodal metastazı saptamadaki yeterliliğini araştırmış, PET/BT ve USG'nin tanısal doğruluk değerlerini %79 ve %83 ile benzer olarak bulmuştur. Ayrıca her iki inceleme birlikte kullanıldığında aksilla pozitif olgularda, metastaz varlığını gösterme değeri %100'e ulaşmıştır (sadece PET/BT %50, sadece USG %80) (68). Ancak PET/BT'nin, yüksek maliyeti ve radyasyon riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

2.10.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, magnet adı verilen cihazlarla oluşturulan ana manyetik alanda, elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanır. MRG; yumuşak doku

kontrast çözümleme gücü en fazla olan, iyonizan radyasyon içermeyen, multiplanar görüntülemeye, dinamik kontrastlı incelemeye ve yeni görüntüleme teknikleri ile anatomik yapının dışında fizyolojik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de gösterilebilmesine olanak sağlayan ve bu nedenlerle meme görüntülemede önemli bir yeri olan modalitedir (69).

Dinamik kontrastlı MRG ile intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası kinetik incelemeler yapılarak benign-malign meme lezyonu ayrımında %86-100 gibi yüksek sensitivite oranları elde edilmiştir. Ancak yeterli düzeyde spesifiteye ulaşılamamıştır.

Lezyon morfolojisi ve kontrast tutulum paterni ile birlikte konvansiyonel MRG'ye spektroskopi ya da difüzyon gibi özel sekansların eklenmesi özgüllük oranını arttırmaktadır (70,71). MRG, yeni tanı meme kanserli hastalarda preoperatif değerlendirme, hastalığın yaygınlığı, multisentrisite ve karşı memenin değerlendirilmesi için neredeyse rutin olarak kullanılmakta ve bu nedenle de preoperatif aksiller değerlendirme noktasında önem kazanmaktadır (72).

Meme MRG, hormonal değişikliklerin yanlış pozitif sonuçlara yol açmaması için menstrual siklusun en uygun döneminde (7-17. günler arasında; tercihen 7-10. günler) yapılmalıdır. İnceleme hasta pron pozisyonda iken ve memeye dedike koillerle yapılmalıdır. Meme MRG, tüm memeyi diffüz tutan tümörlerde karşılaştırma yapılabilmesi ve kontrlateral memede insidental kanser (%3-5) olasılığı nedeniyle bilateral olmalıdır (73). İncelemeye bilateral aksillalar dahil edilmelidir.

Manyetik rezonans görüntüleme ile aksiller lenf nodu metastazı analizinde morfolojik kriterler USG ile benzer olarak düzensiz kortikal kalınlaşma, hilus kaybı, kenar düzensizliği, kontralateral aksilla ile karşılaştırıldığında lenf nodlarının sayı ve boyutunda farklılık olması ve lenf nodunun uzun/kısa boyutları olarak sayılabilir (74). Perinodal ödem yağ baskılı T2 ağırlıklı sekanslarla saptanabilir ve dinamik serilerde santral nekroz göstergesi olan halkasal kontrastlanma gösterilebilir. Yüksek b değerli (800-1200 sn/mm^2) DAG'lerden elde edilen ADC haritaları, metastatik lenf nodlarının tespitinde kullanılabilir. Dinamik kontrastlı MRG, primer meme tümöründeki yararının aksine, metastatik ve benign lenf nodlarının ayrımında yetersizdir. Metastatik ve benign lenf nodlarının benzer kontrast kinetik özellikleri gösterebildikleri (gecikmeli wash out) belirtilmiştir (72). Kurumlar arası değişebilen

MRG teknikleri nedeniyle (yetersiz aksilla kapsama oranı vb.) çekim kaliteleri etkilense de, çoğu meme MRG protokolü düzey I lenf nodlarını, bazı düzey II lenf nodlarını ve açılı alan görünümünde düzey III lenf nodlarını içermektedir.

Neoadjuvan kemoterapi almamış yeni tanı meme kanserli hastalarda aksiller evrelemeye MRG'nin katkısını morfolojik ve dinamik parametreler üzerinden araştıran Mortellaro ve ark.'ları, sadece yağlı hilus kaybının metastaz ile ilişkisini ortaya koyabilmiştir (74). Baltzer ve ark.'ları ise metastatik lenf nodlarının irregüler marjin, kortikal nodülarite, asimetrik kortikal kalınlaşma, yağlı hilus kaybı, perinodal ödem, periferik kontrastlanma gösterdiğini ortaya koymuşlardır (75).

Krammer ve ark.'ları (76) ve Kvistad ve ark.'larının (77) çalışmalarında ise benign ve malign lenf nodlarının kontrastlanma kinetiğinde non-spesifik sonuçlar bildirilmiştir.

2.10.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Difüzyon temelde bir voksel içerisindeki su moleküllerinin doku ısısına bağlı olarak intrensek kinetik enerjileri sonucu mikroskopik hareketi olarak tanımlanır ve yüksek konsantrasyonlu bölgeden, çevredeki düşük konsantrasyonlu bölgeye doğru gerçekleşmektedir. Difüzyon, difüzyon katsayısı (D) ile ölçülmektedir. Vücut sıcaklığında saf suyun difüzyon katsayısı yaklaşık $3x10^{-3}$ mm^2/sn'dir. DAG, doku su moleküllerindeki protonlarda hızlanmış ya da kısıtlanmış mikroskopik difüzyon hareketlerinin ölçümü esasına dayanan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir. Görüntüler kısa çekim sürelerinde ve kontrast maddeye gerek duyulmadan elde edilir. DAG, 1,5 Tesla ve daha fazla magnet gücünde "ekoplanar" görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir (78).

Normal şartlarda konsantrasyon gradienti bulunmayan su molekülleri için difüzyon randomize olarak gerçekleşir (serbest difüzyon) ancak biyolojik dokularda hücre içi ve hücreler arası yapılarca su moleküllerinin difüzyonu sınırlandırılmıştır (kısıtlanmış difüzyon). MRG, suyun bu hareketini değerlendirebilmek için ideal görüntüleme yöntemidir çünkü difüzyonel hareketi etkilemeden hidrojen atomu nükleuslarının manyetizasyonu manipüle edilebilmektedir. Difüzyon katsayısı, moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile "b" değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir; katsayı

bu eğrinin eğimidir. Biyolojik dokularda in vivo ölçülen sinyal kaybı, in vitro ortamdan farklı olarak kardiyak pulsasyon, BOS akımı ve vasküler akım gibi faktörlerden etkileneceğinden difüzyon katsayısı yerine görünür (ölçülen) difüzyon katsayısı (ADC) terimi kullanılır (79).

Dokular içerisinde difüzyon izotropik ve anizotropik olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. İzotropik difüzyon, moleküllerin hareketine engel olacak yapılar olmadığında (örneğin basit kist gibi homojen sıvı içerikli ve bazı homojen solid dokularda) her yöne eşit olan difüzyon şeklidir. Anizotropik difüzyon ise, mikroyapıları belli bir düzende yerleşmiş olan dokularda (örneğin miyelinli aksonlar gibi) difüzyonun bir yönde daha hızlı gerçekleşmesidir (79).

Difüzyon ölçümü, ilk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in standart spin eko T2 ağırlıklı sekansını difüzyona hassaslaştırmak için, 180° RF dalgasından önce ve sonra güçlü gradyanlar uygulamasıyla yapılmıştır (79,80). Uygulanan gradyanlar eşit büyüklükte ve ters yöndedir. İlk gradyan protonları defaze eder. İkinci gradyan hareketsiz protonları refaze ederken, hareketli protonların bir kısmı ortamı terk etmiş olması sebebiyle refaze olamaz. Dolayısıyla hareketsiz protonların T2 sinyali değişmezken hareketli protonların sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı olarak azalır. DAG'da hareketli protonlar sinyal kaybı nedeniyle düşük sinyalli izlenirken, hareketsiz protonlar sinyal kaybı yaşamadıkları için yüksek sinyalli izlenir. Uygulanan gradyan gücü (b değeri) arttıkça hareketli protonlarda faz kayması ve sinyal kaybı artar.

"b" değeri gradiyentin gücü ve süresini yansıtan sn/mm² birimine sahip bir parametredir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradiyentin gücü; yani "b" değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon bilgisi arttırılmak isteniyorsa "b" değeri arttırılmalı, gradyan uygulama süresi kısaltılmalıdır. Klinik uygulamada genel olarak b=0 sn/mm² ve maksimum b=1000 sn/mm² olmak üzere iki adet "b" değeri kullanılması önerilmektedir. "b=0" değerli difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, "b=1000" x,y,z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır.

Rutin uygulamada difüzyon gradyanları, konvansiyonel spin eko T2 yerine eko planar (EP) spin eko T2 sekansa uygulanır. Artefaktlar ve inceleme zamanı azaltılmıştır. İlk

önce difüzyon gradyanları kapalı iken (b=0) EP spin eko T2 görüntü alınır. Daha sonra bu sekans x,y,z eksenlerinde b=1000 sn/mm² difüzyon gradyanı eklenmesiyle ayrı ayrı tekrarlanır. x, y ve z eksenlerinde elde edilen görüntülere anizotropik yada kaynak görüntüler denir. Bu görüntüler difüzyonun yönü ve büyüklüğü yanısıra T2 ağırlığı bilgisini içerir.

Dokulardaki mikroyapıların dizilimine bağlı olarak farklı yönlerde farklı difüzyon değerleri elde edilir. Örneğin, kortikospinal traktus liflerinde süperoinferior doğrultuda difüzyon hızlıdır ve z ekseninde bu lifler düşük sinyalli izlenir. Bu durumda difüzyon ağırlıklı görüntüyü yöne bağımlılıktan ve yanlış yorumlamadan kurtarmak için kaynak görüntülerin geometrik ortalaması alınarak izotropik ya da trace DAG elde edilir (81-83). İzotropik DAG'de kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir, yönden bağımsızdır. "b" değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2 etkisi azalır.

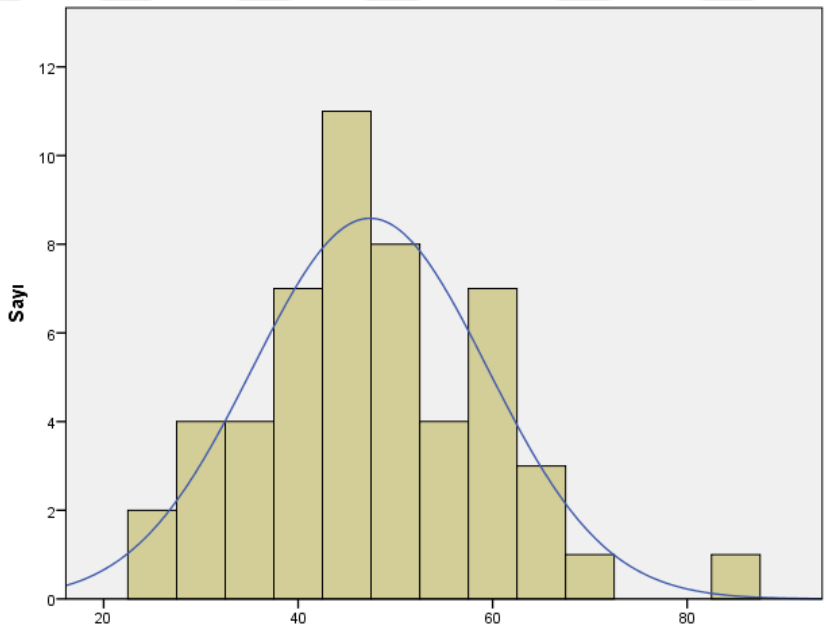
İzotropik (trace) DAG kontrastını dokuların T2 sinyali önemli ölçüde etkiler. Trace DAG görüntüde izlenen yüksek sinyal kısıtlı difüzyondan kaynaklanabileceği gibi yüksek T2 sinyalinden de kaynaklanabilir ki buna T2 parlaması (T2 shine through) etkisi denir. Benzer şekilde T2A'de izlenen düşük sinyal DAG'de yapay sinyal azalması şeklinde izlenip difüzyon sinyalinin ölçülmesini güçleştirir. Uzun TE değeri kullanıldığında gradiyent kullanım süresini uzamakta ve T2 etkisi belirginleşmektedir. T2 etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır. Bu da gradiyent gücü ("b" değeri) artırılarak sağlanabilmektedir.

Trace DAG'deki T2 etkisinin ortadan kaldırmak için her vokseldeki trace DAG sinyali, T2 sinyaline bölünerek eksponansiyel görüntü ve bunun logaritmik tersi olan ADC haritası elde edilir. ADC görüntüde sinyali oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür, yani kısıtlı difüzyon, düşük sinyal ve düşük ADC değeri; kolaylaşmış difüzyon, yüksek sinyal ve yüksek ADC değerine karşılık gelir. Klinik uygulamada DAG ve ADC değerlerinin birlikte yorumlanması gerekir.

2.11. HİSTOGRAM ANALİZİ

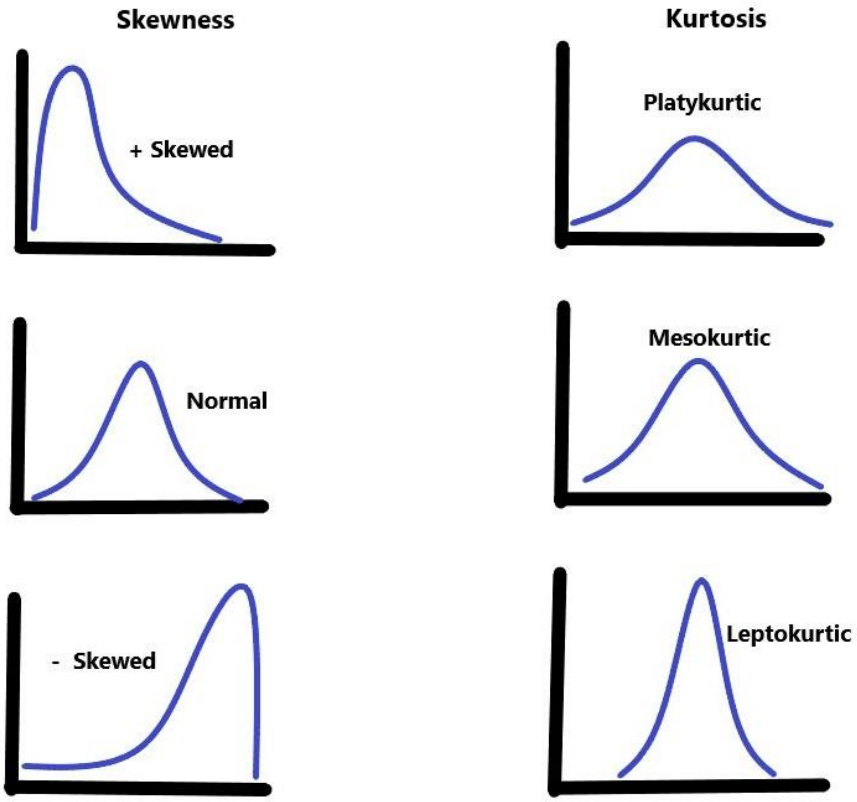
Histogram, gruplandırılmış bir veri dağılımının sütun grafiğiyle gösterimidir. Verilerin gruplandırılarak önce tabloya, tablodan yararlanılarak dikdörtgen sütunlar

halinde grafiğe aktarılmasıdır (Şekil 7). Histogram ilk olarak Karl Pearson tarafından geliştirilmiştir. Sütunlar belirlenen aralıkların sınıfını belirler. Sütunların yükseklikleri her aralığa kaç değer düştüğünü belirtir. Bölmeler eşit boyutta ve bitişik olmalıdır. Sütunların çok ve dar olması histogramın güvenilirliğini artırır. Görüntü üzerinde oluşturulan histogramlar ise her piksel seviyesinin görüntüdeki miktarını yani frekansını gösterir. Bu şekilde oluşturulmuş grafikten, minimum (min), ortalama (mean), mode, maksimum (max), %10'luk persantil (p10), p25, p75, p90, skewness ve kurtosis değerleri hesaplanır. "Min", ilgili veri seti içerisindeki en düşük değeri; "mean", verilerin ortalamasını; "median" ilgili verinin tam ortasındaki değeri; "mode" veri içerisinde en çok tekrarlanan değeri; "max" veri içerisindeki en yüksek değeri gösterir. Persantil (p), betimsel istatistik içinde, sıralanmış veri serisinde belirtilen yüzde düzeyindeki dilime denk gelen değeri ifade eder. "p10", %10'luk; "p25", %25'lik; "p75", %75'lik; "p90" ise %90'lık dilime denk gelen değerleri ifade etmektedir.



Şekil 7: Histogram grafiği

Skewness ve kurtosis, bir histogram grafiğinin şeklini yansıtır ve ortalama etrafındaki ADC değer dağılımının asimetrisini ölçmek için kullanılır (Şekil 8). Skewness bir dağılımın simetrik olmama derecesini ölçerken; kurtosis dağılımın ortasında çok fazla veya çok az örneğin bulunma derecesini gösteren bir indekstir. Eğer skorların çoğu ortalamanın solunda ise ve bu yüzden ortalamadan küçüklerse bu dağılım pozitif skew olarak adlandırılır. Skorların çoğu ortalamanın sağında birikmişse bu dağılım negatif skew olarak adlandırılır. Dağılım simetrik olabilir fakat normal olmayabilir. Bu durum, dağılım ortasında çok az veya fazla örneğin yığılması sonucu ortaya çıkabilir. Normal bir dağılım mezokurtik (orta eğri) tir ve kurtosis değeri sıfırdır. Eğer dağılımın ortasında çok fazla örnek varsa, bu leptokurtik (dar eğri) olarak adlandırılır ve kurtosis değeri pozitiftir. Dağılımın ortasında çok az örnek varsa platikurtik (düz eğri) olarak adlandırılır ve kurtosis değeri negatiftir.



Şekil 8: Skewness ve kurtosis grafikleri

Histogram analizi, rutin olarak elde edilen görüntüleme verileri üzerinden belirli bir ROI içindeki gri düzey intensite varyasyonları ölçülerek tümör heterojenliğini değerlendrimek için kullanılan yeni bir matematiksel yaklaşımdır (84).

Chandarana ve ark.(85), MRG histogram analizinin, şeffaf hücreli renal hücreli kanserin papiller alt tipini ayırt etmek için potansiyel olarak kullanılabileceğini bildirdi. Çalışmalar ayrıca ADC haritalarının histogram analizinin, endometrial kanser (86), prostat kanseri (87) ve mesane kanseri (88) agresifliğini tahmin etmede potansiyel değerinin olduğunu göstermiştir.

Literatürde lenf nodlarına yönelik histogram çalışmaları da mevcuttur. Örneğin Wang ve ark.'ları servikal lenf nodlarına yönelik ADC histogram analizi yapmışlardır ve lenfomanın, nazofarengeal karsinom dışı skuamoz hücreli kanser metastazlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük ADC değerlerine sahip olduklarını bildirmişlerdir (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için örneklem sayısını belirlemek amacıyla Power analizi yapılmıştır. G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak etki büyüklüğü 0.8 olarak hesaplanmıştır (90). Çalışma gücü %95, etki büyüklüğü 0,8 ve α hata 0.05 olarak alındığında en az 20 hastanın gerekli olduğu bulunmuştur. Ancak ROC analizi yapmak için en az 50 hasta olması gerekliliğinden dolayı araştırma grubuna 52 hasta alınmıştır (91).

Çalışmamıza, Haziran 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş, meme MRG'si bulunan, aksiller lenf nodlarına yönelik histopatolojik değerlendirme yapılmış (32 hastada tru-cut, 20 hastada hem tru-cut hem de sentinel lenf nodu biyopsisi), 52 hasta dahil edilmiştir. MRG tetkikleri retrospektif olarak tek radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Tetkiklere PACS (pıcture archıvıng and communıcatıon system) sistemi üzerinden ulaşılmış ve Syngo-Via görüntüleme programı ile ADC haritasından histogram analizi yapılmıştır. İlgili lenf nodları; konvansiyonel MRG sekansları, USG raporları ve USG eşliğinde biyopsi raporlarına göre boyut, düzey ve morfolojik özellikler gözönünde tutularak karar verildi. Çalışmanın başında 81 hasta belirlendi, 8 hasta DAG-ADC görüntüleri belirgin artefaktlı olduğu için, 21 hasta ise meme MRG ile biyopsi arasında neo-adjuvan kemoterapi aldığı için çalışmaya dahil edilmedi. Meme MRG'si veya biyopsisi dış merkezde yapılmış, lenf nodu biyopsi sonucu granülomatöz hastalık olarak raporlanmış hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Biyopsi işlemi girişimsel radyoloji veya genel cerrahi uzmanı tarafından yapılmıştır. İşlemler sırasında komplikasyon bildirilmemiştir (hastane bilgi sisteminden ulaşıldı).

Çekimler 3 Tesla MRG cihazı (Magneatom Skyra; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) ile 8 kanallı faz sıralı meme yüzeyel koili kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tetkikler konvansiyonel meme sekansları, dinamik kontrastlı sekanslar ve difüzyon ağırlıklı sekanslardan oluşmaktadır. Aksiller bölge değerlendirilmesi için özel bir koil kullanılmamış olup görüntü alanına giren aksiller bölge değerlendirilmiştir. Kontrast madde olarak gadoterat meglumin (Dotarem, Laboratoire 35 Guerbet, Roissy, France) 0,2 ml/kg olacak şekilde otomatik enjektör ile intravenöz olarak verilmiştir. Herhangi bir akut yan etki bildirilmemiştir.

Elde edilen sekansların parametreleri aşağıdaki gibidir.

- T2 ağırlıklı turbo spin eko (TSE) sekanslarda; time repetition/time echo (TR/TE) 4000 ms/ 79 ms; görüntüleme alanı (FOV) 340 mm, NEX: 2, matriks: 320×256; kesit kalınlığı: 4 mm; kesit aralığı: %20.
- T1 ağırlıklı TSE sekanslarda; TR/TE: 600 ms/ 12 ms; FOV: 340 mm, NEX: 2; matriks: 320×256; kesit kalınlığı: 4 mm; kesit aralığı: %20
- 3D T1 ağırlıklı sekanslarda; TR/TE: 4.8 ms/1.6 ms; flip angle: 12°; FOV: 320 mm; matriks: 320×320; kesit kalınlığı: 1 mm; kesit aralığı: %0.
- DAG (eko planar görüntüleme); TR/TE: 5200/70; FOV: 330 mm; matriks: 192x192; NEX: 1; kesit kalınlığı: 4 mm; kesit aralığı: %20.

Volümetrik ADC histogram ölçümüleri ilgili lenf nodlarının neredeyse tamamını içerecek şekilde VOI (voksel of interest) çizilerek yapıldı. DAG yağ baskılı olduğu için yağlı dokular yalancı düşük ADC değerlerine sebep olabilmektedir. Bu nedenle santral yağlı hilusu olan lenf nodlarında hilus VOI dışında bırakılarak sadece korteksten örnekleme yapıldı. ADC birimi olarak "$x10^{-6}$ mm^2/sn" kabul edildi.

Veriler SPSS 20 paket programında (version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SS) değerleri verilmiş; histogram ve boxplot grafikleri ile sunulmuştur. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve normal dağılıma uygun olduğu belirlenmiştir. Değişkenlere ait gruplar arası farkları karşılaştırmak amacıyla bağımsız gruplar için t testi (Independent Sample t testi) ve tek yönlü ANOVA testi uygulanmıştır. Araştırmada reaktif ve malign lenf nodlarında uzun aks, kısa aks, kurtosis, skewness, ADCmin, ADCmax, ADCmean, ADCmedian, ADCmode, p10, p25, p75 ve p90 için cut-off değerleri, sensitivite, spesifite, doğruluk, PPV, NPV verilerini belirlemek amacıyla "receiver operating characteric" (ROC) analizi uygulanmıştır. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup istatistiksel önemlilik için p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya 52 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan grubun tamamı kadın hastalardan oluşmaktadır. Olguların yaşları 25 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama hasta yaşı 47,4±12,1 olarak saptanmıştır (Tablo 1). Hastalar biyopsi sonucuna göre 26'sı (%50) reaktif, 26 hasta ise (%50) karsinom metastazıdır. Reaktif grup ile metastatik grubun yaş ortalamalarında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 1: Çalışma gruplarının yaş ortalamaları

Patoloji	n	Ortalama yaş	SS	p
Reaktif	26	46,3	10,3	0,526
Metastaz	26	48,5	13,7	
Toplam	52	47,4	12,1	

(n: hasta sayısı; SS, standart sapma)

Reaktif ve metastatik lenf nodlarında boyut ve MRG histogram verileri tablo 2 ve 3'te verilmiştir.

Tablo 2: Reaktif lenf nodlarının boyut ve MRG histogram verileri

	n	Minimum	Maximum	Ortalama	SS
Uzun boyut (mm)	26	10	28	16,9	4,8
Kısa boyut (mm)	26	5	15	9,0	2,2
Kurtosis	26	-1,6	3,4	-0,1	1,2
Skewness	26	-0,9	1	0,2	0,5
ADCmin ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	259	841	505,3	147,1
ADCmax ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	881	2353	1523,2	409,9
ADCmean ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	577	1338	970,5	203,6
ADCmedian ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	571	1332	965,7	197,8
ADCmode ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	512	1441	930,8	231,0
p10 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	325	918	667,2	178,7
p25 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	414	1053	795,0	198,9
p75 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	641	1600	1127,8	231,8
p90 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	793	1791	1271,6	267,0

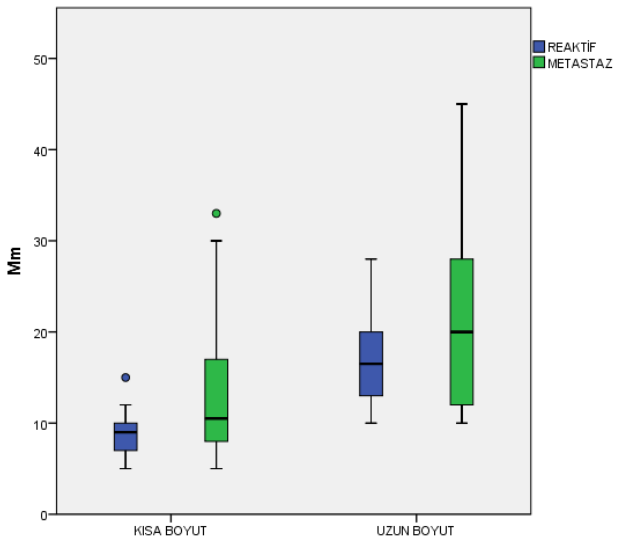
(n: hasta sayısı; SS, standart sapma)

Tablo 3: Metastatik lenf nodlarının boyut ve MRG histogram verileri

	n	Minimum	Maximum	Ortalama	SS
Uzun boyut (mm)	26	10	45	22,0	10,8
Kısa boyut (mm)	26	5	33	13,8	7,6
Kurtosis	26	-1,4	4,5	0,5	1,6
Skewness	26	-0,3	1,8	0,6	0,5
ADCmin ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	155	918	545,9	172,8
ADCmax ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	941	2578	1701,2	427,2
ADCmean ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	731	1396	1016,4	186,7
ADCmedian ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	721	1386	990,3	182,2
ADCmode ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	698	1216	940,4	171,9
p10 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	519	1011	731,6	128,1
p25 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	641	1126	837,1	142,1
p75 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	783	1854	1168,9	257,4
p90 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	26	874	2233	1352,2	326,3

(n: hasta sayısı; SS, standart sapma)

Lenf nodlarının ortalama uzun ve kısa boyutları arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. Metastatik lenf nodları daha büyüktü. Ortalama uzun boyutlar metastatik grupta ve reaktif grupta sırasıyla 22±10,8 mm ve 16,9±4,8 mm (p=0,017); ortalama kısa boyutlar metastatik grupta ve reaktif grupta sırasıyla 13,8±7,6 mm ve 9±2,2 mm (p=0,026) ölçüldü (Tablo 4, Şekil 9).



Şekil 9. Reaktif ve metastatik lenf nodlarının kısa ve uzun boyut box-plot grafiği dağılımı (mm: milimetre)

Tablo 4: Reaktif ve metastatik lenf nodlarının ortalama boyut ve ADC histogram değerlerinin karşılaştırılması

	Reaktif (n=26)	%95 Cl	Metastaz (n=26)	%95 CI	p
Uzun boyut (mm)	16,9±4,8	14,1-18,0	22,0±10,8	17,6-26,4	0,036
Kısa boyut (mm)	9,0±2,2	8,1-9,9	13,8±7,6	9,9-16,1	0,004
Kurtosis	(-0,1)±1,2	(-0,5) - 0,5	0,5±1,6	(-0,7) - 0,7	0,114
Skewness	0,2±0,5	(-0,2) - 0,2	0,6±0,5	(-0,2) - 0,2	0,003
ADCmin ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	505±147	445-564	546±172	476,1-615,8	0,365
ADCmax ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	1523±409	1357-1688	1701±427	1528-1873	0,132
ADCmean ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	970±203	887-1052	1016±186	940-1091	0,401
ADCmedian ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	965±197	885-1044	990±182	916-1063	0,643
ADCmode ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	930±231	836-1023	940±171	870-1009	0,865
p10 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	667±178	594-739	731±128	679-782	0,141
p25 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	795±198	714-875	837±142	779-894	0,384
p75 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	1127±231	1033-1220	1168±257	1064-1271	0,548
p90 ($x10^{-6}$ mm^2/sn)	1271±267	1163-1378	1352±326	1220-1483	0,334

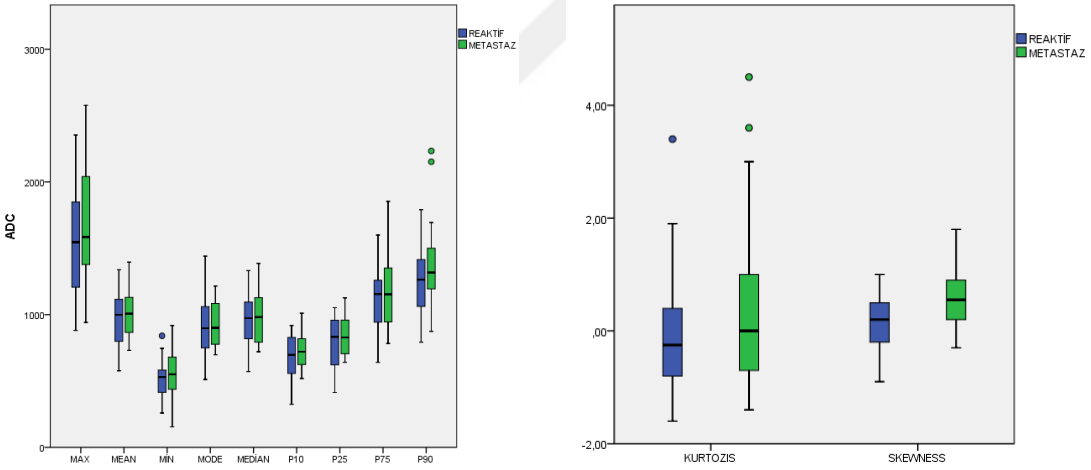
(CI: güven aralığı; n: hasta sayısı; SS, standart sapma)

ADC değerleri ayrı ayrı ele alındığında (ADCmin, ADCmax, ADCmean, ADCmedian, ADCmode, p10, p25, p75 ve p90) metastatik ve reaktif lenf nodlarının ADC değerlerinin büyük ölçüde örtüştüğü, ancak metastazların daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu görüldü (Şekil 10, Tablo 4). Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4). Metastatik ve reaktif aksiller lenf nodlarının ortalama (ADCmean) değerleri sırasıyla 1016,4± 186,7x10^{-6} mm^2/sn ve 970,5± 203,6x10^{-6} mm^2/sn; ortanca (ADCmedian) ADC değerleri sırasıyla 990,3± 182,2x10^{-6} mm^2/sn ve 965,7± 197,8x10^{-6} mm^2/sn idi.

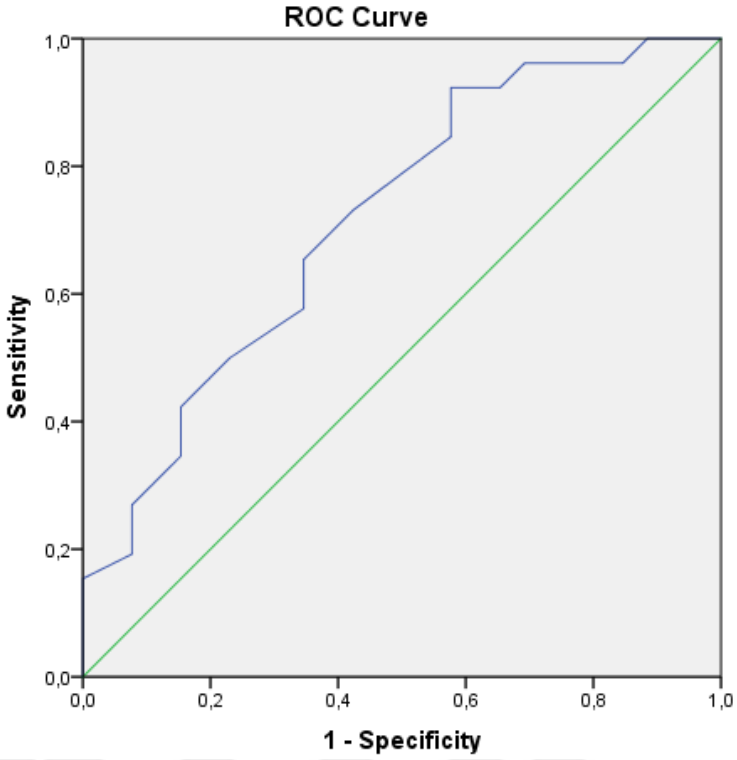
Kurtosis değerleri metastatik ve reaktif lenf nodlarında sırasıyla 0,5±1,6 ve -0,1±1,2 bulunmuştur (Şekil 10). Metastatik grupta leptokurtik eğri gözlenmiş olup dağılımın ortasında fazla veri vardı. Reaktif grupta platikurtik eğri gözlenmiş olup dağılımın

ortasında daha az veri vardı. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Skewness değerleri metastatik grupta ve reaktif grupta sırasıyla 0,6±0,5 ve 0,2±0,5 bulunmuş olup her iki grupta eğri sola eğimli olmakla birlikte (pozitif skew) metastatik grupta reaktif gruba kıyasla yüksek ADC değerleri ile uyumlu yüksek skewness değeri elde edilmiştir (Şekil 10, Tablo 4). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,003) (Tablo 4). ROC analizinde cut-off değeri %65,4 duyarlılık, %65,4 özgüllük, %65,4 PPV-NPV ve %65,4 doğruluk ile "0,35" olarak bulunmuştur (Şekil 11). Eğri altı alan %71,7 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 10. Reaktif ve metastatik lenf nodlarının ADC histogram değerlerinin box-plot grafiği



Şekil 11. Metastatik ve reaktif lenf nodlarının ayrımında skewness ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Meme kanseri, kadın popülasyonun en yaygın ve en sık ölümle sonuçlanan kanserlerinden biridir. Kanser ilişkili ölümün nedeni ise invazyon ve metastaz olup meme dışına en sık yayılım aksiller lenf nodlarınadır. Aksiller lenf nodu metastazı varlığı, hastalığın evrelemesini, tedavi planını, genel prognozu ve uzun dönem yaşam beklentisini değiştirmesi nedeniyle en önemli prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu diseksiyonu oldukça invaziv ve ciddi komplikasyon ve morbidite ile sonuçlanabilen bir işlemdir. Bu nedenle sentinel lenf nodu biyopsisi protokolü geliştirilmiş olup bu işlemde invaziv bir işlemdir ve komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Tru-cut ve ince iğne biyopsisi ise aksiller evrelemede doğru sonuçlar vermesine rağmen cerrahi evrelemeye göre yetersizdir ve negatif sonuçlar aksillanın cerrahi evrelemesinin önüne geçemez. Bu işlemler de, lenf nodu gruplarının aksiller damar-sinir paketi ile yakınlığı nedeniyle komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle aksillanın preoperatif non-invaziv bir şekilde belirlenmesi önemlidir.

Literatürde meme kanseri aksiller lenf nodu metastazını preoperatif non-invaziv belirleyebilmek amacıyla reaktif ve malign gruplarda ADC haritası üzerinden ROI ölçümü ile elde edilen verileri karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların hiçbirinde histogram analizi yapılmamıştır. Bu çalışmalarda metastatik lenf nodlarının benign lenf nodlarına göre ADC değerleri için farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Fardanesh ve ark.'ları metastatik lenf nodlarının ortalama (mean) ADC değerlerini benign lenf nodlarına göre anlamlı derecede düşük bulmuştur (sırasıyla; $0{,}942 \times 10^{-3}$ mm²/s vs $1{,}214 \times 10^{-3}$ mm²/s) ($p<0{,}001$) (11). ROC analizi ile cut-off değeri $1{,}004 \times 10^{-3}$ mm²/s olarak belirlenmiştir (%71 duyarlılık, %79 özgüllük, %77 PPV, %74 NPV, %75 doğruluk) bildirilmiştir.

Cataldo ve ark.'ları, metastatik lenf nodlarının ortanca (median) ADC değerini ($\times 10^{-3}$ mm²/s) benign lenf nodlarından anlamlı derecede düşük bulmuştur (sırasıyla; $0{,}638 \times 10^{-3}$ mm²/s vs $1{,}24 \times 10^{-3}$ mm²/s) ($p \leq 0{,}001$) (12). ROC analizi ile cut-off değeri $0{,}8 \times 10^{-3}$ mm²/s olarak belirlenmiştir (AUC 0,876; %82 duyarlılık, %86 özgüllük, %70 PPV, %92 NPV).

Güvenç ve ark.'ları da metastatik lenf nodlarının ortalama ADC değerini benign lenf nodlarından daha düşük (sırasıyla; 0,89± 0,18×10^{-3} mm^2/s ve 1,41± 0,21×10^{-3} mm^2/s) bulmuştur ($p<0,0001$) (13). ROC analizi ile cut-off değeri 0,985×10^{-3} mm^2/s olarak belirlenmiştir (%83 duyarlılık, %98 özgüllük, %95 PPV ve %93 NPV ile sonuçlanmıştır.

Yamaguchi ve ark.'da çalışmalarında metastatik lenf nodlarının ortalama ADC değerini metastatik olmayan lenf nodlarından daha düşük (sırasıyla; 0,746 × 10^{-3} mm^2/s ve 1,033×10^{-3} mm^2/s) bulmuştur ($p<0,001$) (92). ROC analizi ile cut-off değeri 0,852×10^{-3} mm^2/s olarak tespit edilmiştir (% 85 duyarlılık, % 81 özgüllük).

Kamitani ve ark.'ları metastatik lenf nodlarının ortalama ADC değerini benign olanlardan (1,08±0,18×10^{-3} mm^2/s ve 0,92±0,22×10^{-3} mm^2/s) ($P=0,004$) anlamlı derecede yüksek bulmuştur (14). Bu bulgular bizim çalışmamızla uyumluydu, ancak bizim çalışmamızda ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Sadece histogram verisi olan "skewness" değerleri ile anlamlı farklılık saptayabildik.

Aksiller lenf nodlarını değerlendiren bir çalışma olmamasına rağmen Sumi ve ark.'ları baş-boyun bölgesinin metastatik lenf nodlarında, benign lenf nodlarına göre çalışmamızla benzer şekilde daha yüksek ortalama ADC değerleri bildirmişlerdir (sırasıyla; 1,167± 0,447×10^{-3} mm^2/s ve 0,652± 0,101×10^{-3} mm^2/s) (93). Ayrıca Lin ve ark.'larının uterin serviks kanserinde metastatik lenf nodlarına yönelik çalışmalarında hemen hemen benzer sonuçlar bildirmişlerdir (94).

Literatürde genellikle metastatik lenf nodlarının benign lenf nodlarına göre daha düşük ADC değerleri gösterdiği bildirilmiştir. Bu durum tümör hücreleri tarafından tutulan lenf nodlarındaki yüksek selülariteye, hücre dışı ve hücre içi boşlukları azalmasına ve su moleküllerinin difüzyonunun kısıtlanmasına ve dolayısıyla ADC değerinde bir azalmaya yol açmasıyla açıklanmaktadır (15). Ancak bu durumun dışında bazı karsinom metastazlarında yüksek ADC değerleri de bildirilmiştir. Bu durum ise bazı karsinom metastazlarının primer tümöre benzer hücresellik ve/veya mikromimari sergileyeceği, nekrotik alanlar ve ödem içerebileceği, dolayısıyla normal lenf nodlarına göre nispetten düşük hücresel olabileceği şeklinde açıklanmıştır (14, 94). Biz de çalışmamızda, metastatik lenf nodlarının reaktif lenf nodlarına göre daha yüksek ADC'ye sahip olmasını konvansiyonel sekanslarla göremediğimiz

mikronekroz ve ödemler ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Karşılaştırılan reaktif lenf nodlarının da yüksek selüleriteye sahip olması bu duruma katkı yapan diğer bir neden olabilir.

Literatürdeki çalışmalarda aksiller lenf nodu ADC ölçüm tekniklerinde standardizasyon yoktur. Ölçüm ROI ile lenf nodlarının tamamını içermeyecek şekilde veya tamamını içerecek tek kesitte alınmış olup hiçbir çalışmada tüm lenf nodu verisini içeren histogram analizi yapılmamıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak biz ölçümlerimizi VOI ile volümetrik olarak gerçekleştirdik. Böylece tüm lenf nodu verisini analiz etmeyi, veri kaybını en aza indirmeyi, kişiye bağlı subjektif değerlendirmenin önüne geçmeyi ve benign-malign ayrımında en uygun parametreyi bulmayı hedefledik. Çalışmamız bu yönüyle literatürde yapılan ilk çalışmadır.

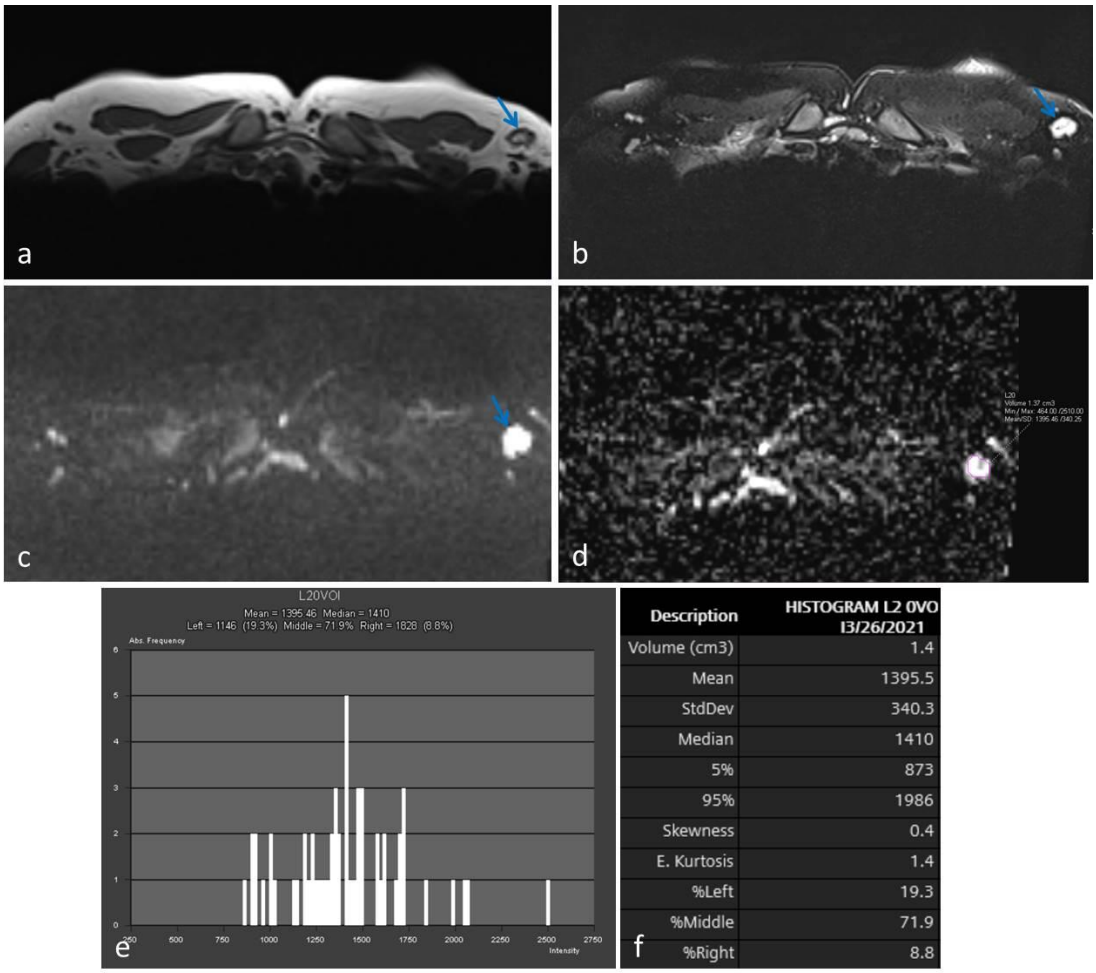
Histogram ve ilişkili çalışmalar henüz yeterli olgunlukta olmamasına rağmen gelecekte yapay zeka ve DAG-ADC tekniklerindeki gelişmeler, daha geniş serilerle elde edilecek veriler ile meme kanserli hastalarda metastatik lenf nodlarının tespiti ve uygulanacak cerrahi yöntemin planlamasında yol gösterici olacağını düşünüyoruz. Bu sayede gereksiz invaziv ve morbiditesi yüksek girişimlerin önüne geçilecektir. Çalışmamızın bu düzeyde literatüre katkı sunacağını umut ediyoruz.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. İlk olarak, her ne kadar USG eşliğinde biyopsi raporlarında tarif edilen seviye, boyut ve morfolojik kriterler bazında ilgili lenf nodunu MR görüntülerinde belirleyerek ölçüm yaptık ise de analiz edilen lenf nodları ile gerçek metastatik lenf nodlarının her zaman aynı olmama olasılığı vardır. İkincisi, bazı hastaların sadece tru-cut biyopsisi, bazı hastaların ise tru-cut ve sentinel lenf nodu biyopsisi ile reaktif özellikte olduğu belirlendi. Ancak, aksiller lenf nodu değerlendirilmesinde aksiller diseksiyonun altın standart olduğu bilinmektedir; tru-cut veya sentinel lenf nodu biyopsisi'nin duyarlılıkları yüksek olmakla birlikte bazı yanlış negatif sonuçlar verebildiği bildirilmiştir (95).

6. SONUÇ

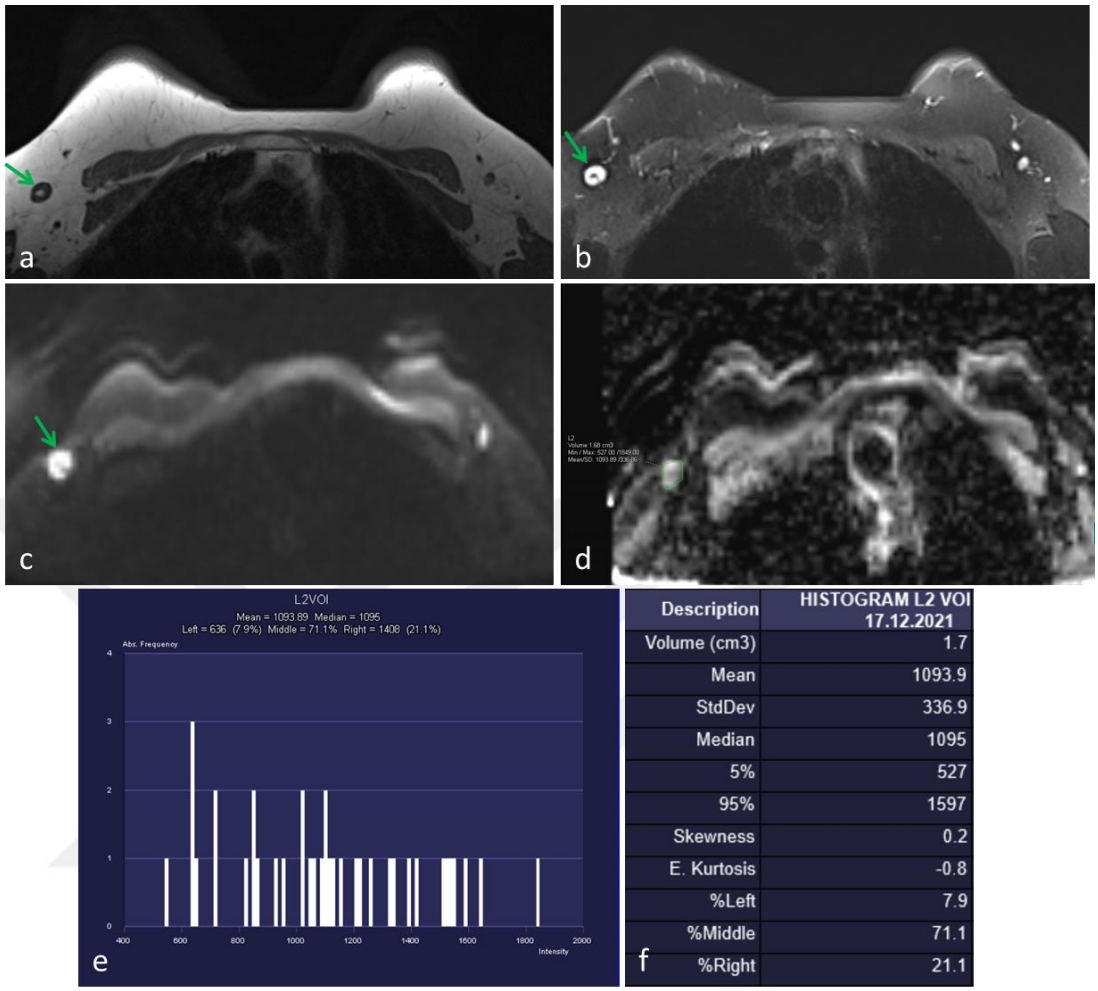
Meme kanseri aksiller metastazının tespitinde ADC histogram “skewness” değeri kullanılabilecek bir parametredir. Volumetrik ADC histogram analizi tüm lenf nodu verisini kapsayan, veri kaybını en aza indiren, kişiye bağlı subjektif değerlendirmenin önüne geçen ve gelecek vadeden bir yöntemdir. Bu konuyla ilgili literatüre katkı sağlayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. OLGU ÖRNEKLERİ



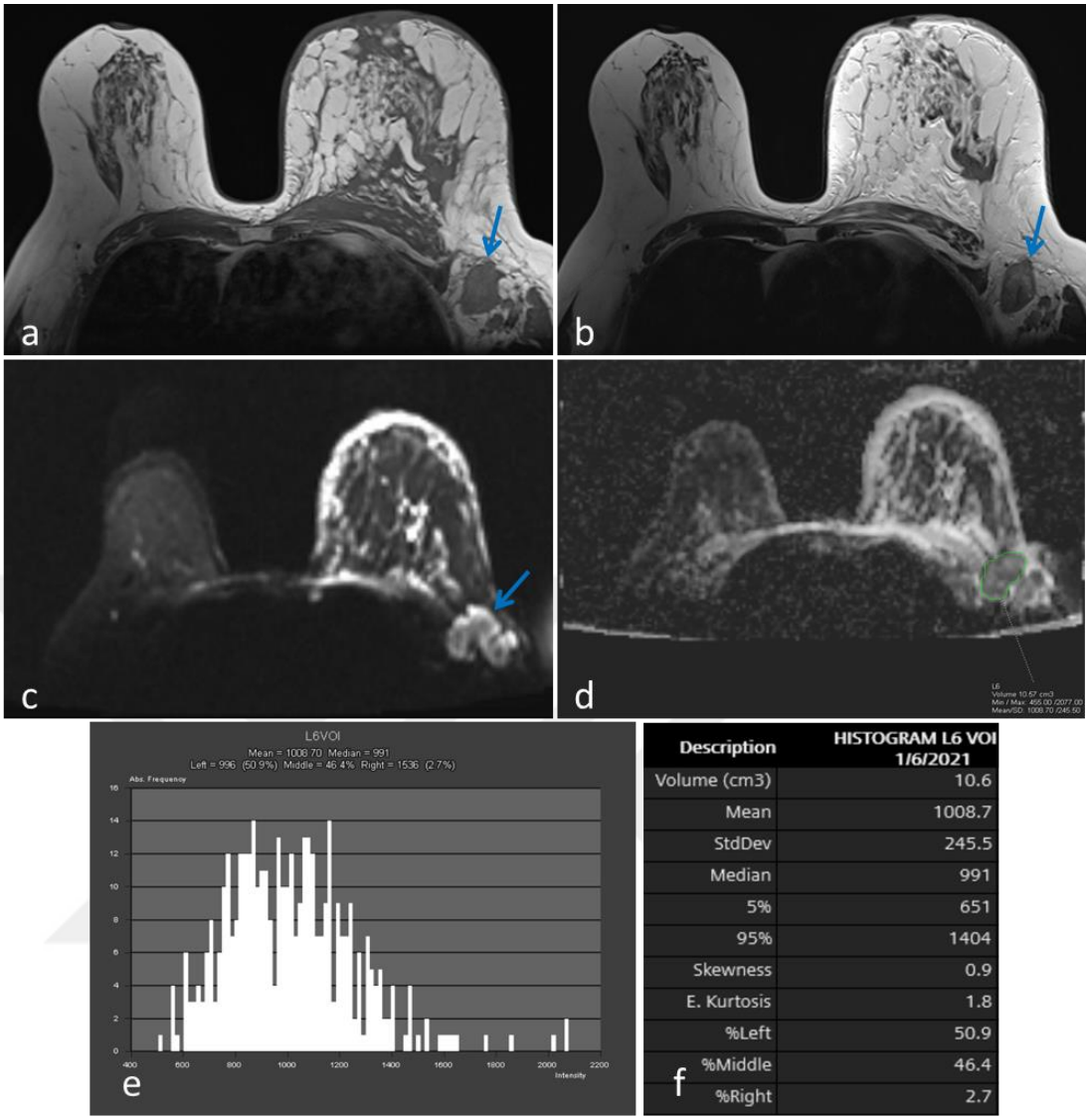
Description	HISTOGRAM L2 0VO 13/26/2021
Volume (cm3)	1.4
Mean	1395.5
StdDev	340.3
Median	1410
5%	873
95%	1986
Skewness	0.4
E. Kurtosis	1.4
%Left	19.3
%Middle	71.9
%Right	8.8

Olgu 1. 25 yaşında kadın hastaya yapılan meme MRG'de sol aksiller bölgede aksiyel T1-TSE imajda (a) ve aksiyel yağ baskılı T2-TSE imajda (b) düzey 2'de 17x11 mm boyutlu yağlı hilusu seçilebilen asimetrik kortikal kalınlaşma gösteren lenf nodu (ok) mevcuttu. b=1000 sn/mm² ile elde olunan DAG (c)'da izlenen lenf nodunun ADC haritasında (d) 1.37 cm³ VOI alanı içinde ölçülen ortalama ADC değeri 1395.46±340.25 x10^{-6} sn/mm² bulundu. Olguya ait histogram grafiği (e) ve eğri analiz sonuçları (f) verilmiştir. Lenf noduna yönelik yapılan tru-cut biyopsi sonucu reaktif lenf nodu olarak raporlanmıştır. (ADC: Apparent diffusion coefficient; DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme; TSE: Turbo spin eko)



Description	HISTOGRAM L2 VOI 17.12.2021
Volume (cm3)	1.7
Mean	1093.9
StdDev	336.9
Median	1095
5%	527
95%	1597
Skewness	0.2
E. Kurtosis	-0.8
%Left	7.9
%Middle	71.1
%Right	21.1

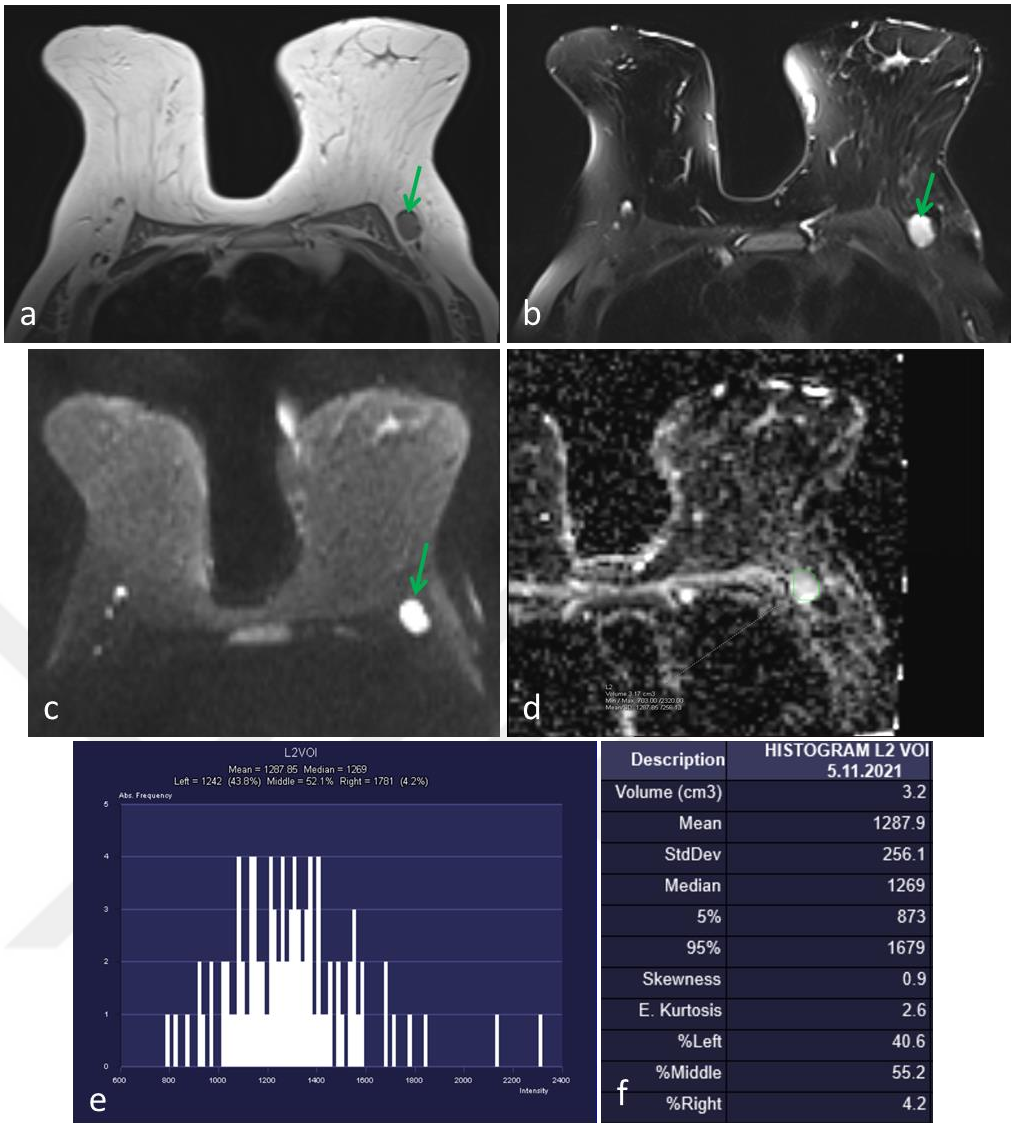
Olgu 2. 51 yaşında sağ meme üst dış kadranda patoloji sonucu invaziv duktal karsinom olarak tanı alan kitlesi bulunan kadın hastaya yapılan meme MRG'de sağ aksiller bölgede aksiyel T1-TSE imajda (a) ve aksiyel yağ baskılı T2-TSE imajda (b) düzey 3'de 13x10 mm boyutlu yağlı hilusu seçilebilen simetrik kortikal kalınlaşma gösteren lenf nodu (ok) mevcuttu. b=1000 sn/mm² ile elde olunan DAG (c)'da izlenen lenf nodunun ADC haritasında (d) 1.68 cm³ VOI alanı içinde ölçülen ortalama ADC değeri 1093.89±336.86 x10^{-6} sn/mm² bulundu. Olguya ait histogram grafiği (e) ve eğri analiz sonuçları (f) verilmiştir. Lenf noduna yönelik yapılan tru-cut biyopsi ve SLNB sonucu reaktif lenf nodu olarak raporlanmıştır. (ADC: Apparent diffusion coefficient; DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme; SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; TSE: Turbo spin eko)



Description	HISTOGRAM L6 VOI 1/6/2021
Volume (cm3)	10.6
Mean	1008.7
StdDev	245.5
Median	991
5%	651
95%	1404
Skewness	0.9
E. Kurtosis	1.8
%Left	50.9
%Middle	46.4
%Right	2.7

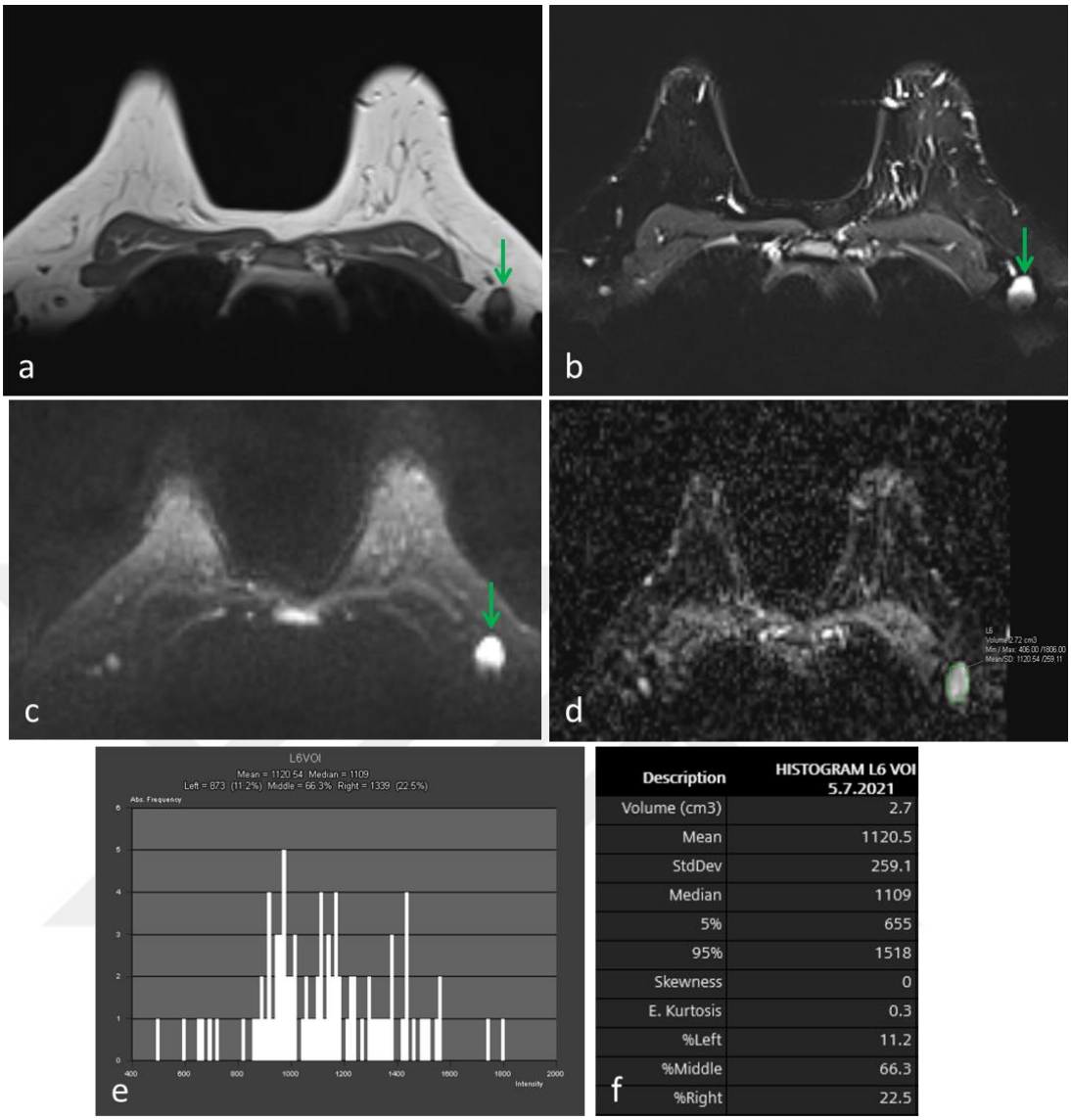
f

Olgu 3. 50 yaşında sol meme üst dış kadranda patoloji sonucu özel tip içermeyen invaziv meme karsinomu olarak tanı alan kitlesi bulunan kadın hastaya yapılan meme MRG'de sol aksiller bölgede aksiyel T1-TSE imajda (a) ve aksiyel T2-TSE imajda (b) düzey 2'de 38x25 mm boyutlu yağlı hilusu seçilemeyen düzensiz sınırlı LAP (ok) mevcuttu. b=1000 sn/mm² ile elde olunan DAG (c)'da izlenen lenf nodunun ADC haritasında (d) 10.57 cm³ VOI alanı içinde ölçülen ortalama ADC değeri 1008.7±245.5 x10^{-6} sn/mm² bulundu. Olguya ait histogram grafiği (e) ve eğri analiz sonuçları (f) verilmiştir. Lenf noduna yönelik yapılan tru-cut biyopsi ve SLNB sonucu invaziv meme karsinomu metastazı olarak raporlanmıştır. (ADC: Apparent diffusion coefficient; DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme; LAP: Lenfadenopati; SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; TSE: Turbo spin eko)



Description	HISTOGRAM L2 VOI 5.11.2021
Volume (cm3)	3.2
Mean	1287.9
StdDev	256.1
Median	1269
5%	873
95%	1679
Skewness	0.9
E. Kurtosis	2.6
%Left	40.6
%Middle	55.2
%Right	4.2

Olgu 4. 83 yaşında sol meme üst dış kadranda patoloji sonucu özel tip içermeyen invaziv meme karsinomu olarak tanı alan kitlesi bulunan kadın hastaya yapılan meme MRG'de sol aksiller bölgede aksiyel T1-TSE imajda (a) ve aksiyel yağ baskılı T2-TSE imajda (b) düzey 2'de 20x14 mm boyutlu yağlı hilusu seçilemeyen kortikal kalınlaşma gösteren LAP (ok) mevcuttu. b=1000 sn/mm² ile elde olunan DAG (c)'da izlenen lenf nodunun ADC haritasında (d) 3.17 cm³ VOI alanı içinde ölçülen ortalama ADC değeri 1287.85±256.13 x10⁻⁶ sn/mm² bulundu. Olguya ait histogram grafiği (e) ve eğri analiz sonuçları (f) verilmiştir. Lenf noduna yönelik yapılan tru-cut biyopsi ve SLNB sonucu invaziv meme karsinomu metastazı olarak raporlanmıştır. (ADC: Apparent diffusion coefficient; DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme; LAP: Lenfadenopati; SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; TSE: Turbo spin eko)



Description	HISTOGRAM L6 VOI 5.7.2021
Volume (cm3)	2.7
Mean	1120.5
StdDev	259.1
Median	1109
5%	655
95%	1518
Skewness	0
E. Kurtosis	0.3
%Left	11.2
%Middle	66.3
%Right	22.5

Olgu 5. 33 yaşında kadın hastaya yapılan meme MRG'de sol aksiller bölgede aksiyel T1-TSE imajda (a) ve aksiyel yağ baskılı T2-TSE imajda (b) düzey 2'de 24x15 mm boyutlu yağlı hilusu seçilebilen kortikal kalınlaşma gösteren lenf nodu mevcuttu. b=1000 sn/mm² ile elde olunan DAG (c)'da izlenen lenf nodunun ADC haritasında (d) 2.72 cm³ VOI alanı içinde ölçülen ortalama ADC değeri 1120.54±259.11 x10^{-6} sn/mm² bulundu. Olguya ait histogram grafiği (e) ve eğri analiz sonuçları (f) verilmiştir. Lenf noduna yönelik yapılan tru-cut biyopsi sonucu reaktif lenf nodu olarak raporlanmıştır. (ADC: Apparent diffusion coefficient; DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme; LAP: Lenfadenopati; SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi; TSE: Turbo spin eko)

8. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
2. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani VJ, Murphy GP. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. Cancer. 1983;51:1333-1338.
3. Yamashita H, Ogiya A, Shien T, Horimoto Y, Masuda N, Inao T, et al. Clinicopathological Factors Predicting Early and Late Distant Recurrence in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. Breast Cancer (2016) 23:830–43.
4. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. Arch Surg. 2003 May;138(5):482-7; discussion 487-8.
5. Kuerer HM, Goldknopf IL, Fritsche H, Krishnamurthy S, Sheta EA, Hunt KK. Identification of distinct protein expression patterns in bilateral matched pair breast ductal fluid specimens from women with unilateral invasive breast carcinoma. High-throughput biomarker discovery. Cancer. 2002;95:2276-2282.
6. Cooper KL, Meng Y, Harnan S, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011 Jan;15(4): iii-iv, 1-134.
7. Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, Koeninger A, Otterbach F, Hamami ME, et al. Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36(10):1543–50.
8. Razek AA, Lattif MA, Denewer A, Farouk O, Nada N. Assessment of Axillary Lymph Nodes in Patients With Breast Cancer With Diffusion-Weighted MR Imaging in Combination With Routine and Dynamic Contrast MR Imaging. Breast Cancer (2016) 23:525–32.
9. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. Comput Med Imaging Graph. 2001;25 (4): 299-326.
10. El Kady RM, Choudhary AK, Tappouni R. Accuracy of apparent diffusion coefficient value measurement on PACS workstation: A comparative analysis. AJR Am J Roentgenol. 2011;196 (3): W280-4.
11. Fardanesh R, Thakur SB, Sevilimedu V, Horvat JV, Gullo RL, Reiner JS, et al. Differentiation Between Benign and Metastatic Breast Lymph Nodes Using Apparent Diffusion Coefficients. Front Oncol. 2022 Feb 23;12:795265.
12. De Cataldo C, Bruno F, Palumbo P, Di Sibio A, Arrigoni F, Clemente A, et al. Apparent diffusion coefficient magnetic resonance imaging (ADC-MRI) in the axillary breast cancer lymph node metastasis detection: a narrative review. Gland Surg 2020;9(6):2225-2234.

13. Guvenc I, Dogan BE, Liu P, Yalniz C, Ma J, Whitman GJ. Diffusion-weighted MR imaging increases diagnostic accuracy of breast MR imaging for predicting axillary metastases in breast cancer patients. Breast J. 2018;00:1–9.
14. Kamitani T, Hatakenaka M, Yabuuchi H, Matsuo Y, Fujita N, Jinnouchi M, et al. Detection of axillary node metastasis using diffusion-weighted MRI in breast cancer. Clin Imaging. 2013 Jan-Feb;37(1):56-61.
15. Fornasa F, Pinali L, Gasparini A, Toniolli E, Montemezzi S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in focal breast lesions: analysis of 78 cases with pathological correlation. Radiol Med. 2011 Mar;116(2):264-75. English, Italian.
16. Chun T, Filippi CG, Zimmerman RD, Uluğ AM. Diffusion changes in the aging human brain. AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Jun-Jul;21(6):1078-83.
17. Ulug AM (2002) Monitoring brain development with quantitative diffusion tensor imaging. Dev Sci 5:286–292.
18. Zhang L, Thomas KM, Davidson MC, Casey BJ, Heier LA, Uluğ AM. MR quantitation of volume and diffusion changes in the developing brain. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Jan;26(1):45-9.
19. Lambregts DM, Beets GL, Maas M, Curvo-Semedo L, Kessels AG, Thywissen T, Beets-Tan RG. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. Eur Radiol. 2011 Dec;21(12):2567-74.
20. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM (eds). The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease, 2nd edition. Philedelphia-London: WB Saunders, 1995,16-21.
21. Çimen A (Editör). Anatomi. Lenfatik Sistem. Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi.1995; 300-306, 359-60.
22. Cueni LN, Detmar M. New Insights into the Molecular Control of the Lymphatic Vascular System and its Role in Disease. J Invest Dermatol 2006;126(10):2167-77.
23. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. Cilt. 4ncü Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:109-29.
24. Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M, et al. The lymphatic system: a historical perspective. Clin Anat 2011;24(7):807-16.
25. Rovenska E, Rovenskı J. Lymphatic vessels: structure and function. IMAJ 2011; 13(12): 762-8.
26. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007: 333-4.
27. Seeger M, Bewig B, Günther R, Schafmayer C, Vollnberg B, Rubin D, et al. Terminal part of thoracic duct: high-resolution US imaging. Radiology. 2009 Sep;252(3):897-904.
28. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un tıbbi fizyolojisi. Gökbel H (Çeviri Editörü). 23üncü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011: 550.
29. Swartz MA. The physiology of the lymphatic system. Adv Drug Deliv Rev 2001;50(1-2):3-20.
30. Fly Agaric Tincture and the Lymphatic System. http://flyagarictincture.blogspot.com.tr. Erişim 19.01.2012.
31. Gövsa Gökmen F. Sistematik anatomi. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2003:373-402.

32. Clement O, Luciani A. Imaging the lymphatic system: possibilities and clinical applications. Eur Radiol 2004;14(8):1498-507.
33. Buerke B, Puesken M, Müter S, Weckesser M, Gerss J, Heindel W, et al. Measurement accuracy and reproducibility of semiautomated metric and volumetric lymph node analysis in MDCT. AJR Am J Roentgenol. 2010 Oct;195(4):979-85.
34. Van der Valk P, Herman CJLM. The histology of reactive lymph nodes. Am J Surg Pathol 1987; 11: 866.
35. Perkins SL, Segal GH, Kjeldsberg CR. Work-up of lymphadenopathy in children. Semin Diagnosis Pathology. 1995; 12: 284-287.
36. Willard-Mack CL. Normal structure, function, and histology of lymph nodes. Toxicologic Pathology. 2006; 34 (5): 409–24.
37. Sayan R, Achen MG, Stacher SA. Lymphatic vessels in cancer metastasis: bridging the gaps. Carcinogenesis 2006; 27(9): 1729-38.
38. Murthy K, Devi VS. Morphological features of human timus glands from fetal to old age. Int J Biol Med Res 2012;3 (2): 1502-5.
39. EW., A., Clinically Anatomy. Introduction to Clinically Anatomy: Breast. , ed. Williams&Wilkins. Vol. 3rd edition. 1996: A Waverly Company.
40. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS (eds). Cancer of the Breast, 4th edition. Philedelphia- London: W B Saunders 1995,22-42
41. April EW. Clinically Anatomy. In: Introduction to Clinically Anatomy: Breast. 3rd edition. Williams&Wilkins A Waverly Company; 1996. p.12–4.
42. Malya FÜ, Sayek İ. Meme Kanseri. Sayek İ (Editör). Temel Cerrahi' de. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012. s.1103-18.
43. Rosse C, Rosse PG. Hollinshead's Textbook of Anatomy. 5th ed. Seattle: Lippincott Raven, 1997:204-12.
44. Beenken SW. The breast , blood supply and lymphatics. In: Brunicardi FC, Anderson DK, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds). Schwartz's Principles of Surgery. 8th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2004. p.453-70.
45. Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL. The Breast. In: Barbara LS (ed). Kistner's Gynecology: Principles and Practice. 6th ed. Boston: Mosby; 1995. p.224-5.
46. Rahbar H, Partridge SC, Javid SH, Lehman CD. Imaging axillary lymph nodes in patients with newly diagnosed breast cancer. Curr Probl Diagn Radiol. 2012 Sep-Oct;41(5):149-58
47. Fijten GH, Blijham GH. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. J Fam Pract 1988; 27: 373-6.
48. Alison MF. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. Pediatr Rev 2008; 29: 53-60.
49. Wendie A. Berg, Jessica Leung. Diagnostic Imaging: Breast. (2019)

50. Lewis RS, George A, Rusby JE. Nipple-sparing mastectomy in women at high risk of developing breast cancer. Gland Surg 2018;7:325-36.
51. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1970; 131:79-88.
52. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. Surg Gynecol Obstet 1966;122:1311-6.
53. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. Semin Surg Oncol 1989;5:102-5.
54. Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: Why and how to do it. Radiographics 2007;27(suppl1):91-9.
55. Özel D, Aydin T. A clinical compilation of lymph node pathologies comparing the diagnostic performance of biopsy methods. J Ultrasound 2019;22:59-64.
56. Weiser MR, Montgomery LL, Susnik B, Tan LK, Borgen PI, Cody HS. Is Routine Intraoperative Frozen-Section Examination of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer Worthwhile? Ann Surg Oncol (2000) 7:651–5. doi: 10.1007/s10434-000-0651-3
57. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, Hwang RF, Kuerer HM, Babiera G, et al. A Prospective Study Comparing Touch Imprint Cytology, Frozen Section Analysis, and Rapid Cytokeratin Immunostain for Intraoperative Evaluation of Axillary Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. Cancer (2009) 115:1555–62. doi: 10.1002/cncr.24182
58. Vanderveen KA, Ramsamooj R, Bold RJ. A Prospective, Blinded Trial of Touch Prep Analysis Versus Frozen Section for Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. Ann Surg Oncol (2008) 15:2006–11. doi: 10.1245/s10434-008-9944-8
59. Pogacnik A, Klopcic U, Grazio-Frković S, Zgajnar J, Hocevar M, VidergarKralj B. The Reliability and Accuracy of Intraoperative Imprint Cytology of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. Cytopathology (2005) 16:71–6. doi: 10.1111/j.1365-2303.2004.00212.x
60. Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti J-L, Espié M. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. J Nucl Med 2011;52:405—14.
61. Gillespie TC, Sayegh HE, Brunelle CL, et al. Breast cancer-related lymphedema: risk factors, precautionary measures, and treatments. Gland Surg 2018;7:379-403.
62. Holwitt DM, Swatske ME, Gillanders WE, Monsees BS, Gao F, Aft RL, et al. Scientific Presentation Award: The combination of axillary ultrasound and ultrasound-guided biopsy is an accurate predictor of axillary stage in clinically node-negative breast cancer patients. Am J Surg. 2008 Oct;196(4):477-82.
63. Mainiero MB. Regional lymph node staging in breast cancer: The increasing role of imaging and ultrasound-guided axillary lymph node fine needle aspiration. Radiol Clin North Am 2010;48:989-97.

64. Obwegeser R, Lorenz K, Hohlagschwandtner M, Czerwenka K, Schneider B, Kubista E. Axillary lymph nodes in breast cancer: is size related to metastatic involvement? World J Surg. 2000 May;24(5):546-50.
65. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in the preoperative evaluation of the breast cancer patient: an algorithm based on tumor size and lymph node appearance. AJR Am J Roentgenol. 2010 Nov;195(5):1261-7.
66. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. AJR Am J Roentgenol 2006;186:1342—8.
67. Wojcinski S, Dupont J, Schmidt W, Cassel M, Hillemanns P. Real-time ultrasound elastography in 180 axillary lymph nodes: elasticity distribution in healthy lymph nodes and prediction of breast cancer metastases. BMC Med Imaging. 2012 Dec 19;12:35.
68. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, et al. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. BMC Cancer. 2008 Jun 9;8:165.
69. Balcı P. Meme radyolojisi, Meme manyetik rezonans görüntüleme: teknik, endikasyonlar ve yeni gelişmeler. Ed: Sancak İT, Temel Radyoloji. 1. Basım, s. 801-809, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2015.
70. Lee CH. Problem solving MR imaging of the breast. Radiol Clin North Am 2004;42:919- 34.
71. Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. Radiol Clin North Am 2002;40:443-66.
72. Lehman CD, DeMartini W, Anderson BO, Edge SB. Indications for breast MRI in the patient with newly diagnosed breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2009 Feb;7(2):193-201.
73. Kuhl CK, Elevelt A, Leutner CC, Gieseke J,Pakos E, Schild H. Interventional breast MR imaging: clinical use of a stereotactic localization and biopsy device. Radiology 1997;204:667-75.
74. Mortellaro VE, Marshall J, Singer L, Hochwald SN, Chang M, Copeland EM et al. Magnetic resonance imaging for axillary staging in patients with breast cancer. J Magn Reson Imaging 2009;30:309-12.
75. Baltzer PA, Dietzel M, Burmeister HP, Zoubi R, Gajda M, Camara O, et al. Application of MR mammography beyond local staging: is there a potential to accurately assess axillary lymph nodes? evaluation of an extended protocol in an initial prospective study. AJR Am J Roentgenol. 2011 May;196(5):W641-7.
76. Krammer J, Engel D, Nissen J, Schnitzer A, Suetterlin M, Schoenberg SO, et al. Characteristics of axillary lymph nodes apparent on dynamic contrast-enhanced breast MRI in healthy women. Clin Imaging. 2012 Jul-Aug;36(4):249-54.
77. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjøsne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. Eur Radiol. 2000;10(9):1464-71.
78. Gray L, MacFall JR. Overview of diffusion imaging. MRI Clin N Am 1998;6:125-38.

79. Edelman R., Z.M.B., Hesseluk J.R, Clinic Magnetic Resonance Imaging. 2nd edition ed. Principles of Diffusion and Perfusion MRI, ed. L.R.F. Buxton R.B., Pottumarthı V.P.1996, Philadepphia: WB Saunders Company. 233-249.
80. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. European Journal of Radiology 2003 (45):169- 184.
81. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, Inoue Y. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. Radiographics.2011;31(4):1059–1084.
82. Schaefer, P.W., P.E. Grant, and R.G. Gonzalez, Diffusion-weighted MR imaging of the brain. Radiology, 2000. 217(2): p. 331-45.
83. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. Am J Roentgenol. 1992 Sep;159(3):591-9.
84. Tang WJ, Jin Z, Zhang YL, Liang YS, Cheng ZX, Chen LX, Liang YY, et al. Whole-Lesion histogram analysis of the apparent difusion coefcient as a quantitative imaging biomarker for assessing the level of tumor-infltrating lymphocytes: value
85. Chandarana H, Rosenkrantz AB, Mussi TC, Kim S, Ahmad AA, Raj SD, et al. Histogram analysis of whole-lesion enhancement in differentiating clear cell from papillary subtype of renal cell cancer. Radiology. 2012 Dec;265(3):790-8.
86. Woo S, Cho JY, Kim SY, Kim SH. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient map of diffusion-weighted MRI in endometrial cancer: a preliminary correlation study with histological grade. *Acta Radiol* 2014; 55:1270–1277.
87. Donati OF, Mazaheri Y, Afaq A, Vargas HA, Zheng J, Moskowitz CS, et al. Prostate cancer aggressiveness: assessment with whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient. Radiology. 2014 Apr;271(1):143-52.
88. Suo ST, Chen XX, Fan Y, Wu LM, Yao QY, Cao MQ, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient at 3.0 T in urinary bladder lesions: correlation with pathologic findings. Acad Radiol. 2014 Aug;21(8):1027-34.
89. Wang YJ, Xu XQ, Hu H, Su GY, Shen J, Shi HB, et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps for the differentiation between lymphoma and metastatic lymph nodes of squamous cell carcinoma in head and neck region. Acta Radiol. 2018 Jun;59(6):672-680. doi: 10.1177/0284185117730688. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28870086.
90. Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., &Lang, A.-G. (2009). Statistical poweranalysesusing G*Power 3.1: Testsforcorrelationandregressionanalyses. BehaviorResearchMethods, 41, 1149-1160.
91. Uluç, S. ROC Analizi II: ROC Eğrisinin Bilgisayar Destekli İstatistik Programları Aracılığıyla Çizilmesi. Türk Psikoloji Bülteni, 59.
92. Yamaguchi K, Schacht D, Nakazono T, Irie H, Abe H. Diffusion Weighted Images of Metastatic as Compared With Nonmetastatic Axillary Lymph Nodes in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer. J Magn Reson Imaging (2015) 42:771–8. doi: 10.1002/jmri.24829

93. Sumi M, Van Cauteren M, Nakamura T. MR microimaging of benign and malignant nodes in the neck. AJR Am J Roentgenol 2006; 186: 749–757.
94. Lin G, Ho KC, Wang JJ, Ng KK, Wai YY, Chen YT, et al. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. J Magn Reson Imaging 2008;28:128–35.
95. Bonnema J, van de Velde CJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Ann Oncol 2002;13:1531–7.

1 TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	**VASFİYE NİHAN BÜRCEK**
Uzmanlık Dalı:	**RADYOLOJİ**
Eğitim Kurumu:	**Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastensi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**27.02.2018**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**06.03.2023**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**ALİ KOÇ**
***Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:**	**Turgut SEBER**

2

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

MEME KANSERLİ HASTALARDA MALİGN-BENİGN AKSİLLER LENF NODLARININ AYRIMINDA VOLUMETRİK MRG ADC HİSTOGRAM ANALİZİ

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Meme kanserli hastalarda prognozu ve tedavi planlanmasını önemli ölçüde etkileyen aksiller lenf nodu durumunu belirleyebilmek amacıyla volumetrik ADC Histogram analizi yaparak benign ve malign lenf nodlarını preoperatif non-invaziv olarak ayırabilir miyiz?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Spesifik olmayan aksiller lenfadenopatilere meme görüntülemede sıklıkla rastlanır. Çeşitli benign durumlardan metastazlara kadar geniş bir yelpazede patoloji sonucu ortaya çıkabilir ve bu durum meme kanseri tanısı olan hastalarda tanısal bir ikilem oluşturabilir. Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanserdir (1). Aksiller lenf nodu metastazlarının varlığı hem tedavi planlamasında hem de hastalığa bağlı sağkalımda en önemli prognostik faktördür (2) ve geç uzak rekürrensin en güçlü öngörücülerinden biridir (3). Ameliyat prosedürünü (sentinel lenf nodu biyopsisi veya aksiller diseksiyon) ve neoadjuvan kemoterapinin uygulanıp uygulanmama kararını büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle lenf nodu metastazı varlığının preoperatif tespiti çok önemlidir. Günümüzde konservatif cerrahi sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi ve takiben aksiller diseksiyon

yapılmaktadır. Ancak klinik olarak metastatik olmayan hastaların %70'e varan kısmında diseksiyon sırasında malign aksiller hastalık bulunmaz ve ayrıca bu cerrahi işlem lenfödem, kol ağrısı, enfeksiyon veya seroma gibi komplikasyonlara yol açabilir (4). Bu nedenle aksiller lenf nodu durumunun non-invaziv yöntemlerle preoperatif belirlenmesi istenir. Ultrasonografi şüpheli veya gizli nodal metastazları belirlemek için yaygın olarak kullanılır, ancak morfolojik değerlendirme tek başına yetersiz duyarlılığa ve düşük PPV'ye sahiptir(5). Aksiller lenf nodu metastazını tanımlamak için konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) rolü araştırılmış ve esas olarak aksiller metastaz hacmine bağlı olarak orta düzeyde duyarlılık (%78-94) ve düşük-orta düzeyde özgüllük (%63- %90) ortaya koyulmuştur (6). Bu nedenle, aksiller metastazın noninvaziv cerrahi öncesi tanısında daha fazla hassasiyete ihtiyaç vardır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) uzak metastazları ve bölgesel metastatik aksiller lenf nodlarını değerlendirmede daha yüksek tanısal değere sahiptir (7), ancak radyasyon riski ve yüksek maliyeti kullanımını sınırlar. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) gibi fonksiyonel görüntüleme parametrelerinin konvansiyonel MRG'nin tanısal doğruluğunu iyileştirdiği bildirilmiştir (8).

DAG, dokudaki su moleküllerinin rastgele hareketinin ölçülmesine dayanan MRG sekansıdır. Basitleştirecek olursak, hücreden zengin dokularda (yüksek selüler tümörler gibi) veya hücresel şişme (iskemi, enfarkt vb durumlarda) durumlarında su moleküllerinin hareketi azalacağından difüzyon kısıtlanacaktır. Günlük pratikte de özellikle bu özelliğinden faydalanılarak serebral iskemide ve tümör karakterizasyonunda sık kullanılır. Bunun dışında birçok hastalıkta DAG ve görünür difüzyon katsayısının (apparent diffusion coefficient, ADC) katkısı araştırılmaktadır. ADC, doku içindeki su moleküllerinin difüzyonunu sayısal olarak ölçmemizi sağlayan bir haritadır. DAG üzerinden bir yazılım ile otomatik ve parametrik olarak ADC haritası oluşturulur. Bunun üzerinden difüzyon derecesini yansıtan kantitatif değerler (birimi mm^2/sn) ROI'ler (region of interest) ile çizilerek ölçülür (9,10).

Meme kanserli hastaların aksiller lenf nodlarının DAG ile ayrımında günümüze kadar yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çoğunlukla metastatik lenf nodlarının daha düşük ADC değerlerine sahip olduğu (11,12,13) bildirilse de bunun tam tersini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (14). Metastatik lenf nodlarının düşük ADC göstermesi, tümöral dokuların yüksek selüleritesine bağlı olarak interselüler boşlukların azalması ve dolayısıyla sıvı difüzyonun kısıtlanması ile açıklanmıştır (15). Yüksek ADC değerleri gösteren metastatik lenf nodları ise primer tümörün düşük selülerite göstermesine, mikronekrozlara ve eşlik eden ödem-inflamasyona bağlanmıştır (14). Bu çalışmalarda ADC ölçüm tekniklerinde

standardizasyon yoktur. Ölçüm ROI ile lenf nodlarının tamamını içermeyecek şekilde veya tamamını içerecek tek kesitte alınmıştır. Hiçbir çalışmada tüm lenf nodu verisini içeren histogram analizi yapılmamıştır.

ADC histogram analizi, ADC haritası objektif yorumlanmasında önerilen ve kolaylıkla tekrarlanabilir metodlardandır (16-18). Volumetrik ADC histogram analizi, incelenenen bölgenin tamamının ADC değerlerinin texture bazlı istatistiksel analizi ve sayısal değerlerini veren önemli bir yöntemdir. Volumetrik analiz, subjektif seçilen ROI analizine göre daha kapsamlıdır ve objektif-tekrarlanabilir veriler elde edilmesini sağlayarak veri kaybını ve hatayı en aza indirir (19).

Biz bu çalışmada aksiller lenf nodlarında volumetrik histogram analizi yaparak, tüm lenf nodu verisini analiz etmeyi, veri kaybını en aza indirmeyi, kişiye bağlı subjektif değerlendirmenin önüne geçmeyi ve benign-malign ayrımında en uygun parametreyi bulmayı hedefliyoruz. Bu sayede meme kanserli hastalarda ameliyat prosedürünü ve postoperatif morbiditeyi önemli ölçüde etkileyen ve önemli bir prognostik faktör olan aksiller lenf nodu metastazının non-invaziv tanısında literatüre katkıda bulunmak istiyoruz.

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
2. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani VJ, Murphy GP. Breast cancer in the medial half: results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. Cancer. 1983;51:1333-1338.
3. Yamashita H, Ogiya A, Shien T, Horimoto Y, Masuda N, Inao T, et al. Clinicopathological Factors Predicting Early and Late Distant Recurrence in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. Breast Cancer (2016) 23:830–43.
4. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, et al. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. Arch Surg 2003;138:482-7; discussion 487-8.
5. Kuerer HM, Goldknopf IL, Fritsche H, Krishnamurthy S, Sheta EA, Hunt KK. Identification of distinct protein expression patterns in bilateral matched pair breast ductal fluid specimens from women with unilateral invasive breast carcinoma. High-throughput biomarker discovery. Cancer. 2002;95:2276-2282.
6. Cooper KL, Meng Y, Harnan S, et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011;15:1-134.
7. Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, Koeninger A, Otterbach F, Hamami ME, Kimmig KR, Forsting M, Bockisch A, Antoch G, et al. Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36(10):1543–50.

8. Razek AA, Lattif MA, Denewer A, Farouk O, Nada N. Assessment of Axillary Lymph Nodes in Patients With Breast Cancer With Diffusion-Weighted MR Imaging in Combination With Routine and Dynamic Contrast MR Imaging. Breast Cancer (2016) 23:525–32.
9. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. Comput Med Imaging Graph. 2001;25 (4): 299-326.
10. El Kady RM, Choudhary AK, Tappouni R. Accuracy of apparent diffusion coefficient value measurement on PACS workstation: A comparative analysis. AJR Am J Roentgenol. 2011;196 (3): W280-4.
11. Fardanesh R, Thakur SB, Sevilimedu V, Horvat JV, Gullo RL, Reiner JS, Eskreis-Winkler S, Thakur N, Pinker K. Differentiation Between Benign and Metastatic Breast Lymph Nodes Using Apparent Diffusion Coefficients. Front Oncol. 2022 Feb 23;12:795265.
12. De Cataldo C, Bruno F, Palumbo P, Di Sibio A, Arrigoni F, Clemente A, Bafile A, Gravina GL, Cappabianca S, Barile A, Splendiani A, Masciocchi C, Di Cesare E. Apparent diffusion coefficient magnetic resonance imaging (ADC-MRI) in the axillary breast cancer lymph node metastasis detection: a narrative review. Gland Surg 2020;9(6):2225-2234.
13. Guvenc I, Dogan BE, Liu P, Yalniz C, Ma J, Whitman GJ. Diffusion-weighted MR imaging increases diagnostic accuracy of breast MR imaging for predicting axillary metastases in breast cancer patients. Breast J. 2018;00:1–9.
14. Kamitani T, Hatakenaka M, Yabuuchi H, et al. Detection of axillary node metastasis using diffusion-weighted MRI in breast cancer. Clin Imaging 2013;37:56-61.
15. Fornasa F, Pinali L, Gasparini A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in focal breast lesions: analysis of 78 cases with pathological correlation. Radiol Med 2011;116:264-75.
16. Chun T, Filippi CG, Zimmerman RD et al (2000) Diffusion changes in the aging human brain. AJNR Am J Neuroradiol 21:1078–1083.
17. Ulug AM (2002) Monitoring brain development with quantitative diffusion tensor imaging. Dev Sci 5:286–292.
18. Zhang L, ThomasKM, DavidsonMC et al (2005)MR quantitation of volume and diffusion changes in the developing brain. AJNR Am J Neuroradiol 26:45–49.
19. Lambregts DMJ, Beets GL, Maas M, et al. Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. Eur Radiol 2011;21:2567–2574.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Araştırmanın amacı meme kanserli hastalarda MRG ADC histogram analizi ile non-invaziv olarak aksiller lenf nodlarının benign-malign ayrımını yapabilmektir.

4-Hipotez (Hypothesis)

Meme kanserli hastalarda tespit edilen aksiller lenf nodlarına yönelik ADC Histogram analizi yaparak lenf nodları arasında benign-malign ayrımı yapabilmek için ADC Histogram verilerinden en az birini kullanabilir ve bu veri için iki grup arasında cut off değer belirleyebiliriz.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Araştırmamız retrospektif, gözlemsel, analitik araştırma türündedir.

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Araştırmamız Kayseri Şehir Hastanesinde tek merkezli olarak gerçekleştirilecektir.

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

Hasta grubu 2021-2022 yılları arasında hastanemizde aksiller lenf noduna yönelik biyopsisi ve meme MRG'si olan 25-83 yaş arası 52 kadın hastadan oluşmaktadır.

Yapılan mamografi ve meme USG sonucu şüpheli meme lezyonu ve şüpheli aksiller lenf nodu bulunan; buna bağlı olarak meme MRG ve aksiller lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar araştırmaya dahil edildi.

Meme MRG'si olan ancak aksiller lenf nodu biyopsisi olmayan, aksiller lenf nodu biyopsisi olan ancak meme MRG'si olmayan, lenf nodu biyopsi sonucu granülomatöz hastalık olarak raporlanan ve meme MRG görüntüleri artefaktlı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Lenf nodu biyopsi sonucu; metastatik lenf nodu, reaktif lenf nodu

ADC Histogram analizi; lenf nodu uzun ve kısa boyut verileri , min ADC, mean ADC, max ADC, median ADC, mode ADC, p10, p25, p50, p75, p90, skewness, kurtosis, lenf nodu alan ve volüm verileri ve bu verilerin malign ve benign lenf nodu grupları arasında karşılaştırılması

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

Araştırmamız 2021-2022 tarihleri arasında Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Radyoloji Kliniğinde aksiller lenf noduna yönelik biyopsi yapılan meme kanserli hastalar hastane bilgi sistemi üzerinden taranarak başlatılacaktır. İlgili hastalar arasından biyopsi öncesi meme MRG çekilen hastalar sistem üzerinden tespit edilecek ve SyngoVia görüntü bilgi sistemi Onkotrend programı üzerinden konvasiyonel sekanslardan ilgili lenf nodu uzun ve kısa boyut verileri , ADC görüntüler üzerinden min ADC, mean ADC, max ADC, median ADC, mode ADC, p10, p25, p50, p75, p90, skewness, kurtosis, lenf nodu alan ve volüm verileri elde edilecektir. Veriler biyopsi sonucuna göre benign ve malign gruplar arasında istatisstiksel olarak karşılaştırılacak ve istatistiksel olarak anlamlı parametreler üzerinden ROC Curve analizi ile cut off değeri belirlenecektir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

Çalışmamız için örneklem sayısını belirlemek amacıyla Power analizi yapılmıştır. G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak etki büyüklüğü 0.8 olarak hesaplanmıştır. Çalışma gücü %95, etki büyüklüğü 0,8 ve α hata 0.05 olarak alındığında en az 20 hastanın gerekli olduğu bulunmuştur. Ancak ROC analizi yapmak için en az 50 hasta olması gerekliliğinden dolayı araştırma grubuna 52 hasta alınmıştır. Araştırmamız gözlemsel nitelikte olup retrospektif

olarak dizayn edilmiştir. Bu nedenle çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterlerine göre uygun tüm hastalar çalışmaya dahil edilecektir.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Veriler SPSS 20 paket programında değerlendirilecektir. Tanımlayıcı istatistikler için yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SS) değerleri verilecek; histogram ve boxplot grafikleri ile sunulacaktır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilecektir. Değişkenlere ait gruplar arası farkları karşılaştırmak amacıyla bağımsız gruplar için t testi (Independent Sample t testi) ve tek yönlü ANOVA testi uygulanacaktır. Araştırmada reaktif ve malign lenf nodlarında uzun aks, kısa aks, kurtosis, skewness, ADC Minimum, ADC Maximum, ADC ortalama, ADC Median, ADC Mode, p10, p25, p75 ve p90 için Cut-off değerleri, sensitivite ve spesifite (Özgüllük) değerlerini belirlemek amacıyla Receiver Operating Characteric (ROC) analizi uygulanacak, istatistiksel önemlilik için p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edilecektir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırmamızda hasta bilgilerine hastane bilgi sistemi üzerinden erişim sağlanacak olup ölçümler hastaların PACS sistemindeki görüntüleri üzerinden yapılacaktır. Hastaların tanı ve tedavi sürecine müdahale edilmeyecek olması dolayısıyla araştırmamız Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olup denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir. Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırm Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

metastatik aksiller lenf nodları, reaktif aksiller lenf nodları, ADC Histogram analizi, meme kanseri

ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI:	**VASFİYE NİHAN BÜRCEK**
HALEN GÖREVİ: Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Araştırma Görevlisi YAZIŞMA ADRESİ: Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Kocasinan, Kayseri	

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2011-2017	Lisans ve Y. Lisans	Erciyes Üniversitesi	Tıp Fakültesi
2018-	Tıpta Uzmanlık	Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Radyoloji

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2018–	Araştırma Görevlisi	Radyoloji	Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

4. ÇALIŞMA ALANLARI

ÇALIŞMA ALANI	ANAHTAR SÖZCÜKLER
Radyoloji	Radyoloji, US, BT, MRG