T. C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ OLGULARDA AKSİLLER LENF NODLARININ BENİGN MALİGN AYRIMINDA DİFÜZYON AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA YAVUZ

2014

T. C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ OLGULARDA AKSİLLER LENF NODLARININ BENİGN MALİGN AYRIMINDA DİFÜZYON AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA YAVUZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR PINAR BALCI

ÖZET

MEME KANSERLİ OLGULARDA AKSİLER LENF NODLARININ BENİGN MALİGN AYRIMININDA DİFFÜZYON AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN DEĞERİ

Dr. ESRA YAVUZ

Uzmanlık tezi, Radyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: PROF. DR PINAR BALCI

İzmir 2014, 80 sayfa

Giriş ve Amaç: Meme kanserli olgularda aksiler lenf nodlarının bening malign ayrımınında diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin değeri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 29-76 arasında değişen, 46'sı meme kanserli, 33'ü sağlıklı kontrol gurubundan oluşan, ve 1,5 Tesla MRG cihazı ile elde olunan T1A imajlarda 5 mm ve üzeri lenf nodu olan toplam 79 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada üç farklı b değeri seçilmiştir (100, 500 ve 1000 sn/$mm^{2)}$. Görünen difüzyon katsayısı (ADC) haritası üzerinden difüzyon ADC değerleri ölçülmüş ve ortalama ADC değerleri ve histopatolojik tanılar istatistiksel olarak Bağımsız T testi ile değerlendirilmiştir. 26 hastanın tanı anında klinik evresi lokal ileri evre meme kanseri olup palpabl lenfadenopatisi bulunması nedeniyle lenf nodu metastazı pozitif kabul edilmiştir. 20 hastanın ise lenf nodu tanısı histopatolojik olarak konulmuştur. Kontrol grubunu oluşturan 33 hastanın lenf nodları en az 6 ay takip edilmiş, klinik ve radyolojik bulguları ile benign kabul edilmiştir.

Bulgular: Ortalama ADC değerleri, malign lenf nodlarında 1.140 ± 0.219 $x10^{-3}mm^2/sn$, benign lenf nodlarında 1.520 ± 0.132 $x10^{-3}mm^2/sn$ olarak saptanmıştır. Bulgular Bağımsız T Testi değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). ROC analizi ile belirlenen eşik ADC değeri $1.433x10^{-3}mm^2/sn$ alındığında, 34 metastatik lenf nodunun 30'u (%88 duyarlılık) ve 42 benign lenf nodunun 33'ü (%78 özgüllük) saptanabilmiştir. Pozitif prediktif değer %77, negatif prediktif değer

%89 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada kullanılan her üç farklı b değeri ile lenf nodlarının benign malign ayrımı yapılabilse de, en anlamlı sonuca b=1000 s/mm² değerinin kullanıldığı sekanslar ile ulaşılmıştır ($p<0.001$). (b=100 s/mm² kullanıldığında $p=0.05$, b=500 s/mm² kullanıldığında $p=0.002$)

Sonuç: Yapılan çalışmalar DA-MRG incelemede yapılan ADC ölçümlerinin aksiller lenf nodlarının benign malign ayrımında kullanışlı olabileceğini öngörmektedir. Geniş serilerle yapılacak yeni çalışmalar DAG'deki sonuçlara güveni arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: meme kanseri, aksiller lenf nodu metastazı, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, görünen difüzyon katsayısı haritası (ADC)

ABSTRACT

THE VALUE OF DİFFUSİON-WEİGHTED MAGNETİC RESONANCE İMAGİNG İN DİFFERENTİATİON OF MALİGN AND BENİGN AXİLLARY LYMPH NODES İN PATİENTS WİTH BREAST CANCER

Dr. ESRA YAVUZ

Doctoral Thesis, Department of Radiology

Supervisore: PROF. DR PINAR BALCI

Objective: To evaluate the value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiation of malign and benign axillary lymph nodes in patients with breast cancer.

Material and method: A total of 79 patients which ages ranging from 29 to 76, and consisting of 33 healthy control group with 46 breast cancer group were included in this study. The patients were examined using a 1,5 Tesla MRI system and DWI was obtained using three different b values (100, 500 ve 1000 sn/mm$^{2)}$. The diffusion ADC value was measured according to the apparent diffusion coefficients (ADC) map. The comparison between the histopathological diagnoses and the mean ADC's were performed by Independent T test. Of 26 patients with locally advanced breast cancer, axillary lymph nodes were palpable. The palpable lymphadenopathy due to the presence of lymph node metastasis has been considered positive for malignant. The other benign lymph nodes from breast cancer patients were diagnosed histopathologically. The control group consisted of 33 patients with lymph nodes were followed for at least 6 months, with clinical and radiological findings were considered benign.

Results: The mean ADC values were 1.140 ± 0.219 x10^{-3}mm²/sn for the malignant, and

1.520 ± 0.132 x10^{-3}mm²/sn for the benign lymph nodes. Results were evaluated with Independent T test and statistically significant differences were found ($p<0,001$). ADC threshold was determined by ROC analysis. When 1.433x10^{-3}mm²/sn was accepted as the cut-off ADC value, a sensitivity of 88%, specificity of 78%, positive predictive value of %77 and negative predictive value of %89 were detected. Each with three different b

values of benign and malignant lymph nodes differantiation could be made however, the most significant results are obtained by using b = 1000 s / mm ² value (when b=100 s/mm² value was used, p=0.05, and when b=500 s/mm² value was used, p=0.002).

Conclusion: The new diagnosis and preoperative evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients, have acceptable sensitivity and specificity, false positive and negative diagnosis rates are acceptable, and that a minimum level of development of a diagnostic method, which is the minimum invasive are required. Also the studies may be useful in the ADC measurements in MRI examination. Wide series will increase confidence in the results in the advanced studies in DWI.

Key Words: breast cancer, axillary lymph node metastasis, diffusion-weighted magnetic resonance imaging, apparent diffusion coefficients map (ADC)

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında bana destek olan, asistanlık hayatım boyunca hiçbir konuda yardımını esirgemeyen sevgili tez ve akademik danışmanım **Sn. Prof. Dr. PINAR BALCI**'ya, histopatolojik incelemeleri gerçekleştiren **Sn. Doç. Dr. Merih Güray'**a, klinik desteklerinden dolayı **Sn. Prof. Dr. İbrahim Ali Sevinç'**e, istatistik çalışmalarımda yardımını aldığım **Sn. Hülya Ellidokuz'a** ve meme MR incelemelerini gerçekleştiren tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine de ayrı ayrı şükranlarımı sunarım.

Ve son olarak, hayatta sahip olduğum en değerli varlıklara, canım annem babam ve biricik kardeşime hayatın tüm zorlu sınavlarında yanımda, ellerinde kopyalarla hazır oldukları için, sonsuz teşekkürler… ;)

DR. ESRA YAVUZ
İZMİR 2014

İÇİNDEKİLER:

Kısaltmalar ..... **vii**

Şekil Listesi ..... **vii**

Tablo Listesi ..... **viii**

1. Giriş ve Amaç **1**

2. Genel Bilgiler **3**

2.1. Lenf nodunun anatomi ve histolojisi **3**

2.2. Lenfatik sistemin gelişimi **6**

2.3. Memenin lenfatik boşalımı **8**

2.4. Meme kanserinin klinik önemi **11**

2.5. Meme kanserinde TNM sınıflaması ve lenf nodu metastazının önemi **12**

2.6. Lenf nodu patolojileri **16**

2.7. Aksiller lenfadenopati nedenleri **18**

2.8. Aksiller lenf nodlarında görüntüleme yöntemleri **21**

3. Manyetik Rezonans Görüntüleme **31**

4. Gereç ve Yöntem **38**

5. Bulgular **42**

6. Tartışma **47**

7. Kısıtlılıklar **57**

8. Sonuç **58**

9. Olgu Örnekleri **59**

10. Kaynaklar **68**

11. Ek 1 ..... **73**

1. KISALTMALAR

ALND	AKSİLLER LENF NODU DİSEKSİYONU
SPECT	SİNGLE PHOTON EMİSSİON CT
PET	PHOTON EMİSSİON TOMOGRAPHY
SLNB	SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ
DAG	DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEMESİ
MRG	MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN
ADC	APPARENT DİFFUSİON COEFFİCENT
LAP	LENFADENOPATİ
İİAB	İNCE İĞNE ASPİRASYON BİYOPSİSİ
CNB	TRU CUT- CORE BİYOPSİ
USG	ULTRASONOGRAFİ
MRS	MR SPEKTROSKOPİ
USPİO	ULTRASMALL SUPERPARAMANYETİK DEMİR OKSİT
RES	RETİKÜLOENDOTELYAL SİSTEM
PACS	PİCTURE ARCHİVİNG AND COMMUNİCATİON SYSTEM
ROC	RECEİVER OPERATİNG CHARACTERİC CURVE

2. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Meme Kanserlerinde TNM evrelemesi 14
Tablo 2. Çalışmada bulunan meme kanserlerinin histolojik alt tipleri 43
Tablo 3. Benign ve malign lenf nodlarının ortalama boyut ve ADC ölçüm değerleri ...44
Tablo 4. Lenf Nodu Patolojilerinin ADC Değerine göre ROC Analizi 45
Tablo 5. ROC eğrisinde 'eğri altında kalan alan' 45
Tablo 6. Sınır Difüzyon ADC Değeri $1.433x10^{-3}mm^2/sn$ alındığında Lenf Nodu Patolojilerinin Dağılımı 46
Tablo 7. Histolojik tipe göre lenf nodlarının ortalama ADC değerleri.....46
Tablo 8. Histolojik dereceye göre lenf nodlarının ortalama ADC değerleri.....47
Tablo 9. Servikal bölge lenf nodlarına yönelik yapılmış DAG çalışmaları.....51
Tablo 10. Pelvik bölge lenf nodlarına yönelik yapılmış DAG çalışmaları.....52
Tablo 11. Aksiller bölge lenf nodlarına yönelik yapılmış DAG çalışmaları 55

3. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Bir lenf nodunun şematik görünümü (www.diir.cuhk.edu.hk.....5
Şekil 2. Lenfatik sistemin emriyolojik gelişimi (www.embryology.ch) 6
Şekil 3. Lenfatik sistemin emriyolojik gelişimi (www.embryology.ch) 7
Şekil 4. Lenfatik sistemin fetustaki görünümü (www.embryology.ch).....7
Şekil 5. Memenin lenfatik drenajı (www.breastcancer.org) 9
Şekil 6. Göğüs ön duvarı ve aksiller lenf drenajı (http://onsurg.com).....10
Şekil 7. TNM sınıflaması T1 evresi.....12
Şekil 8. TNM sınıflaması T2-3 evresi 12
Şekil 9. TNM sınıflaması T4 evresi.....13
Şekil 10. TNM evrelemesinde histopatolojik olarak nodal metastazın evrelenmesi 16
Şekil 11. NİCE guidline tanı algoritmi 30
Şekil 12. İzotropik ve anizotropik difüzyon.....32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadın popülasyonun en yaygın ve akciğer kanserinden sonra en sık ölümle sonuçlanan kanseridir. Günümüzde yeni kanser vakalarının neredeyse %30'unu oluşturmaktadır [1]. Kanser ilişkili ölümün asıl nedeni ise invazyon ve metastaz olup meme dışına en sık yayılım aksiller lenf nodlarına olmaktadır. Aksiller lenf nodu metastazı (ALNM), en önemli prognostik faktörlerden biridir. Tutulumun saptanması hastalığın evresi ve tedavisini belirlemede oldukça önemlidir [2-5]. Literatürde yapılmış olan bir çalışmada erken evre meme kanserli olguların %40'ında ALNM pozitif iken, bir başka çalışmada yüksek gradeli / invaziv meme kanserli olguların aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) sonrası %7'inde ALNM saptanmıştır [6, 7]. Ancak meme cerrahisi morbiditesinin en önemli nedenlerinden biri de aksiller lenf nodu disseksiyonudur. Son yıllarda aksiller lenf nodu diseksiyonunun giderek kısıtlandığı görülmektedir. Cerrahide uygulanan sentinel lenf nodu uygulaması bu nedenle geliştirilmiş ve alanında önemli bir standart olmuştur.

USG, MG ve MRG gibi konvansiyonel yöntemlerle malign-benign lenf nodu ayrımındaki parametrelerin (boyut, şekil, ekstrakapsuler uzanım, santral nekroz) sınırlılıkları vardır ve yeterli değillerdir [8-10]. Single Photon Emission CT (SPECT) ve Photon Emission Tomography (PET) fonksiyonel bilgi veren diğer önemli modalitelerdir. Ancak bu modalitelerin zor ulaşılabilir ve pahalı olması, nispetten düşük uzaysal çözünürlüğünün olması ve radyasyona maruz kalınması gibi dezavantajları vardır. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve sonrasında ALND'nin de cerrahi bir prosedür olması, genel anestezi ve hospitalizasyon gerektirmesi, maliyeti ve sonrasında görülen seroma, lenfödem, omuz hareketlerinde kısıtlılık, uyuşukluk gibi komplikasyonları nedeniyle, yüksek negatif prediktif değeri olan noninvaziv bir görüntüleme yönteminin geliştirilmesi gereklidir [11-13].

Manyetik rezonansın difüzyon ağırlıklı görüntülemesi (DAG), bilindiği üzere sıklıkla hiperakut, akut serebral iskemi ve birçok patolojinin ayrıcı tanısında konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır. DAG, su moleküllerinin randomize hareketine bağlı olarak dokuların mikro yapısını gösteren fonksiyonel bir görüntülemedir. Canlı dokularda su moleküllerinin difüzyonu ekstraselüler, transselüler ve intraselüler olarak izlenir. Difüzyonel hareket intraselüler organeller ve makromoleküller tarafından engellenir. İntra- ekstraselüler alanlardaki en ufak değişiklikler

difüzyonu etkileyecektir. Dolayısıyla dokunun mikro yapısı ve o anki patofizyolojik değişiklikler DAG ve görünen difüzyon katsayısı (ADC: “apparent diffusion coefficent”) haritasındaki sinyallere yansır [14]. Su molekülleri difüzyonu arasındaki farklılık sayısal olarak ADC haritasında hesaplanır ve bu haritalar üzerinden ölçümler yapılır [15].

DAG, standart Meme MRG incelemsi ile eş zamanlı yapılabilen, hızlı-ucuz-güvenli ve kontrast madde gerektirmeyen bir MR sekansıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ve MRG teknolojisindeki gelişmeler ile DAG’nin kullanım alanları genişlemiştir. DAG’nin meme lezyonlarını belirleme, karakterize etme ve tedaviye yanıtı değerlendirmede değerli bir yaklaşım olduğu bilinmektedir [16, 17]. Malignitelerde yüksek selülarite nedeniyle, normal-bening proliferatif lezyonlara göre ADC değeri düşük çıkmaktadır [18, 19]. Bu nedenle metastatik lenfadenopatilerde de, nonmetastaik ve normal lenf nodlarına göre belirgin difüzyon kısıtlanması saptanır. Lenf nodlarına yönelik son çalışmalar göstermektedir ki malign-benign lenf nodu ayrımında evreleme açısından DAG’nin duyarlılık ve özgüllük oranları yüksektir [14, 20]

Bu tezin amacı meme kanserinde, meme MRG’de saptanan aksiller lenfadenopatilerin DAG ile değerlendirilip ADC ölçümlerinin yapılarak, maling-benign lenf nodu ayrımına ADC ölçümlerinin katkısını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LENF NODU ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Lenf damarları boyunca yerleşim gösteren, bütün vücuda dağılmış ve vücudun savunma mekanizmalarında önemli rol oynayan, lenfoid dokudan oluşmuş, 1–25 mm boyutlarında, kapsüllü, oval veya böbrek şeklindeki yapılardır. Genellikle grimsi pembe renklidir, fakat akciğerdekiler yaygın olarak karbon partikülleri sebebiyle daha koyu görünürler. Vücutta sayıları 500–1000 arasında değişen lenf nodları tüm bölgelerde dağılmış olmalarına rağmen, belli organ ve bölgelerde yoğunlaşırlar. Özellikle boyun, büyük damarlar çevresinde, aksiler ve inguinal bölgede, mediasten ve mezenter çevresinde lenf nodları bir araya gelerek kümeler oluştururlar [21, 22]. Lenf nodları yüzeyel ve derin grup olarak ayrılır. Yüzeyel grup yüzeyel fasya içerisinde yerleşim gösterir. Bu lenfoid oluşumlar ekstremitelerin ve gövdenin yüzeysel lenf damarlarıyla daha çok ilişkilidir. Ekstremitelerin derin lenf nodları baş, boyun ve gövdenin derin lenf nodlarına kıyasla daha az sayıdadır.

Lenf nodları hem mikroorganizmalara ve tümör hücrelerinin yayılmasına karşı organizmayı savunan ardarda dizilmiş bir filtre gibi fonksiyon gören, hem de immun sistemin lenfosit kaynağı olan yapılardır. Hücresel ve humoral immun yanıt oluşturarak vücudun savunma mekanizmasında önemli rol oynarlar. Doku sıvısı kökenli lenf, dolaşıma girmeden önce en az bir lenf nodundan süzülür. Her lenf nodu organizmanın belli bir bölgesinde oluşan lenf sıvısını süzer. Bu nedenle bunlara sentinel (uydu) lenf nodu denir**.** Malign tümörler de ilk bu lenf nodlarına uğrar ve buradan metastaz yaparlar. Bir lenf noduna birçok lenf damarı gelebilir ve lenf damarları en azından bir lenf noduna uğrar. Genellikle de lenf sıvısı birden fazla lenf düğümünden geçer. Bazı hayvanlarda testis lenfinin hiçbir lenf düğümüne uğramadan duktus torasikusa döküldüğü de gözlenmiştir [23].

Lenf nodlarında konveks bir yüzey ile hilum denilen konkav bir çukurluk vardır. Arterler ve sinirler hilumdan organa girerler, venler ve lenfatikler ise aynı yoldan organı terkederler. Lenf nodlarının şekilleri ve iç yapıları değişiklik gösterse de hepsinde temel bir organizasyon düzeni bulunur. Organı dıştan saran bağ dokusu kapsülü organın içinde trabeküla denilen bölmeler oluşturur. Lenf nodları dış kokteks, iç kokteks ve medülla denilen bölgelerden oluşur [21, 22].

Bir lenf nodunu lenfatik doku kitlesi, onu destekleyen bir dış kapsül, içte trabeküllerden oluşan fibröz bir çatı ve fibröz çatıyı lenfoid dokudan ayıran lenf sinüsleri denilen boşluklar oluşturur. Lenf nodları sağlam bir kapsülün altında substantia kortikalis ve substantia medullaris bölümlerinden oluşur. Kapsülün altında elastik bağ dokusunun varlığı lenfadenopatillerde lenf nodunun hacim değişimlerine olanak sağlar. Kapsülün altında trabeküllerin yanında uzanan ve medullada bulunan retiküler doku gevşek yapıdadır. Bu yapı lenf akımını sağlayan lenf sinüslerini oluşturur. Lenf nodlarının kapsülünün altında subkapsüler, trabekülalar arasında trabeküler, medullada medüller ve vasa efferentianın başlangıç yerinde terminal sinüs bulunur. Bu sinüslerin duvarları retiküler hücreler tarafından oluşturulur. Bunların bir kısmı fagositik hücrelerdir. Sinüslerin yüzeyinde lenfositlerin ve makrofajların bulunduğu gösterilmiştir. Filtrasyon olayının sinüslerde gerçekleştiği düşünülmektedir. Organik ve inorganik yararlı olmayan maddeler lenf nodlarında tutunurlar [24, 25].

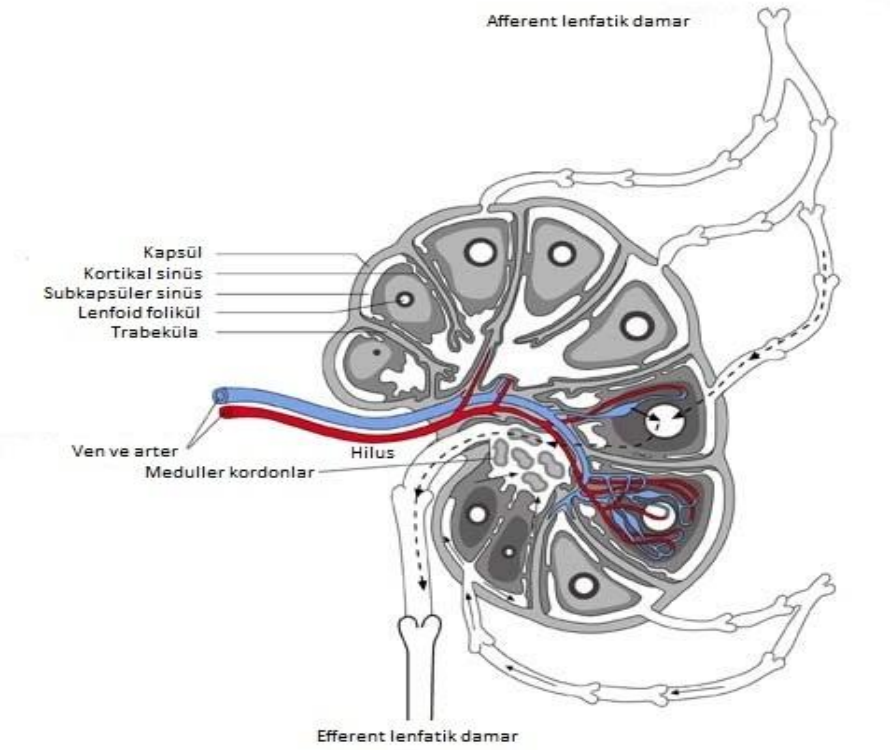
Substantia kortikalis ve substantia medullaris retiküler bağ dokusu ve hücreleriyle doludur. Substantia kortikaliste lenfositlerin oluşturduğu yuvarlak alanlar şeklinde lenf follikülleri bulunur. Her follikülün merkezi lenfoblast denen daha büyük hücrelerden oluşur. Lenfoblastların bulunduğu bölüme germinal merkez denilir. Işık mikroskobuyla yapılan incelemede tüm lenfositler birbirinin aynı görülür. Ancak yapısal olarak ayırt edilebilen iki tip lenfosit olduğu bilinmektedir. Bu iki tip lenfosit T ve B lenfositleridir. Kemik iliği geç fetal ve postnatal dönemde kök hücreleri kaynağıdır. T lenfositler kan akımına katılmadan önce timusta, B lenfositler ise lenfoid dokulara kaynak teşkil etmeden önce bilinmeyen bir yerde immün yeterlilik kazanır. Kuşlarda bulunan bir lenfatik organ olan bursa fabrikus ve timus lenfosit tipini belirler. Memelilerde soliter lenf follikülleri bazı bilim adamları tarafından bursa fabrikus analoğu olarak kabul edilse de halen tam olarak tanımlanmayı beklemektedir. Bu alanlar aynı zamanda reaksiyon merkezi olarak da tanımlanır. Substantia medüllaris lenfositlerden zengin bağ dokusu, kapsülden uzanan trabeküller etrafındaki hücre kolonlarından oluşur [25].

Doku sıvısı kökenli lenfa, lenf nodlarına afferent lenfatik damarlar aracılığı gelip, efferent lenfatik damarlar ile ayrılır. Bir lenf noduna birden fazla afferent lenf damarları girebilir**.** Lenf nodlarına gelen lenfa önce sinüs lenfatikusun serbest aralıklarına, oradan da hiluma ulaşır. Lenf sıvısı daha sonra lenf nodunun iç yapısında dağınık seyreden sinüslerden geçerek hilum bölgesinde terminal bir hilus oluşturarak efferent lenfatik damar ile lenf

nodunu terk eder. Afferent ve efferent lenf damarlarındaki kapakçıklar lenfin tek yönde ilerlemesine izin verirler [24, 25] .

Gerek subkapsüler, gerekse medullar sinüslerin karmaşık yapı göstermesiyle süzülmekte olan lenfin akış hızı yavaşlar. Böylelikle yabancı maddelerin makrofajlar tarafından silinmesi kolaylaşır. Enfeksiyon ve antijenik uyarım lenf nodlarının büyümesine ve aktif çoğalmasına yol açar. Lenf nodundaki bu hücresel artış lenf nodunun büyümesinde etkendir. Lenf nodlarından süzülen lenf sıvısı bölgesel farklılık göstermemekle birlikte, bağırsaklardan gelen lenfanın özellikle lipitlerden zengin olduğu bilinmektedir. Sindirim sonrası bağırsaklardan emilen içinde yağ damlacıkları bulunan bulanık lenf sıvısı şilöz sıvı adını alır [23].

Lenf nodları içindeki kan damarları, hilumdan giren ve lenf nodülleri içinde kapilerleri oluşturan küçük arterlerle sınırlı kalır. Hilumdan giren arter trabeküllerin bağ dokusu içinden medullaya ulaşır. Venler kılcal damar şeklinde lenf folliküllerinin çevresinde ağ oluşturacak şekilde trabekülalar boyunca ilerler. Hilumda birleşen venler buradan dışarı çıkarlar. (şekil 1) Hilumdan arterlerle birlikte lenf nodu yapısına giren sinirler kapsül atında ilerler. Trabekülalar ve damar duvarları çevresinde dağılırlar.

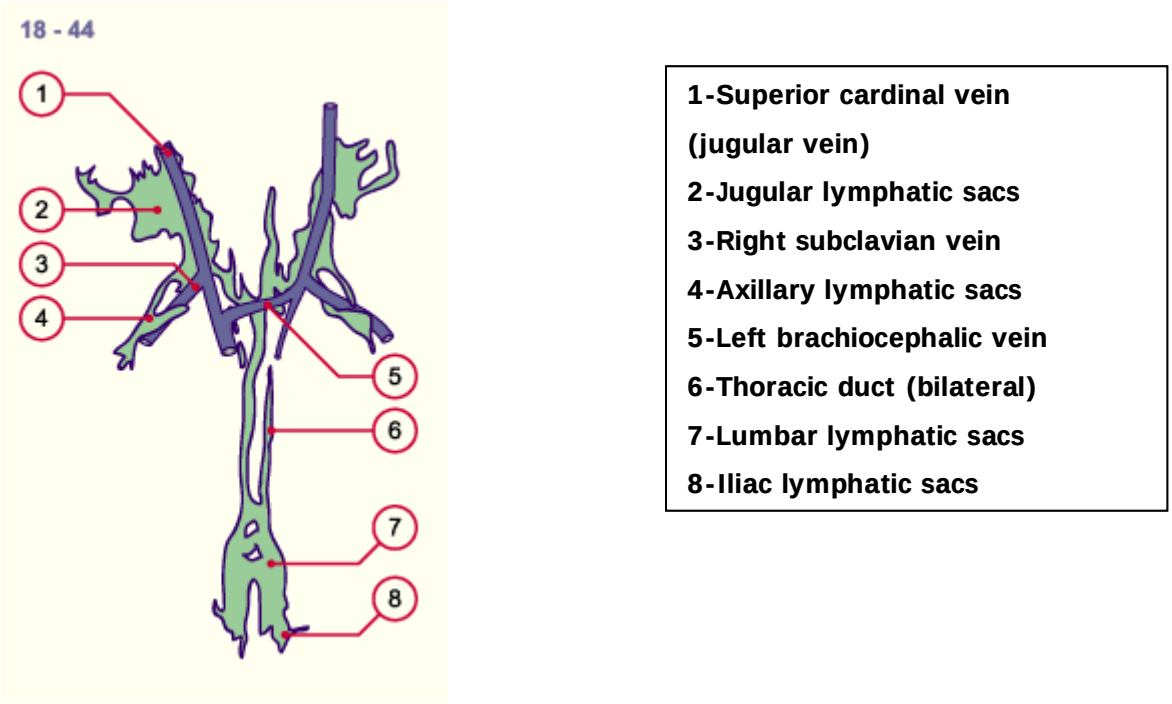


Şekil 1. Bir lenf nodunun şematik görünümü (www.diir.cuhk.edu.hk)

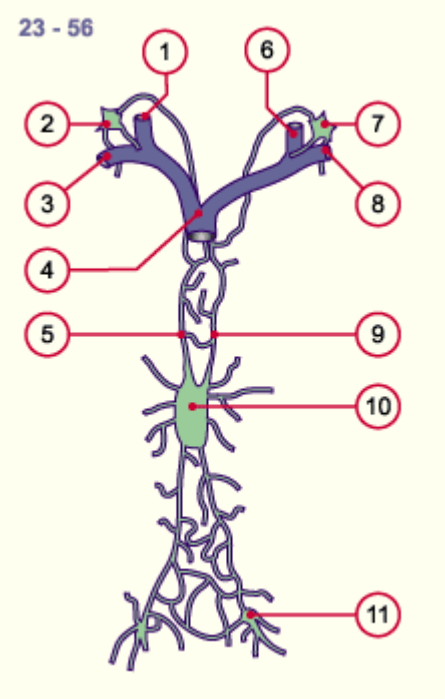
2.2. LENFATİK SİSTEMİN GELİŞİMİ

Hemanjioblastik kök hücreden köken alan lenfatik sistem gestasyonun 5. haftasından sonra gelişmeye başlar. İnferior ve süperior kardinal venlerin birleşmesiyle common kardinal venler oluşur. Venlerin komşuluğunda kese benzeri oluşumlar bulunur. Subklavian ven ile aksiler lenfatik kese, süperior kardinal ven (daha sonra juguler veni oluşturacak) ile juguler lenfatik kese, iliak ve posterior kardinal venlerin birleşim noktasında iliak lenfatik kese, mezenter kökü yakınında retroperitoneal kese ve bu kesenin dorsalinde sisterna şili olmak üzere primer lenf keseleri oluşur.

Keseler birbirlerine ekstemitelerden, vücut duvarından, baş ve boyundan gelen lenfi drene eden sayısız kanallarla bağlanırlar. İki ana kanal olan sağ ve sol torasik duktuslar, juguler keseleri sisterna şiliye birleştirir ve sonrasında kendi aralarında da anastamozlar oluşur. Daha sonra sağ torasik duktusun distal kısmından ve sol torasik duktusun kranial kısmından torasik duktus oluşur. Sağ lenfatik duktus, sağ torasik duktusun kranial kısmından oluşur. Her iki duktus da internal ve subklavian venlerin birleşim yerine dökülür [26].

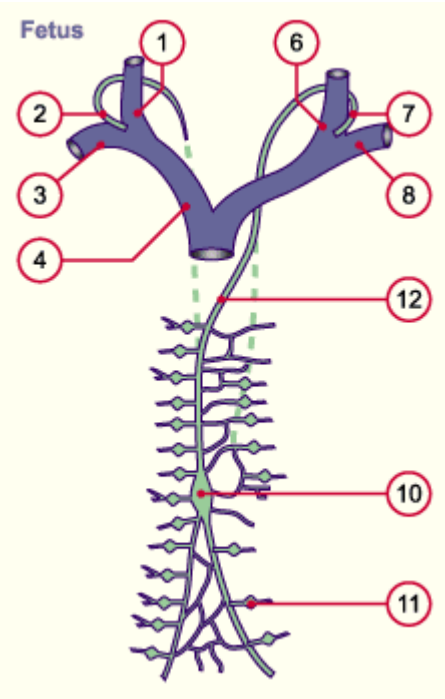


Sekil 2. Lenfatik sistemin emriyolojik gelişimi (www.embryology.ch)



1-Right jugular vein
2-Right jugular and
axillary lymphatic plexus
3-Subclavian vein
4-Superior vena cava
5-Right thoracic duct
6-Left jugular vein
7-Left jugular and axillary
lymphatic plexus
8-Left subclavian vein
9-Left thoracic duct
10-Cysterna chyli

Sekil 3. Lenfatik sistemin emriyolojik gelişimi (www.embryology.ch)



1-Right jugular vein
2-Right jugular and axillary
lymphatic duct
3-Subclavian vein
4-Superior vena cava
6-Left jugular vein
7-Left jugular and axillary
lymphatic duct
8-Left subclavian vein
10-Cysterna chyli
11-Inguinal lymphatic nodes

Sekil 4. Lenfatik sistemin fetustaki görünümü (www.embryology.ch)

2.3. MEMENİN LENFATİK BOŞALIMI

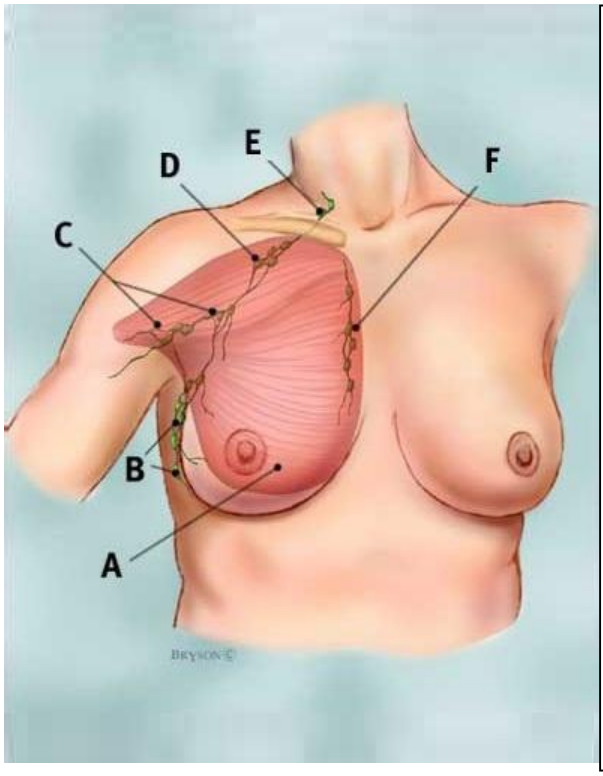
Memenin lenfatik boşalımı oldukça değişkendir. İnterlobüler bağ dokusundaki lenfatik ağlar, laktiferöz kanalların duvarlarındaki ve areola çevresindeki lenfatik kanallar bağlantılıdırlar. Ayrıca normal lenfatik boşalımda önemli rolleri olmayan, ancak ana lenfatik kanallarda tıkanıklık sonrası temel boşalım yolları olan ve erken dönem meme kanserlerinin yayılımında önemli bir yol olan alttaki derin fasyaya uzanan kısa lenfatik kanallar mevcuttur.

Meme derisinin ve areolanın lenfatik boşalımının tama yakını koltuk altınadır. Memenin lateral kesiminin ve areolanın lenfleri pektoral nodlara gider. Sternum kenarındaki meme derisinin boşalımı parasternal lenf nodlarınadır [27].

2.3.1. Aksiller Lenf Nodları

Koltuk altı lenf nodları meme lenfatik boşalımının %75'den fazlasını alır. Pektoral(anterior), subskapuler(posterior), lateral, santral ve apikal olarak 5 grup altında 20–40 adet lenf nodu bulunur. Bu gruplar arasında çok keskin bir sınır bulunmamakla birlikte anatomik olarak pektoralis minör kası ile olan ilşkilerine göre sınıflandırılırlar. Cerrahi olarak pektoralis minör kasının lateral sınırının lateralinde yerleşen lenf nodları, ki bu lenf nodları sentinel lenf nodlarının büyük çoğunluğunu oluşturur (level 1); kasın tüm arka yüzeyi boyunca yerleşen orta grup (level 2); kasın üst sınırı ile klavikula arasında yer alan üst ve apikal (level 3) lenf nodları olarak gruplandırılırlar. Geriye kalan memenin lateral ve medial bölümlerinin drenajı, internal torasik arterin perforan dallarına eşlik eden kanallar ile parasternal lenf nodlarınadır. Nadiren lateral interkostal arterin kutanöz dallarını takip eden lenfatik kanallar yolu ile interkostal nodlara da boşalırlar [27].

Çoğu metastaik hastalıkta, lenf nodu tutulumu bu anatomik sırayı (level 1 – 2 – 3) izler. Level 1 ve 2 düzeyinde metastatik lenf nodu tutulumu olmadan level 3 düzeyinde metastaz, oldukça nadirdir. Ancak level 1 tutulumu olmadan level 2 metastatik hastalık görülebilir. Aksiller lenf nodu metastazlarının büyük çoğunluğu level 1 ve 2 düzeyinedir ve bu nedenle aksiller lenf nodu diseksiyonunda level 3 gurubu cıkarılmayabilir. Yani, özel klinik önemi olan şüpheli level 3 lenf nodlarının preoperatif görüntülerinin değerlendirilmesi ile standart yönetimin değiştirilmesi sağlanabilir [28].



Lymph Node Areas Adjacent to Breast Area

A Pectoralis major muscle
B Axillary lymph nodes: level I
C Axillary lymph nodes: level II
D Axillary lymph nodes: level III
E Supraclavicular lymph nodes
F Internal mammary lymph nodes

Sekil 5. Memenin lenfatik drenajı (www.breastcancer.org)

Ayrıca aksiller lenf nodlarına tüm ekstremitenin yüzeyel ve derin lenfatikleri, göbek üzerinde kalan göğüs ve karın ön duvarı alanından gelen lenfatikler, meme parankiminin afferent lenfatikleri gelir [29].

Bu bölgedeki lenf damarları sonunda apikal aksiller lenf nodlarında toplanırlar. Efferent lenf damarları trunkus subklaviusa ulaşır. Aksiller lenf nodu grupları;

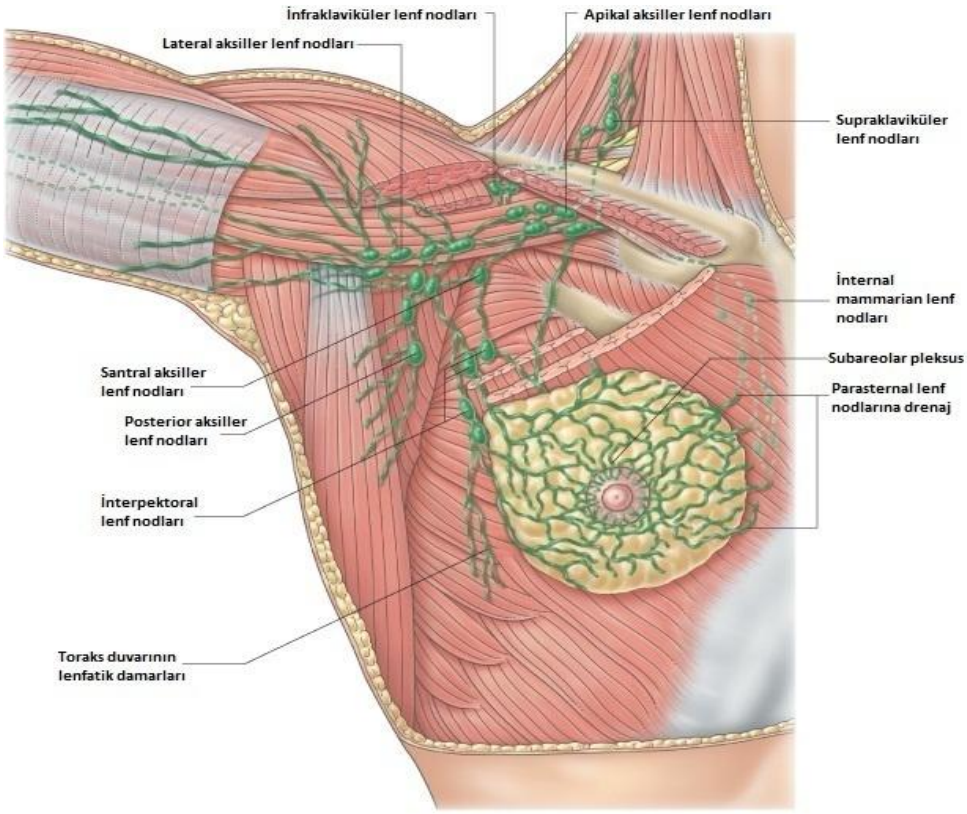
2.3.1.1. Lateral Aksiller Lenf Nodları

Vena aksillaris'in iç yanı boyunca yerleşim gösteren ve sayıları 4–6 adet arasında değişen lenf nodu grubudur. Vena sefalica ile birlikte seyrederek yükselen lenf damarları hariç üst ekstremitenin bütün lenf damarları lateral gruba katılır. Efferent lenf damarlarının bir kısmı ise santral ve apikal grup lenf nodlarına, bir kısmı da boyun bölgesindeki inferior derin servikal lenf nodlarına açılır.

2.3.1.2. Anterior Aksiller Lenf Nodları

Muskulus pektoralis majör'un arkasında, muskulus pektoralis minör'ün alt kenarı boyunca arteria ve vena torasika lateralis'e komşu olarak dizilen 4–6 adet lenf nodu grubudur. Afferent lenf damarları aracılığı ile umblikus seviyesi üzerindeki karın ve göğüs ön duvarı

deri ve kaslarından, ayrıca memenin dış kadranından lenf sıvısını toplar. Efferent lenf damarlarının bir kısmı santral, bir kısmı apikal grup aksiller lenf nodlarına katılır.



Şekil 6. Göğüs ön duvarı ve aksiller lenf drenajı (http://onsurg.com)

2.3.1.3. Posterior Aksiller Lenf Nodları

Aksilla'nın arka duvarının alt sınırında, muskulus subskapularis'in önünde ve arteria-vena subskapularis boyunca yerleşim gösteren 6–7 adet lenf nodundan oluşur. Afferent lenf damarları ense ve sırt bölgesinin yüzeyel kasları ve derinden gelen lenf sıvısını taşır. Efferent lenf damarları ise apikal ve santral grup aksiller lenf nodlarına dökülür.

2.3.1.4. Santral Aksiller Lenf Nodları

Fossa aksillaris'deki yağ dokusu içinde yerleşmiş 3–4 adet büyük lenf nodudur. Anterior, lateral ve posterior aksiller lenf nodlarından gelen lenf damarları afferentlerini oluşturur. Efferent lenf damarları ise apikal aksiller lenf nodlarına açılır.

2.3.1.5. Apikal Aksiller Lenf Nodları

Fossa aksillaris'in tepesinde yerleşim gösteren, sayıları 6–12 adet arasında değişen lenf nodlarıdır. Afferent lenf damarları diğer koltukaltı ve vena sefalica çevresinde yerleşim gösteren lenf nodları ile meme dokusunun üst periferik kısmından gelen lenf sıvısını taşır. Efferent lenf damarları birleşerek trunkus subklaviusu oluşturur.

Sağ trunkus subklavius doğrudan angulus venozusa, vena subklaviaya veya trunkus jugularis'e dökülür. Nadirende 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 [24, 25, 29].

2.3.2. Göğüs Duvarının Lenf Nodları

Göğüs duvarı lenf nodlarından paramammarian, parasternal, interkostal ve inferior frenik lenf nodları göğüs boşluğu organlarının lenf nodları olarak fonksiyon görürler. Parasternal lenf nodları **s**ternum'un arka yüzünde arteria torasika interna boyunca yer alan lenf nodlarıdır. Karın ön duvarının üst bölümlerinin yüzeyel ve derin tabakalarından, interkostal aralıklardaki yapılardan, diyafragmanın pars sternalisi, karaciğerin diyafragmatik yüzünden ve anterior mediastenden gelen lenfatik sıvıyı drene eder. Paramammarian lenf nodları da meme dokusu çevresinde özellikle iki memenin arasında yerleşim gösterirler.

2.4. MEME KANSERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Meme kanseri ülkemiz kadın populasyonunda akciğer kanseri ile birlikte en sık izlenen kanser tipidir. Meme kanserine yol açan kesin nedenler hala bilinmemektedir. Bununla birlikte, kadın olmak, yaş, aile hikayesi, ilk doğum yaşı, kişinin önceden bir meme kanseri hikayesi olması, hormon replasman tedavisi, atipik hiperplazi ve genetik nedenler meme kanserine yatkınlığı artırmaktadır. Meme kanserinin diğer risk faktörleri arasında tedavi amacıyla uygulanan radyoterapi öyküsü, alkol bağımlılığı, yüksek eğitim seviyesi ve sosyoekonomik durum sayılabilir. Yukardaki bir çok faktör meme kanseri riski ile bağlantılı olduğu halde, aile hikayesi ve memede atipi dışında, tek bir dominant faktör yoktur. Meme kanseri biyolojik tipleri ve tanı anında derecesine göre cerrahi, radyoterapi, kemoterapi gibi seçenekler ile tedavi edilmektedir [30].

2.5. MEME KANSERİNDE TNM SINIFLAMASI VE LENF NODU METASTAZININ ÖNEMİ

Meme kanseri evrelemesinde, metastatik hastalık varlığı en önemli prognostik faktör iken, lokal bölgesel evrelemede aksiller nodal metastaz varlığı, tek başına en önemli faktördür [31]. Ayrıca lenf nodu metastazının varlığı, uzun dönem sağ kalım ve tedavi planlamasında önemli bilgi sağlar [28].

American Joint Committee on Cancer (AJCC)'ın 2010 yılında revize edilen 7. sürümüne göre standart derecelendirme sistemi. Sistem tümör boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N), ve metastatik hastalığı (M) temel almaktadır [32]

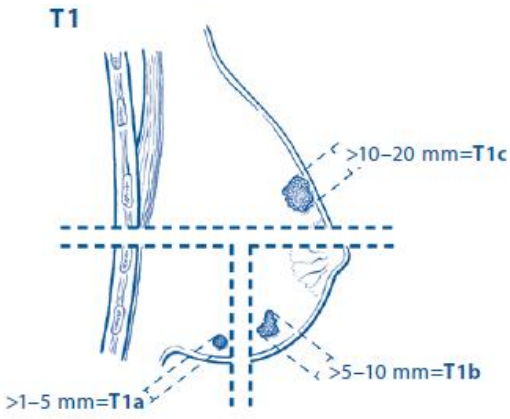
Primer tümör = T

Tx – Pirimer tümör değerlendirilemedi.
T0 – Pirimer tümör izlenmedi
Tis –Duktal karsinoma in situ,
lobüler karsinoma in situ veya Paget hastalığı

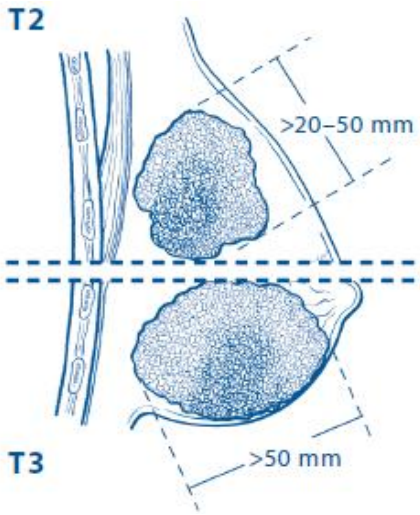
T1 – Tümor < 2 cm
T1mic – ≤0.1 cm
T1a – >0.1cm ancak ≤0.5 cm
T1b – >0.5 cm ancak ≤1 cm
T1c – >1 cm ancak ≤2 cm

T2 – Tumor > 2 cm ancak < 5 cm

T3 - Tümor > 5 cm



Şekil 7: TNM sınıflaması T1 evresi



Şekil 8: TNM sınıflaması T 3-4

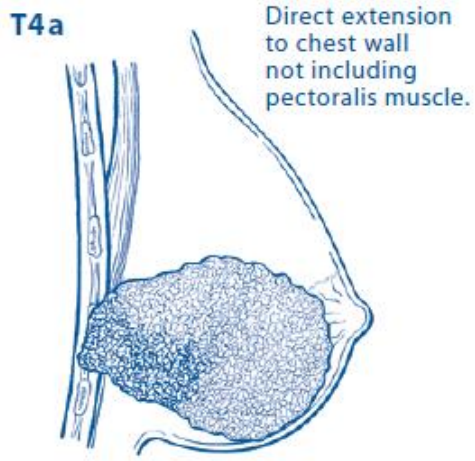
T4 – Tümör herhangi bir boyutta, göğüs duvarı ve/veya deriye uzanımı mevcut
(inflamatuvar meme karsinomları dahil)

T4a – pektoral kası invaze etmiş ve göğüs duvarına uzanıyor,

T4b – deride ödem veya ülserasyon veya aynı memede satellit nodül

T4c – T4a ve T4b'nin birlikte olması

T4d – İnflamatuvar meme karsinomu varlığı



Şekil 9:TNM sınıflaması T4 evresi

Bölgesel lenf nodu tutulumu = N
(KLİNİK SINIFLAMA)

Nx – Tutulum değerlendirilemiyor

N0 – Bölgesel lenf nodu tutulumu yok

N1 – Fiksasyon olmadan aynı taraf (level 1,2) aksiller lenf nodu tutulumu

N2 – Fiksasyonun eşlik ettiği aynı taraf aksiler lenf nodu tutulumu veya klinik olarak* izlenen aynı taraf internal mammarian lenf nodu

N2a – Fiksasyon gösteren aynı taraf (level 1,2) aksiler lenf nodu tutulumu

N2b – Aksiler lenf nodu tutulumu olmadan klinik olarak* internal mammaryan lenf nodu tutulumu

N3 – Aksiler lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın infraklavikülar lenf nodlarında metastaz mevcut veya klinik olarak aksiler lenf nodu metastazınında izlendiği aynı taraf internalmammaryan lenf nodu tutulumu veya aksiler lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın supraklaviküler lenf nodu tutulumu

N3a – Aynı taraf infraklavikülar lenf nodu metastazı

N3b – Aynı taraf aksiler ve internalmammaryan lenf nodu metastazı

N3c – Aynı taraf supraklavikülar lenf nodu metastazı

Not: * klinik muayene, görüntüleme yöntemleri ile tanımlanan İİABx, ya da pT evrelemesi yapılmayan SLNB ya da eksizyonel lenf nodu biyopsi ile tanımlanan tutulum

pN sadece pT evresi ile bağlantılı olarak gerçekleştirilen SLNB ve eksizyonel lenf nodu biyopsisi için kullanılır.

Uzak metastaz = M

M0 – Klinik ya da radyolojik olarak kanıtlanan uzak metastaz yok

cM0(i+) – Klinik ya da radyolojik olarak kanıtlanan uzak metastaz yok ancak, kan dolaşımında, kemik iliğinde, diğer bölgesel olmayan nodal yapılarda 0,2 mm nin altında, moleküler ya da mikroskopik düzeyde tespit edilen metastaz

M1- Klinik ya da radyolojik olarak kanıtlanan uzak metastaz ve/veya histolojik olarak kanıtlanan 0,2 mm nin üzerinde metastatik odak

Tablo 1. Meme Kanserlerinde TNM evrelemesi

Evre 0	**Tis**	**N0**	**M0**
Evre 1A	T1*	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	ANY T	N3	M0
Evre 4	Any T	Any N	M1

* T1 includes T1mi.

****** T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from Stage IIA and are classified Stage IB.

Patolojik lenf nodu tutulumu = PN (PATOLOJİK SINIFLAMA)

pNx – Tutulum değerlendirilemiyor (örn.lenf nodu çıkarılmış)

pN0 (i-) – Histolojik olarak gösterilebilen lenf nodu tutulumu yok**

pN0 (i+) – Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm ve üzerinde metastaz yok

pN1mi – Mikrometastas (0,2 mm'den veya 200 hücreden fazla ancak 2 mm'den büyük değil)

pN1a – Aynı taraf 1-3 aksiller lenf nodu metastazı (en az biri 2 mm' nin üstünde)

pN1b – İnternal mammarian lenf nodu mikrometastazı ya da SLNB ile makromatastaz

pN1c – İnternal mammarian lenf nodu ve 1-3 aksiller lenf nodunda mikrometastaz ya da SLNB ile makromatastaz

pN2a – Aynı taraf 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz(en az birinde 2 mm' nin üstünde)

pN2b – Klinik olarak tespit edilebilen* internal mammarian lenf nodu (aksillar metastaz yok)

pN3a – Aynı taraf 10 ve üzeri aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm' nin üstünde) ya da infraklavikuler lenf nodu metastazı

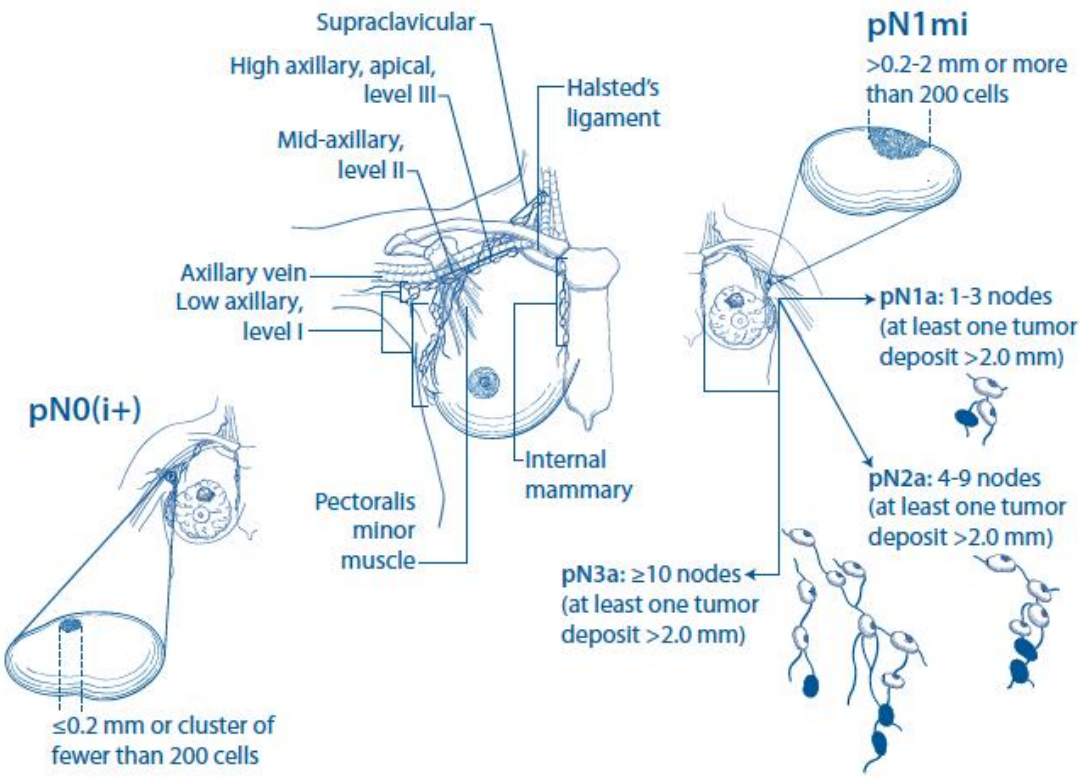
pN3b – Aynı tarafta 3 ve üzeri aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodlarında SLNB ile saptanan mikro ya da makrometastaz

pN3c – Aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastazı

Not: * klinik muayene, görüntüleme yöntemleri ya da İİABx ile tanımlanan tutulum

pN sadece pT evresi ile bağlantılı olarak gerçekleştirilen SLNB ve eksizyonel lenf nodu biyopsisi için kullanılır.

** 0,2 mm nin üzerinde gösterilebilen tümör hücre adası yok. Tek ya da 200'ün altında tümör hücresi.



Şekil 10. TNM evrelemesinde histopatolojik olarak nodal metastazın evrelenmesi
(Şekil 7-8-9-10 http://www.trcc.org 'den alınmıştır)

2.6. LENF NODU PATOLOJİLERİ

2.6.1. Lenfadenopati

Lenfadenopati (LAP), lenf nodunun boyut ve karakterindeki anormallik olarak tanımlanır. Lenfadenopati neoplastik veya inflamatuar hücrelerin lenf nodunda çoğalması veya lenf nodunu invazyonu sonucu oluşur. Lenfadenomegali ise, lenf nodlarının boyut olarak büyümesidir. Sıklıkla LAP ile aynı anlamda kullanılsa da bu doğru değildir. Lenfadenopati geniş bir terimdir, sadece lenf nodlarındaki büyümeyi değil, tüm lenf nodu (internal yapıları, kontur düzensizlikleri gibi) patolojilerini kapsar. Örneğin, kistik nekrotik bir lenf nodu normal boyutta da olsa patolojik kabul edilir ve LAP olarak değerlendirilir. Ayrıca, boyut olarak artış her zaman patolojik değildir; bazı lenf nodları (örn. submandibuler, jugulodigastrik) normalde diğerlerinden daha büyük olabilir. Jeneralize LAP, iki veya üzerindeki farklı anatomik bölgede lenfadenopati varlığı olarak tanımlanır. Sıklıkla lenfoma, otoimmün hastalıklar ve yaygın hale geçmiş maligniteler ile ilişkili olarak gelişir.

Üst ekstremitelerin lenfatik drenajı aksiller lenf nodlarına olur. Üst ekstremitenin lokal enfeksiyona sık maruz kalışı nedeniyle, aksiller bölge LAP'larının çoğu non-spesifik veya reaktif bir etyolojiye sahiptir. Toksoplasmozis, tüberküloz ve enfeksiyöz mononükleoz gibi uzun seyirli enfeksiyöz LAP nedenleri, nadiren sadece aksiller lenf tutulumu yapar. Meme karsinomları sıklıkla ve öncelikli olarak, anterior ve santral aksiller nodlara metastaz yapar. Hastalar primer tümörün tanısından önce, ele gelen aksiller LAP tablosu ile başvurabilirler. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomaların da aksiller bölge tutulumuyla başlayan veya yalnızca bu bölge tutulumu ile seyreden formları nadir de olsa görülebilir [33].

2.6.2. Lenfadenopatilerde Morfolojik Bulgular

2.6.2.1. Boyut

Lenf nodları için ortaya konmuş olan boyut ölçütlerinin güvenirliliği tartışılmalıdır. Pek çok malign bez boyut olarak normal olabilecekken, aksine genişlemiş bezlerin de benign olabileceği bilinmelidir. Lenf bezi şekli de özgül olmamakla birlikte, benign bezler ovoid şekilli olma eğilimindeyken malign bezler sferik olma eğilimindedir. Diğer bir ölçüt uzun eksen/ kısa eksen boyutu oranının 2'nin üstünde olması benign bez lehineyken, 2'nin altında bir oran metastatik hastalığı düşündürür. Bu oranlar, malign bezlerin daha yuvarlak olma eğiliminde olduklarını ortaya koyar. Dikkat edilmesi gereken diğer bir unsur normal bezlerde saptanabilecek bezin yağ içeren hilusudur. Yağlı hilus obliterasyonu da malign bez lehine bir bulgudur.

2.6.2.2. Nekroz

Bir bez içerisinde yağlı hilusun varlığı benign oluşunun göstergesidir. Lenf bezlerinin hilusunun bezin periferindeki yerleşimi ve yağ yoğunluğuyla santral nekrozdan ayırt edilir. MR görüntülemede nekroz periferal kontrastlanmayla birlikte T1 ağırlıklı görüntülerde düşük, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyalli izlenir. Metastatik bir lenf bezinde nekroz sıklığı lenf bezi boyutuyla artar.

2.6.2.3. Kalsifikasyon

Kalsifikasyonun varlığı benign ya da malign hastalığın güvenilir bir göstergesi değildir; bununla birlikte olası etiyoloji hakkında kısıtlı bir ayırıcı tanı sağlayabilir. Granülomatöz

infeksiyonlarda, özellikle de kronik tüberküloz lenfadenitlerinde kalsifikasyon saptanır. Tedavi edilmiş lenfomada da nadiren kalsifikasyon görülebilir.

2.6.2.4. Ekstrakapsüler Yayılım

Lenf bezi boyutu büyüdükçe ekstrakapsüler yayılım olasılığı artar. Kötü sınırlı bezler görüldüğünde, yumuşak doku infiltrasyonu veya çevre yağ doku planlarının kirlenmesi durumunda ekstrakapsüler yayılımdan şüphelenilir. Ekstrakaspüler yayılımı tanımada BT'nin duyarlılığı yaklaşık %81 ve özgüllüğü yaklaşık %24'tür. Ekstrakapsüler yayılım için MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %57-%77 ve %57-%72 arasında değişir [34].

2.7. AKSİLLER LENFADENOPATİ NEDENLERİ

Otoimmun hastalıklar seyrinde; Romatoid Artrit, Skleroderma, dermatomyozit, Sistemik Lupus Eritematozus, Sjogren Sendromu, Psöriazis gibi sistemik inflamatuar hastalıklarla birlikte aksiler lenfadenopati görülebilir [35, 36] .

Diabetik mastopati; tip 1 diabet hastası kadınlarda ve nadiren erkeklerde uzun dönemde görülen, memede tümor benzeri bening kitlelerin saptandığı bir durumdur. Patogenezinde lenfositik mastit ve stromal fibrozis bulunur. Hastalığın geç döneminde bilateral aksiler lenfadenopati görülebilir [37].

Sarkoidoz; 20-40 yaş arası kadınlarda daha sık görülen, sistemik non kazeifiye granülomatöz inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Tüberküloz granulomlarından farkı kazeifikasyonun izlenmemesidir. Akciğer ve lenfatik sistem başta olmak üzere multisistemik tutulum yapabilir. Bilateral ya da tek taraflı büyük boyutlara ulaşan, kasifikasyon içerebilen aksiller lenfadenopati saptanabilir [36].

Kaposi Sarkomu; lenfovasküler sistemin düşük dereceli mezenşimal tümörüdür. Pulmoner sistem, gastrointestina sistem, kutanöz ve muskuloskeletal sistem gibi multiorgan tutuluma neden olur. Klasik, endemik, iatrojenik(transplant hastalarında) ve AİDS ile ilişkili varyantları vardır. Çoğu olguda aksiler lenfadenopati bulunabilir [35].

Slikon jel ilişkili lenfadenopati; silikonda meydana gelen gros ya da mikroskopik leak sonucu, serbest silikon materyalinin ekstrakapsüler bölgeye sızması sonrasında jel partiküllerinin aksiler lenf nodlarında toplanması ile gelişen granülomatöz lenfadenittir [38].

Tattoo ilişkili lenfadenopati, intradermal olarak enjekte edilen pigmentlerin lenf nodlarına depolanması ile melanom metastazından ancak histopatolojik olarak ayırt edilebilen lenfadenopati gelişimidir [39].

Kedi tırmığı hastalığı; Bartonella Henselae'nın neden olduğu, çocuk ve genç erişkinlerde izlenen infeksiyöz bir hastalıktır. İnfekte kedi tırmalaması sonrası pirimer dermal lezyon ve bölgesel LAP izlenir.

Lenfoid hiperplazi izlenen diğer enfeksiyöz inflamatuar durumlar arasında, bakteriyel fokal lenfadenit (sıklıkla florada bulunan streptokok enfeksiyou, mikobakteriyel enfeksiyonlar), ve multifokal lenfadenit (enfeksiyoz mononükleoz, cytomegalovirüs enfeksiyonları, toxoplazma, brucelloz, yaygın histoplazmozis) sayılabilir [40, 41].

Tüberküloz lenfadenit, ekstrapulmoner tüberkülozun en sık izlenen şeklidir. İntravenöz ilaç kullanımı ve immunsupresyona neden olan hastalıklarda (AIDS) artış nedeniyle, sıklığı artmaya başlamıştır. Sıklıkla çocuklar ve genç erişkinler (11–30 yaş) etkilenir [42]. Patogenez, primer enfeksiyon sırasında lenf nodlarının hematojen tutulumu ve post-primer reaktivasyona bağlı gelişmektedir.

Tüberkülöz lenfadenitte genellikle ağrı, hassasiyet, eritem bulunmaz. Erken evrede homojen kontrastlanan iyi sınırlı lenf bezleri görülür. Bu dönmede MRG'de T1 görüntülerde düşük, T2 görüntülerde yüksek sinyal gösteren lenf bezleri saptanır. Devamında bezlerin ortasında gelişen kazeifikasyon ya da likefaksiyon nekrozu T2 MRG'de yüksek sinyal gösterir ve kontrastlanmaz. Kronik veya tedavi edilmiş bezlerde gelişen kalsifikasyonlar MRG serilerinde düşük sinyalli alanlar olarak görülür. Bu safhada kontrastlanma çok azdır. Tüberküloz lenfadenitte aksiller tutulum servikal (%63) ve mediastinal (%26) bölgelerden sonra üçüncü sıradadır (%8) [43].

Langerhans Hücreli Histiyositoz, nadir görülen bir multisistemik hastalık olup kemik, cilt, oral kavite, anogenital bölge, nörohipofiz, akciğer-karaciğer dalak-böbrek ve lenf nodları gibi multiorgan tutulumu bulunur. Lenf nodu tutulumu izole olabileceği gibi sistemik tutulumun bir parçası da olabilir [40].

Castleman hastalığı (anjiofoliküler lenf nodu hiperplazisi veya dev lenf nodu hiperplazisi olarak da bilinir) nadir, benign lenfoproliferatif hastalıktır. Bir çeşit lenfoid hamartomdur. Tutulan lenf nodlarında hipervasküler lenfoid hiperplazi izlenir. Aksiller tutulum çok nadir olup daha çok mediastinal lenfadenopati nedenidir [44].

Aksiler lenf nodu metastazı, primer malignitenin bölgesel lenf nodlarına çoğunlukla lenfatik yolla yayılımı sonucu izlenir. En sık meme kanseri kaynaklıdır. Diğer metastazlar arasında, maling melanoma, akciğer kanseri, mide ve over karsinom metastazı sayılabilir.

Primer malignitenin bölgesel lenf nodlarına çoğunlukla lenfatik yolla yayılımı sonucu izlenir. Malign LAP'ları reaktif lenf nodlarından ayırmak çoğu zaman zordur. Malign LAP'ı destekleyen bulgular; belirgin boyut artışı, yuvarlak veya yuvarlağa yakın şekil (uzun eksen/kısa eksen < 2), heterojen iç yapı, santral yağlı hilusun kaybı veya belirgin incelmesi, eksantrik, asimetrik kortikal kalınlaşma. Mikrokalsifikasyon, nekroz, düzensiz kontur olarak sayılabilir.

Memenin lenfomatöz tutulumunda en yaygın görülen form Non Hodgkins lenfoma olup iki tipte karşımıza çıkar. Primer lenfoma; memenin periduktal ve perilobuler lenfoid dokusundan ya da intramammarian lenf nodlarından gelişen ekstranodal lenfoma (tüm meme maligniteleri içinde %0,05). Sekonder lenfoma; memenin sistemik lenfomaya sekonder lenfomatöz tutulumudur ve sıklıkla biateral ya da unilateral aksiller LAP eşlik eder. MR incelemede, T1 MRG'de kasa göre düşük veya benzer sinyalli, T2 MRG'de yüksek intensiteli homojen, iyi sınırlı orta derecede homojen kontrastlanan kitlelerdir. Nekroz ve kalsifikasyon ancak tedaviden sonra gözlenebilir. Çoğunlukla ağrısızdır. Ayrıca ekstramedüller plazmasitomada boyunda yaygın lenf bezi tutulumları izlenebilir [45].

2.8. AKSİLLER LENF NODLARINDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Meme kaserli hastalarda aksiller lenf nodu metastazı varlığı, hastalığın evrelemesini, tedavi planını, genel prognozu ve uzun dönem yaşam beklentisini değiştirmesi nedeniyle en önemli prognostik faktördür. Yanlış negatif tanı halinde lokal rekürrens ve uzak metastaz olasılığı artacaktır. Bu nedenle metastatik lenf nodunun doğru tespit edilip çıkarılması gereklidir [46].

Günümüz görüntüleme modalitelerinde (USG, BT, MRG gibi) lenf odu metastazı genel olarak lenf nodu boyut ve morfolojik özellikleri esas alınarak belirlenmektedir. Ancak bu ölçütler metastatik tutulumu saptamada yetersiz kalır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu en etkin –altın standart- tanı yöntemi olmakla birlikte, bir çok komplikasyon içermektedir. Bu nedenle kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe sahip, yanlış pozitif ve negatif tanı oranları kabul edilebilir ve olabilecek en az seviyede koplikasyonu olan, minimum invaziv bir tanı yönteminin geliştirilmesi gereklidir.

2.8.1. İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ

2.8.1.1. ALND

Tüm aksiller bölge lenf nodlarının (kişiden kişiye değişmekle birlikte 20-40 kadar lenf nodu) cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Hastalığın evrelendirilmesi ve bölgesel rekürrensin önlenmesi amacıyla yapılır. Lenf nodu metastazının saptanmasında altın standart tanı yöntemidir. Fakat cerrahi bir prosedür olup genel anestezi ve hospitalizasyon gerektirmekte ve belirgin yüksek maliyet oranı içermektedir. Daha da önemlisi ciddi komplikasyonlara ve morbiditeye neden olabilmesidir. ALND sonrası görülebilen ve hastaların yaşam kalitesini etkileyen morbiditeler arasında lenfödem, parestezi, kol omuz hareketlerinde kısıtlılık, ağrı, artmış enfeksiyon riski, ve seroma gelişimi sayılabilir [47]. ALND ile %21 kronik lenf ödem gelişme riski bulunmaktadır [28].

ALND sonrası gelişen morbidite nedeniyle aksiller lenf nodlarını değerlendirmede daha az invaziv olan ve daha az postoperatif sekel değişikliğe neden olan ancak, yüksek negaif prediktif değer taşıyan yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur.

2.8.1.2. SLNB

Son dekadda klinik olarak LN negatif meme kanseri hastalarında rutin kullanıma girmiş, ALND na alternatif, daha az morbiditeye neden olan ve oldukça yüksek duyarlılığa sahip bir tanı yöntemi haline gelmiştir [48, 49].

SLNB ‘inde bir cerrah tarafından tümor çevresine Tc 99 m sülfür kolloid ve / veya mavi boya enjekte edilir ve daha sonra radyoaktiviteyi tespit eden gamma prob ile tutulumum bulunduğu sentinel (bekçi) lenf düğümü 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, ALND’ye geçilerek işlem tamamlanır. Metastaz saptanmaz ise başkaca bir işleme gerek kalmaz. Sonuç olarak SLNB oldukça yüksek yararlanım sağlayan bir multidisipliner tanı yöntemidir. SLNB deneyimli cerrah ve patologlarca yapıldığında, aksiller lenf nodu metastazını %95 in üzerinde doğruluk oranı ile saptayabilmektedir [50].

Her ne kadar SLNB aksiller lenf nodu metastazını saptamada ALND‘ye göre hem daha az morbiditeye neden olan, hem de benzer doğruluk oranı içeren bir tanı yöntemi olsa da, işlemin bir cerrahi prosedür olduğu, genel anestezi gerektirdiği, %3-7 gibi kronik lenf ödem, ve nadiren enfeksiyon, seroma, kullanılan ajana yönelik duyarlılık gelişimi gibi komplikasyonlar taşıdığı unutulmamalıdır. Ayrıca SLNB‘nin zaman alıcı bir işlem olması, patolog tarafından intraoperatif değerlendirmenin yapılamaması ve lenf nodunda metastaz saptanması durumunda ikinci bir cerrahi işlem gerektirmesi, ve neoadjuvan kemoterapi yapılan hastalarda gerçekleştirilen SLNB‘de yüksek yanlış negatif oranların saptanması işlemin dezavantajlarıdır [6, 28].

Krag ve ark yaptığı bir çalışmada, 5611 meme kanserli klinik olarak aksilla negatif kadın hastalar rastgele sadece SLNB yapılan ve SLNB sonrası ALND yapılan hastalar olarak iki gruba ayrılmış. Her iki grupta SLNB negatif olanlar 8 yıl izlenmiş. İki grup arasında ortalama yaşam süresi ve hastalıksız yaşam süresi arasında fark saptanmamış. Sonuç olarak klinik ve SLNB sonucunda aksiller metastaz negatif saptanan, sistemik kemoterapi radyoterapi alan meme kanseri hastalarında, ALND’nin gerekli olmadığı kanısına varılmış [51].

Başka bir faz 3 çalışmada, klinik olarak aksilla negatif olan ancak SLNB sonucu pozitif gelen 891 meme kanseri hastası iki gruba ayrılmış. Her iki gruba da lumpektomi, sistemik kemoterapi radyoterapi uygulanmış. Bir gruba pozitif olan SLN'nin çıkarılması dışında başka bir işlem uygulanmamış, diğer gruba da SLNB sonrası ALND uygulanmış ve hastalar 6 yıl izlenmiş. 5 yıllık sağ kalım (SLNB %92,5 SLNB+ALND %91,8) ve 5 yıllık hastalıksız yaşam (SLNB %83,9 SLNB+ALND %82,2) her iki grupta da benzer bulunmuş. Sonuç olarak uygun cerrahi ve sistemik KT/RT ile tedavi edilen, klinik olarak LN metastazı negatif meme kanseri hastalarında, SLNB'nin tek başına yeterli olacağı ve hastanın sağ kalımını değiştirmeyeceğini göstermiş [52].

Günümüz guidlineleri, klinik olarak aksiller LN negatif yeni tanı meme kanserli hastalarda, SLNB'yi öneriyor. SNLB pozitif ise hasta ALND'ye yönlendiriliyor. SLNB negatif hastalar için yapılan çalışmalar, ALND'ye gerek kalmadığını, işlemin tek başına yeterli olduğunu ve sağ kalımın değişmeyeceğini gösteriyor.

2.8.1.3. İĞNE BİYOPSİ (İİAB-FNAB)

Genellikle bir görüntüleme modalitesi eşliğinde, ki genellikle de US kılavuzluğunda, hedef bölgeye ince 18 G iğne yardımıyla girilerek, enjektör yardımıyla şüpheli dokudan küçük bir parcanın aspire edilmesi esasına dayanır. Daha sonra elde edilen doku mikroskop ile incelenir. İşlem sırasında lokal anestezi genellikle kullanılmaz, çünkü zaten anestezik maddenin verileceği iğne ile biyopsi iğnesi benzer büyüklüktedir. Gereksiz doku zararından kaçınılır.

2.8.1.4. TRU CUT- CORE BİYOPSİ (CNB)

Yine bir görüntüleme modalitesi , ki genellikle de US kılavuzluğunda ve lokal anestezi altında hedef bölgeye daha kalın , silindir şeklinde bir iğne ile girilerek, hedef dokudan ince iğneye göre daha büyük bir doku volümünün alınması işlemidir.

İnce iğne ve core biyopsi duyarlılıkları birbirine benzerdir. (sırası ile %75 ve %82) İİAB , Core biyopsiye göre daha fazla kullanıcıya bağlıdır ve daha deneyimli bir patoloğun

incelemesine ihtiyaç duyar. Ancak unutulmamamlıdır ki, İİAB yada tru cut ile alınan hiçbir negatif patoloji sonucu, aksillanın cerrahi evrelemesinin önüne geçemez. USG ve USG eşliğinde İİAB veya tru cut biyopsi, cerrahi evrelemeye göre yetersiz negatif prediktif değere sahiptir. Çünkü sonografik olarak anormal morfolojide izlenen lenf nodu, sentinel lenf nodu olmayabilir.

Holwitt ve ark. yaptığı bir çalışmada , klinik olarak aksiller lenf nodu negatif meme kanseri hastalarında , US eşliğinde yapılan İİAB ve core biyopsinin aksiller evrelemede %70 doğruluk , %97 pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada negatif prediktif değer %84 bulunmuştur. Bu çalışma US eşliğinde İİAB ve core bx nin aksiller evrelemede kısmen doğru sonuçlar verebildiğini özellikle pozitif bx sonuçlarının daha yararlı olduğunu , ayrıca US eşliğinde yapılan doku örneklemesinin doğruluğunun , primer lezyonun görünüm özelliklerine bağlı olduğunu göstermiştir [53] .

Moiniero ve ark. Yaptığı çalışmada , aksiller US ve İİAB nin yararının, primer tümör boyut ve lenf nodu görünümüne göre değiştiğini göstermiştir. US ve İİAB birlikteliğinin, duyarlılığının , primer tümör boyut ve lenf nodunun şüpheli görünüm özelliğine göre arttığını saptamışlardır. Sonuç olarak, İİAB ile metastatik hastalık varlığını öngörmede , lenf nodunun sonografik özellikleri %94 duyarlılık , %72 özgüllük değeri taşımaktadır [54].

2.8.1.5. VAKUM BİYOPSİ

Cilt lokal anestezik ile uyuşturulup, küçük bir cilt kesisi yapılır, buradan hedef dokuya yerleştirilen silindir şeklindeki prob içine doku vakumlanır ve prob içinde dönen bıçak yardımı ile silindir şeklinde bir parça koparılır. Standart core biyopsiden farkı multiple örnekleme yapılabilmesidir.

2.8.1.6. AÇIK CERRAHİ BİYOPSİ

Genellikle lokal anestezi altında yapılır. Ancak genel anestezi altında da yapılabilir.

İnsizyonel Biyopsi: Süpheli lezyondan tanı koymaya yetecek kadar parçanın cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Eksizyonel Biyopsi:Tüm şüpheli lezyonun , lezyon çevresinde bir miktar normal doku bulunacak şekilde tümüyle çıkarılmasıdır.

2.8.2. NON-İNVAZİV TANI YÖNTEMLERİ

2.8.2.1. MAMOGRAFİ

Memenin en yaygın kulanılan görüntüleme yöntemi olmasına karşın konumlandırma güçlüğü nedeniyle aksillanın değerlendirilmesinde oldukça sınırlıdır. Bununla birlikte mamogramda asimetrik olarak büyümüş lenf nodlarının varlığı, radyoloğu aksillayı öncelikle sonografik olarak değerlendirmeye ve US klavuzluğunda iğne biyopsisine yönlendirici olmalıdır.

2.8.2.2. ULTRASONOGRAFİ (USG)

Günümüzde en yaygın kullanılan ve geçerli olan aksiller görüntüleme yöntemidir [55].

Diğer yöntemlere göre önemli avantajı eş zamanlı bir görüntüleme yöntemi olması lenf nodunun çevre yağ planlarına fiske olup olmadığını gösterebilmesidir. Ayrıca lenf nodu morfolojisini değerlendirir. Normal bir lenf nodunun uzun/kısa aks oranı 3/2 nin üstünde oval şekilli olmalı, ince düzgün korteksi ve yağlı hilusu izlenebilmelidir. Boyutları çok değişken olabilir [56]. Geleneksel olarak lenf nodunun kısa aksının 1 cm in üzerinde olması yüksek olasılıkla metastaz varlığını göstermektedir. Ancak çalışmalar göstermiştir ki sadece boyut kriteri ile lenf nodunun metastatik olduğunu söylemek hatalıdır. Obwegeser ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarda 1249 aksiller lenf nodunu incelemiş %13,7 metastatik lenf nodunun kısa aksının 5-9 mm arasında olduğunu saptamıştır. Yine başka bir çalışmada lenf nodu metastazında boyut kriterinin duyarlılığı düşük bulunmuştur (%53-62) [57, 58]. Metastatik hastalıkta asimetrik veya diffüz kortikal kalınlaşma, korteks/medulla oranında artış, lenf nodunda yapısal distorsiyon, yağlı hilusun kaybı dikkati çeker 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 [54].

2.8.2.3. İLERİ ULTRASONOGRAFİ TEKNİKLERİ

Mikrokabarcıklı kontrast madde ile yapılan aksiller değerlendirmenin , meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodlarını saptamada oldukça başarılı olduğu bilinmektedir. Yapılan bir prospektif çalışmada 80 meme kanserli hastanın periareolar intradermal mikrokabarcıklı kontrast madde enjeksiyonu sonrası, meme lenfatikleri vizüalize edilmiş ve aksillaya dek takip edilerek SLN tespit edilmiştir. Sonografik olarak tespit edilen SLN klavuz tel ile işaretlenmiştir. Daha sonra hasta standart tümör eksizyonu ve SLNB amacıyla operasyona alınmıştır. Standart SLNB işlemi yapılmış ve 71 hastada sonografik olarak tespit edilip işaretlenen lenf nodunun, sentinel lenf nodu olduğu ve bunların 14 ünde metastazın pozitif olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak , mikrokabarcık enjeksiyonu ile yapılan kontrastlı USG, hastaların %89 unda SLN unu doğru bir şekilde saptamış olup, bu teknik preoperatif US kılavuzluğunda lenf nodu biyopsi işlemini kolaylaştırmak için kullanılabilir [59].

2.8.2.4. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Malign lenf nodlarında gelişen neovaskülarizasyon nedeniyle kortekste tortiyoz ve aberran paternde yeni vasküler yapılar gelişir. Yang ve ark primer meme kanserli hastalarda aksiller metastatik lenf nodlarında gri skala ve color doppler US bulgularını prospektif olarak değerlendirdiği bir çalışmada malign lenf nodlarında periferal, benign lenf nodlarında daha çok santral ve perihiler kan akımı izlenmiş. Doppler USG gri skala ile birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığı %67 özgüllüğü %71 olarak saptanmış. Yine aynı çalışmada rezistif indeks , pulsatilite indeksi ve pik sistolik hız değerlerinin malign/benign ayrımına katkısı olmadığı bulunmuştur [60].

2.8.2.5. SONOELASTOGRAFİ

US ile eş zamanlı yapılabilen, dokuların komprese edilebilirliğine dayanan dinamik bir görüntüleme yöntemidir. Dokuların birbirinden , uygulanan strese (kompresyon) karşı verdiği farklı gerim cevabı ile ayırt edilmesi esasına dayanır. Elastogramda metastatik lenf nodu ve sağlıklı lenf nodu arasında medullada elastisite farklılığı saptanmazken, kortekste metastatik LN da elastisite indeksinde belirgin artış saptanır. Woljcinski ve ark bir çalışmasında

elastografinin tek başına duyarlılığı %60, özgüllüğü %79,6 iken, US ve elastografinin birlikte kullanımıyla duyarlılık %73,3, özgüllük %99,3 saptanmış [61].

2.8.2.6. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

Günümüzde yeni tanı meme kanserli hastalarda kontrastlı meme MRG, lezyonun morfolojisi, dinamik kontrastlanma paterni hakkında ilgi verdiği gibi, preoperatif değerlendirme, hastalığın yaygınlığı - multisentrisite ve karşı memenin değerlendirilmesi için neredeyse rutin kullanıma girmiştir. MRG incelemenin rutin kullanıma girmesiyle birlikte, preoperatif aksillanın değerlendirilmesinde MRG nin katkısını araştıran çalışmalara ilgi artmıştır [62].

Sonografik incelemeye göre kullanıcı bağımlılığının daha az olması, karşı taraf aksilla ile direk karşılaştırmanın yapılabilmesi MRG nin avantajlarıdır. MRG incelemede lenf nodlarının morfolojik değerlendirilmesi USG ile benzerdir. MRG'de, memede ki primer lezyona yönelik yapılan farmakokinetik ölçümler gibi lenf nodlarının da kontrastlanma kinetiğine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır ancak, benign lenf nodlarının da malign kontrastlanma kinetiği gösterebileceği (geç yıkanma) ve ayrımda yararı olmayacağı saptanmış. Mortellaro ve ark nın neoadjuvan KT almamış yenı tanı meme kanserli hastalarda aksiller evrelemeye MR ın katkısını araştırmış ve aksiller lenf nodu sayısı, boyutu, yağlı hilus gibi morfolojik özelliklerini, kontrastlanma kinetiğini incelemiş ve aksiller metastaz varlığını saptamaya çalışmışlardır. Ancak sadece yağlı hilus kaybının metastaz ile ilşkisini ortaya koyabilmiştir [63].

Baltzer ve ark, MRG de lenf nodlarının spesifik morfolojik bulgularını araştırmış ve metastatik lenf nodlarının irregüler marjin, kortikal nodülarite ve asimetrik kalınlık artışı, yağlı hilusun kaybı, perinodal ödem, periferik kontrastlanma varlığını ortaya koymuşlardır [9].

Krammer ve arkadaşlarının sağlıklı kadınlarda yaptığı bir çalışmada, aksiller lenf nodlarının dinamik MRG bulguları değerlendirilmiş ve ne kontrastlanma paterni ne de farmakokinetik eğri bulguları anlamlı çıkmamış. Benign olduğu bilinen lenf nodlarının %34 ünde tip 2, %66 sında tip 3 eğri elde edilmiştir. Her ne kadar meme lezyonlarında

farmakokinetik eğri tip 2-3 olduğunda malignite kuşkusu artıyor ise de, lenf nodları için bunu söylemek pek mümkün değildir [64].

Benzer şekilde Kvistad ve arkadaşlarının da çalışmasında aksiller lenf nodlarının metastatik tutumlunu değerlendirmede dinamik meme MR da yapılan kontrastlanma kinetiği nonspesifik sonuçlar vermiştir. Lenf nodu metastazı olsun olmasın kontrastlanma kinetiği tip 3 eğri çizmiştir [65].

2.8.2.7. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ (PET-CT)

F18 fluorodeoxyglucose pozitron emisyon tomografi (F-FDC-PET), normal dokuya göre primer malign yada metastatik dokuda artmış metabolik aktivitenin ölçümüne dayanan ve günümüzde onkolojik evrelemede sıklıkla kullanılan bir nükleer tıp tekniğidir. Anatomik ayrıntıyı sağlamak ve imaj kalitesini arttırmak için BT ile birlikte kullanılır. Metastatik aksiller lenf nodu, tipik olarak belirgin radyoaktif madde tutar. Günümüzde aksiller LN evrelemesinde PET in değerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır [28].

Yapılan çok merkezli prospektif bir çalışma, PET BT nin tek başına aksiller nodal metastazı göstermede %78-83 arası değerlerde pozitif prediktif değerinin olduğunu ancak %27 gibi oldukça düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle rutin aksiller nodal evrelemede etkin olmayacağını göstermiştir [66].

Ueda ve arkadaşları yaptığı daha güncel bir çalışmada, preoperatif PET BT nin preoperatif USG ye göre aksiller nodal metastazı saptamadaki yeterliliğini araştırmış ve PET-BT ve USG nin tanısal doğruluk değerlerini %79 ve %83 ile benzer olarak bulunmuştur. Ayrıca her iki inceleme birlikte kullanıldığında(USG + PET BT) aksilla pozitif olgularda, metastaz varlığını gösterme değeri %100 e ulaşmıştır (sadece PET BT %50, sadece USG %80). Ancak PET BT nin, yüksek maliyeti ve hastaya verdiği radyasyon değeri nedeniyle, yakın gelecekte kullanımının sınırlı olacağı düşünülüyor [67].

Yeni tanı meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu durumunun preoperatif değerlendirilmesindeki potansiyel avantajlar nedeniyle, halen gelişmiş görüntüleme

yöntemlerinin aksiller metastazı değerlendirmedeki kullanımına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

2.8.2.8. MRS (MR SPEKTROSKOPİ)

Kontrast madde gerektirmeyen bir MR tekniği olup, hedef doku içindeki metabolitlerin konsantrasyonunun ölçülmesine dayanan bir incelemedir.

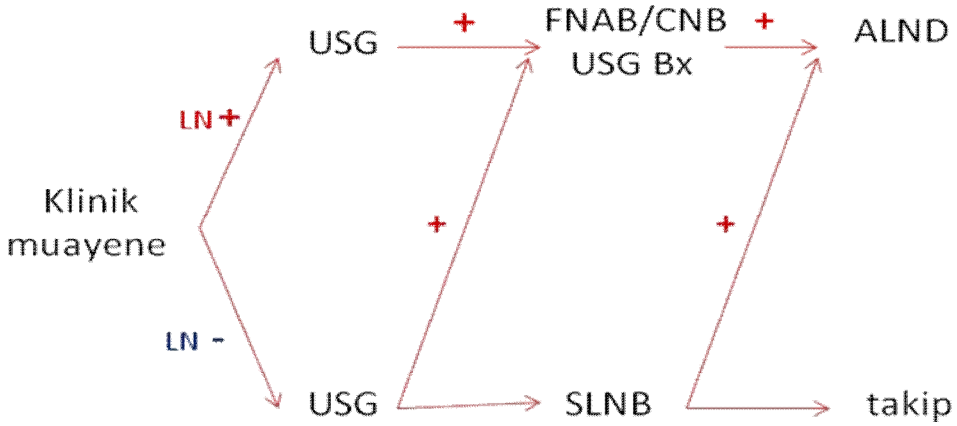
Seenu ve arkadaşlarının, lenf nodu metastazını değerlendirmede MRS'nin etkinliğini araştırdıkları in-vitro çalışmada, metastatik lenf nodlarında, artmış gliserofosfokolin, kolin, laktat, alanin ve üridindifosfoglukoz seviyelerini göstermişlerdir. Bu çalışmada gliserofosfokolin /treonin oranının, aksiller metastazı saptamada %88 doğruluğu olduğunu göstermişlerdir [68].

2.8.2.9. MR LENFANJIOGRAFİ

MR Lenfangiografi, lenfotropik demir oksit nanopartiküllerinin uptake (alım) farklılığına dayanan bir görüntüleme yöntemi olup, metastatik lenf nodlarının ayrımında %82den %100 e değişen duyarlılık ve %82den %100 e değişen özgüllük oranları ile preoperatif aksiller değerlendirmede düşük maliyetli bir görüntüleme olabilme potansiyeli taşır[69].

İntravenöz olarak ultrasmall superparamanyetik demir oksit (USPİO) enjeksiyonundan sonra ajan retiküloendotelyal (RES) hücrelerce tutulur ve lenfatik ağ ile lenf nodlarına taşınır. Normal lenf nodları bu maddeyi depolar ve susceptibilite etkisiyle sinyali düşer. Metastaik olanlarda ise USPİO tutulumu görülmez ve yüksek sinyalli kalırlar.

Nakai ve ark.nın bir çalışmasında, meme kanserli hastalarda USPİO öncesi ve sonrası MRG inceleme gerçekleştirilmiş, DAG (DWI) ve T2A – T2* görüntüler histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmıştır. USPİO ile birlikte yapılan konvansiyonel MRG ve DAG in sırası ile duyarlılığı %70, %83; özgüllüğü %98, %98 ve doğruluk oranı %93, %95 olarak saptanmıştır [70].



Şekil 11. NİCE (National Institute for Health and Clinical Excellence) guidline tanı algoritmine göre aksiller nodal durumu değerlendirmede izlenmesi gereken yol

Harnan ve ark yaptığı MR ve ileri MR tekniklerinin, erken evre yeni tanı meme kanserli hastalarda , aksiller metastazın saptanmasında tanısal doğruluğunun araştırıldığı bir metaanaliz çalışmasında; aksiller metastaz varlığı herhangi bir MR tekniği ile değerlendirilen, TNM sınıflamasına göre evre 1,2,3A olan, aksillası referans standart test (ALND, SLNB) ve MR bulguları ile karşılaştırılan çalışmalar dahil edilmiştir. Dahil edilen çalışmaların kalite standardı QUADAS ile değerlendirilmiş. Yüz otuz sekiz çalışma içinden 9'u dahil olma kriterlerini karşılamış . Üç çalışma intravenöz gadolinyum kullanılan konvansiyonel MRG, 5 çalışma intravenöz USPİO kullanılan MRG, 1 çalışma MR Spektroskopi olup, referans standart 8 çalışmada ALND, 1 inde ALND+/- SLNB dir. Çalışma sonucunda doğru pozitif negatif, ve yanlış pozitif negatif veriler, duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir.

Kontrastlı MRG için duyarlılık %88 , özgüllük %73;
USPİO kullanılan MRG için duyarlılık %98 , özgüllük %96;
MRS için duyarlılık %65 , özgüllük %100
SLNB için duyarlılık %93-95 , özgüllük %100 bulunmuştur.

Bu metaanaliz çalışmaya göre , USPİO en iyi duyarlılığa (%98) sahip yöntemdir ancak, SLNB ne göre özgüllüğü düşük kalmaktadır (%96). Diğer çalışmalarla kıyaslandığında , USPİO MR aksiller LN metastazını belirlemede yüksek tanısal doğruluk oranı ile umut vaad etmektedir [6, 71].

Meng ve arkadaşlarının yaptığı meme CA hastalarında aksiller nodal metastazı saptamada MRG ve PET in, SLNB ne göre maliyet etkinlik oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada,

USG için duyarlılık %52 , özgüllük %85

FNAB/CNB için duyarlılık %45 , özgüllük %99

SLNB için duyarlılık %93 , özgüllük %100

MRG için duyarlılık %90 , özgüllük %90

PET için duyarlılık %63 , özgüllük %94 bulunmuştur [46].

3. MANYETİK 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. Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku kontrastı en yüksek görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon içermemesi ve multiplanar kesitlerin elde olunabilmesi, yeni görüntüleme yöntemleri ile insan vücudunda anatomik yapıların yanısıra fizyolojik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de gösterilebilmesi günümüzde MRG'yi en önemli görüntüleme yöntemlerinden birisi yapmaktadır [72].

3.1. DİFÜZYON AĞIRLIKLI MRG

3.1.1. Temel Fizik Prensipler

Difüzyon, moleküllerin intrensek kinetik enerjileri sonucu gelişen randomize moleküler harekettir. Bu hareket dokunun ısısına bağlı olarak gerçekleşir ve su dolu bir bardağa damlatılan mürekkep damlasının oluşturdugu davranışa benzer şekilde; başlangıçtaki lokal yüksek konsantrasyonlu bölgeden, çevredeki düşük konsantrasyonlu bölgeye doğru gerçeklesir. Net difüzyon yönü suda çözünen moleküller için konsantrasyon gradienti yönünde; konsantrasyon gradienti bulunmayan su molekülleri için ise randomize olarak gerçeklesir. Manyetik rezonans görüntüleme suyun bu hareketini değerlendirebilmek için ideal görüntüleme yöntemidir çünkü difüzyonel hareketi etkilemeden hidrojen atomu nükleuslarının manyetizasyonu maniplue edilebilmektedir. Difüzyon etkilerinin MRG sinyali üzerinde oluşturduğu değişiklik ilk kez SE sekanslar aracılığı ile Hahn tarafından

tanımlanmıştır [73]. Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşir (serbest difüzyon) ancak biyolojik dokularda su moleküllerinin difüzyonu serbest değildir. Dokulardaki hücre içi ve hücreler arası yapılarca (örnegin: makromoleküller, membranlar, organeller, myelinize dokularda myelin liflerin şekilleri, sıklığı) sınırlandırılmıştır (kısıtlanmış difüzyon) [74].

Canlı dokularda hücre membranları arasında taşınan maddenin büyüklüğü difüzyon katsayısı ("diffusion coefficent") ile ifade edilir. Biyolojik sistemlerdeki difüzyonun sürekliliği, dokuların difüzyon değerlerini karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle biyolojik dokularda difüzyon için görünen ("apparent") difüzyon ve difüzyon katsayısı için de görünen difüzyon katsayısı (ADC: "apparent diffusion coefficent") terimi kullanılır. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağımlıdır [73].

Dokular içerisinde difüzyon iki sekilde gerçekleşir: izotropik difüzyon, moleküllerin hareketlerinin her yöne doğru olduğu difüzyon şeklidir. İzotropik difüzyon mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda örneğin homojen sıvılar içerisinde (basit kist gibi) gerçeklesir. Hücre içinde mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir. Bu difüzyona ise anizotropik difüzyon adı verilir (aksonlar çevresinde olduğu gibi) [73].

Günümüzde difüzyon görüntüleme lezyonların karakterizasyonunda, kistik ve ödematöz değisikliklerin ayrımında, tedaviye yanıtın belirlenmesi amacı ile tümör çalısmalarında, hiperakut dönemde inme tanısını koymada kullanılmaktadır. Beyaz cevherde myelinizasyonun belirlenmesi, dismyelinizan ve demyelinizan hastalıkların değerlendirilmesinde anizotropik difüzyon ve difüzyon tensor incelemenin yeri araştırılmaktadır



Sekil 12. izotropik ve anizotropik difüzyon

3.1.2. Randomize Hareket

Difüzyon fiziğinin temelini moleküllerin randomize hareketi oluşturur. Randomize termal hareket, su moleküllerinin sıvı ortamda birbirlerine çarpmaları sonucu oluşan defleksiyon ve rotasyon hareketleri ile her çarpan su molekülünün pozisyon degiştirmesi esasına dayanır. Bir konsantrasyon gradienti yönünde partikül hareketi ile oluşan difüzyonel hareket Fick's kuralı ile tanımlanmıştır. Bu kurala göre suyun difüzyonel hareketi kısa mesafelerde daha etkin olup, MRG ile ölçülebilir sinyal değişikliğine yol açmaktadır.

3.1.3. Difüzyon MRG'nin Elde Edilmesi

Difüzyon hareketlerini MRG'de görüntüleyebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradiyentler gereklidir. Güçlü manyetik gradientleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirerek "su difüzyonu" baskın kontrast mekanizması haline getirilir ve bu da direkt olarak görüntülenir. Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejkal ve Taner tarafından tanımlanmıstır. Bu araştırmacılar T2 ağırlıklı SE sekansına ek olarak eşit ve zıt yönde iki gradiyent pulsu kullanılmıştır. Moleküller 180º RF pulsuna simetrik yerleştirilmiş bir çift gradien pulsu ile manyetize edilirler. Su molekülleri manyetik alan gradiyenti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluştururlar. Bu faz kayması, SE sinyalinin yoğunluğu ile direkt olarak ilişkilidir. Bu fenomen temelde faz kontrast MRG anjiyografi tekniğiyle analogtur. Fakat difüzyon ağırlıklı görüntülemede faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşur. Kantitatif olarak, sinyal yoğunluğunun birim hacim (voksel) başına düşen miktarı şu formülle hesaplanabilir [73-76]

$$SI = SI_o \times exp^{(-b \times D)} \quad SI/SI_o = exp^{-bD}$$

Baska bir sekilde ifade etmek gerekirse; ***sinyal düşüşü*** $= e^{-bD}$

SI $_o$: T2 agırlıklı görüntüdeki veya b=0 iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi

SI: İzotropik difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

D: Difüzyon katsayısı

Buradaki formülde D ile ifade edilen difüzyon katsayısı yerine canlı dokularda ADC değerinin kullanıldığı hatırlanacak olursa eşitlik şu hale gelir:

$$SI = SI_o \times \exp^{(-bxADC)}$$

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde kontrast sinyal yoğunluğunun düşmesiyle oluşmaktadır. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradiyent siddeti "b" değeri ile ifade edilir. "b" değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. Pratik olarak DAG'de difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtıgı için hiperintens olarak görülecektir. "b" değeri gradiyentin gücü ve süresini yansıtan saniye/mm^2 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 arttırılmalıdır. Klinik uygulamada genel olarak düşük (b=0 sn/mm^2) ve maksimum (b=800–1200, genellikle 1000 sn/mm^2) 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. Bir başka şekilde ifade edilirse; yüksek "b" değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısal yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır. "b" değeri şu formülle ifade edilir [73-79]

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

b: difüzyon duyarlılık faktörü

γ : gyromanyetik sabit

G: gradientin magnitüdü

δ : gradientin süresi

Δ : iki gradient pulsu arasındaki süre

Difüzyon katsayısının ölçülebilmesi veya doğru olarak isimlendirilirse dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı "b" değeri olmalıdır. Her bir "b" değeri ile bu "b" değerine karsılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir**.** ADC ölçümlerinin doğruluğu "b" değerinin hem büyüklügü hem de sayısı ile ilgilidir. İki farklı "b" değeri için ADC değeri şu şekilde formülüze edilebilir [73-79].

$$ADC = \ln (SI_2 / SI_1) / (b_1 - b_2)$$

Difüzyon gradiyentine dik olarak uzanan fibrilli yapılarda (beyaz cevher gibi) normal difüzyonel hareket kısıtlanmış olarak gözükmektedir ve difüzyon kısıtlanması yapan patolojileri taklit edebilmektedir. Bu nedenle üç ya da daha fazla eksendeki anizotropik difüzyon bilgisinin ortalaması "trace" ağırlıklı görüntüleme olarak şekillendirilir ve anizotropik etkiden göreceli olarak bağımsızdır [72, 80]. Öte yandan ADC haritası doku difüzyonundaki göreceli farka dayanmaktadır ve ADC değerinin ölçümüne olanak tanımaktadır. ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG'dekinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon DAG'de yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG'de düşük ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemedeki sinyal yoğunluğu sadece doku içindeki suyun difüzyonuna değil T2 relaksasyon zamanına da bağlıdır. Bu olaya T2 parlama etkisi ("T2 shine-through") denilmektedir. Yani T2'de hiperintens olan lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görülür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. T2 parlama etkisinden kurtulmanın en kolay ve güvenilir yolu ADC haritasının değerlendirilmesidir. ADC haritası T2 etkisinden arındırılmıştır, difüzyon kısıtlanması ile T2 parlama etkisini ayırt etmektedir. Bu etki daha yüksek "b" değeri kullanılarak yani görüntünün difüzyon ağırlığı arttırılarak azaltılabilir. Uzun TE değeri kullanıldığında gradiyent kullanım süresi uzar ve T2 etkisi belirginleşir. T2 etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır. Bu da gradiyent gücü artırılarak sağlanabilir. Yine eksponansiyel imajlar da bu artefakttan kurtulmanın bir başka yoludur. Eksponansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların "b=0" olan T2 imajlara bölünmesi ile elde edilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, 1,5 Tesla ve daha fazla magnet gücünde "ekoplanar" görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Difüzyon MRG SE, STE, SSFP gibi puls sekansları ile uygulanabilirse de günümüzde en yaygın olarak Single shot EPI sekansı kullanılmaktadır. Güçlü gradiyentler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmaktadır. Ekoplanar görüntülemede, hızlı açılıp kapanan gradiyentlerin neden olduğu spatial distorsiyon ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefarktı görülmektedir. Tüm hareket artefarktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghosting) artefarktları oluşturur. Nedeni faz kodlama basamakları

arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefakttan kurtulmanın yolu faz kodlamanın rekonstrüksiyonudur. Navigator ekolar da hareket artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilir. Ancak bu teknikte difüzyon gradientleri faz kodlama yönünde uygulanırsa daha etkili bir yarar sağlanır [73-79].

3.1.4. Difüzyon MRG' nin Klinik Kullanım Alanları

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme'nin klinikte en önemli ve yaygın kullanım alanı akut serebral iskeminin hiperakut dönemde tanısıdır [81]. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içinde tüm MRG sekansları ve inceleme yöntemleri normal iken ADC değerlerinde belirgin düşme olduğu ve serebral iskeminin baslaması ile en erken 45. dakikada difüzyonel değişikliklerin başladığı gösterilmiştir [82]. Difüzyon ağırlıklı görüntülerle akut stroke semptomlarının başlamasından sonraki ilk 6 saat içinde %88–100 duyarlılık, %86–100 özgüllük oranları ile infarkt alanının saptanabildiği bildirilmiştir [83]. Serebral kan akımı 100 gr. beyin dokusu için dakikada 15–20 ml'nin altına düştüğünde hücre membranındaki Na+K+ ATPaz pompası durur. Hücre içine Na+ ve su geçişi olur ve sitotoksik ödem gelişir. İntrasellüler su molekülünün difüzyonu hücre membranı tarafından kısıtlanmış olur. Kısıtlanmış difüzyon ADC değerlerinde azalmaya ve difüzyon görüntülerde sinyal artışına neden olur. Böylece akut infarkt DAG'de hiperintens görülür. Birinci haftanın sonunda bu parlaklaşma azalmaya başlar ve 7–14 gün sonra ADC değerleri normale dönmeye başlar. Bu durum 'psödonormalizasyon' olarak adlandırılır. Ondördüncü günden sonra geç subakut-kronik fazda infarkt alanında ansefalomalazi ve gliozis geliştikçe difüzyon görüntülerde hipointens ADC haritada hiperintens sinyal özelliği kazanır [83]. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin diğer bir yararlılığı sitotoksik ödem ile vazojenik ödemi birbirinden ayırt edebilmesidir. Bu sayede akut-subakut infarkt ayrımı yapılabilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme perfüzyon görüntüleme ile beraber kullanılırsa henüz hücre ölümü gerçekleşmemiş ama risk altında olan dokuları (penumbra) belirlemek mümkün olur [72, 80].

Konvansiyonel MRG incelemelerinde, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar kullanılarak, insan gözünün optik dansitesi dahilinde grinin değişik tonları yorumlanarak pediatrik dönemde myelin matürasyon takibi yapılmaktadır. Klasik olarak bilindiği gibi ilk 6 ayda myelinizasyonun değerlendirilmesinde T1 ağırlıklı kesitler yararlı iken sonraki 6 ayda T2 ağırlıklı görüntüler ile myelin matürasyonu değerlendirilir. 1990'ların sonlarında beyin

matürasyonun değerlendirilmesinde DAG'nin değerli bilgiler verdiğini bildiren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır [74, 77, 82]. Bu çalışmalarda beyin matürasyonunun değerlendirilmesinde DAG ile daha hassas ve objektif veriler sağlandığı bildirilmektedir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin özellikle konvansiyonel MRG sekansları ile ayırt edilmesi mümkün olmayan nekrotik tümör-beyin absesinin ayrıcı tanısında yararlıdır. Nekrotik bir tümör artmış difüzyon sinyali ve ADC değerleri verirken abse kısıtlı difüzyon sinyali ve düşük ADC değerleri ile tanınır [84]. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, Creutzfeld-Jacob hastalığı ve Herpes ensefalitinde DAG, konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntülerden daha duyarlıdır [85]. Bakteriyel menenjitin komplikasyonu olarak subdural efüzyon ya da ampiyem görülebilmektedir. Bu koleksiyonları konvansiyonel MRG inceleme ile ayırt etmek çok zordur. Oysa ki ampiyem difüzyon kısıtlanmasına sekonder DAG'de hiperintens, steril efüzyon ise BOS'a benzer hipointens izlenmektedir. Böylelikle DAG, menenjitle oluşan ekstra-aksiyal kolleksiyona konservatif tedavi ya da drenaj cerrahisi yapılmasına karar vermede rol oynamaktadır [86]. Ayrıca konvansiyonel MRG ile çoğu zaman epidermoid tümör ve araknoid kist ayırt edilemez. Epidermoid tümör DAG'de beyin parankimi ve BOS'a göre belirgin hiperintensite göstermektedir. Tam tersi araknoid kist ise, yüksek ADC değeri nedeni ile BOS'a benzer sinyalde izlenmektedir. Aynı zamanda epidermoid tümör operasyonu sonrası rezidü tümör BOS içerikli rezeksiyon kavitesinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir [72].

Yeni teknik gelişmeler sayesinde, son zamanlarda yapılan çalışmalarda DAG'nin beyin tümörlerinin sellüleritesini göstermede ve gliomları evrelemede yararlı bilgiler sağladığı bildirilmistir. Histopatolojik çalışmalar ile malign tümörlerin benign tümörler ile karşılaştırıldığında daha yüksek sellüleriteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu sellüler dansite faklılığı DAG'ye yansımaktadır. Deneme çalısmaları tüm vücut DAG ile kanser taraması da yapılabildiğini bildirmektedir [87].

Son yıllarda lenf noduna yönelik DAG-MR incelemelerinde hızlı bir artış olmuştur. Yapılan çalışmalarda yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilmiştir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. OLGU SEÇİMİ

Ocak 2012 – Ocak 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Radyoloji ünitesinde, difüzyon ağırlıklı sekansların da bulunduğu, rutin meme MR incelemesi yapılan hastaların görüntüleri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve T1A sekanslarda kısa aksı 5 mm ve üzeri aksiller lenf nodu saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan MRG, MG ve USG tetkikleri sonucu BIRADS 4-5-6 olarak raporlanan ve cerrahi servisine gönderilen hastalar çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu olarak da, BIRADS 1-2 olarak raporlanan ve en az 6 ay sonraki kontrol tetkikinde yine BIRADS 1-2 olarak değerlendirilen olgular seçilmiştir.

Bu hastalar içinden MRG öncesi kemoterapi ve radyoterapi (KT-RT) alan, lenf nodu örneklemesi yapılan, bilinen başka bir sistemik hastalığı olan, MRG incelemesinde artefakt nedeniyle lenf nodu değerlendirilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca MRG sonucu BIRADS 4-5-6 olarak raporlanan ve operasyon amaçlı genel cerrahi servisine yönlendirilen hastaların yapılan ALND ve SLNB materyali, cerrah-radyolog-patolog işbirliği ile değerlendirilmiş ve 1 mm nin üzerinde boyut farkı saptanan lenf nodunun , ilgili lenf nodu olmadığı varsayılarak bu hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Yine patoloji sonucunda mikrometastaz saptanan lenf nodları (pNmi: 0,2 mm nin üzerinde gösterilebilen tümör hücre adası yok. Tek yada 200'ün altında saptanan tümör hücresi)' da difüzyon duyarlığılının düşük olması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır.

Dışlama ölçütlerine göre; 3 hasta sistemik lenfoproliferatif hastalık bulunması, 2 hasta MR öncesi lenf nodu biyopsisi yapılmış olması, 1 hasta KT almış olması, 2 hasta ADC haritasında artefakt bulunması, 1 hasta aksiller lenf nodarının DAG de FOV dışında kalmış olması, 1 hasta lenf nodunda histopatolojik olarak mikrometastaz saptanması ve 3 hasta histopatolojik LN boyutu ile MRG' de ölçülen LN boyutları arasında uyumsuzluk olması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Doksan iki hasta içinden, çalışmaya dahil olma ölçütlerini taşıyan 79 hasta seçilmiş, 13 hasta çalışmadan dışlanmıştır.

Yetmiş dokuz kadın hastanın 46'sı meme kanserli olgulardan, 33'ü BIRADS 1-2 olarak izlenen kontrol grubundan oluşmaktadır. Meme kanserli hastaların Meme MR incelemesi ile histopatolojik tanının elde edildiği operasyon arası geçen süre ortamala 21 gündür (en erken 4 gün, en geç 34 gün içinde). 26 meme kanserli hastanın palpabl lenfadenopati saptanması nedeniyle tanı anında klinik evresi lokal ileri evre meme kanseri olarak belirlenmiş, histopatolojik tanı meme lezyonundan alınan tru-cut biyopsi ile koyulmuş ve lenf nodu metastazı pozitif kabul edilmiştir. Klinik olarak lenf nodu metastazı negatif olan 20 hastanın , 1'ine lenf nodundan eksizyonel biyopsi, 10'una sadece SLNB, 9'una SLNB sonrası ALND yapılmıştır. Histopatolojik sonuçlara hastane kayıt sistemimizden (PROBEL-ORACLE) ulaşılmıştır. On bir hastada lenf nodu metastazı saptanırken, 9 hastada metastaz izlenmemiştir. Kontrol grubu olarak alınan 33 hastanın lenf nodları non metastatik kabul edilmiştir. Böylece toplam 37 metastaz pozitif lenf nodu, 42 metastaz negatif-benign- lenf nodu değerlendirilmiştir.

Bu çalısma öncesinde anabilim dalı akademik kurulundan ve fakülte etik kurulundan gerekli izin alınmıstır (Ek I). Hastalara hastane kayıt sisteminden telefon ile ulaşılarak, verilerinden yararlanmak üzere katılım onayları alınmıştır. Her hasta MRG öncesinde bilgilendirilmiş, MR tetkiki için kontrendikasyon oluşturan kardiyak pacemaker, MRG uyumluluğu bulunmayan cerrahi klips materyali ve protez açısından taranmıştır. MR tetkikinin hasta grubumuza yönelik bilinen zararlı etkisi bulunmamaktadır. Ancak her koşul için kliniğimizde nöbetçi radyolog hekim ve fakültemizde acil ve yoğun bakım konusunda deneyimli doktor ve sağlık personeli acil koşullar için 24 saat hizmet vermektedir.

4.2. MEME MR İNCELEMESİ

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup tüm hastaların rutin meme MR incelemesi içinde T1 A ve DA sekanslar bulunmaktadır. Meme MR incelemeleri, bölümümüzde bulunan 1,5 Tesla MR cihazı (Gyroscan Achieva Philips, ACS-NT) ile gerçekleştirilmiştir. Rutin meme MR incelemede konvansiyonel sekanslar olarak TSE T1 ve T2 agırlıklı yağ baskılamalı aksiyal, gradient eko T1 ağırlıklı aksiyal, kontrastlı gradient eko T1 ağırlıklı dinamik ve geç fazlı aksiyal sekanslar, pron pozisyonda standart meme koili kullanılarak 40 cm görüntüleme alanı (=FOV) ile elde edilmiştir.

Kontrast öncesi TSE T1 SPIR agırlıklı görüntüler için TR:515 msn, TE: 8 msn, matriks: 512x512, kesit kalınlığı 3 mm ve kesit aralıgı 0,3 mm olan imajlar elde edilmiştir

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüler, aksiyal planda, kontrast madde enjeksiyonundan önce olgulara nefes tutma komutu verilerek, single-shot ekoplanar spin eko sekans ile aşağıdaki parametreler kullanılarak elde edilmiştir: TR/TE: 5250/90 msn; matriks: 128x128; görüntüleme alanı (=FOV): 35 cm; kesit kalınlıgı: 3 mm; kesitler arası gap: 1,5 mm. Her iki meme yaklaşık 200 kesitte incelenmiştir. Her bir kesit için b=100 b=500 ve b=1000 s/mm² olan üç farklı b değeri kullanılmıştır. Difüzyon gradientleri birbirine dik olarak 3 ayrı yönde (x,y,z) uygulanmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler yaklaşık 5 dk.'da elde olunmuştur. Elde edilen her kesite ait 5 görüntüden oluşan difüzyon grubu sırasıyla b=0, x, y, z yönlerinde anizotropik ve izotropik (= trace) difüzyon kesitlerinden oluşmaktadır. MR cihazının konsolunda, özel bir program aracılıgı ile ADC degerleri otomatik olarak ölçülerek ADC harita görüntüler hazırlanmış ve bölümümüzde bulunan dijital arsivleme sistemine (=PACS = picture archiving and communication system) tüm görüntüler gönderilmiştir. Çalışmamıza T1 A ve DA sekanslar kullanılmış olup diğer seriler dahil edilmemiştir.

ADC ölçümleri, alanı 0,2 cm² olan standart ölçüm alanı (ROI) kullanılarak yapılmıştır. ADC ölçümü sırasında lenf nodlarının nekrotik ve kistik komponentleri ölçümleme alanı dısında bırakılmıştır. ADC değerleri büyük lenf nodlarında daha çok korteks düzeyinden olmak üzere üçer kez ölçülmüş ve aritmetik ortalaması alınmıştır. ADC degeri, ROI içinde standart deviasyonu ile beraber ölçülmüştür.

Görüntü analizleri 4 ve 5 yıllık deneyime sahip aynı kurumda çalışan iki radyolog tarafından yapılmıştır. Hasta seçimi sonrasında iş istasyonuna geçen her iki gözlemci patoloji sonuçlarına kör olarak T1 ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleri değerlendirmiştir. Öncelikle DAG'da (b=1000 s/mm²), yüksek sinyalli alanlar tespit edilmiş bu alanların T1 A görüntülerde aksiller lenf noduna ait olup olmadığı araştırılmıştır. Her hastanın bir lenf nodu değerlendirilmiştir. T1A sekansta aksiller lenf nodu lokalizasyonu ve boyutu tespit edilip, komşuluğundaki anatomik yapılarla, özellikle aksiller vasküler yapılarla ilişkisi anlaşılmıştır. Dahil olma kriterlerini karşılayan ilgili lenf nodunun, ADC haritasında 0,2 cm²'lik bir ROI (region of interest) ile 3 ölçüm yapılarak ortalaması alınmış ve kaydedilmiştir. Sonrasında

elde edilen ölçümler, lenf nodunun patoloji sonucu ile karşılaştırılmıştır. Altın standart olarak histopatolojik sonuçlar kabul edilmiştir. Bulgular klinik ve histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Klinik olarak lokal ileri evre meme kanseri olan, klinik olarak palpabl lenfadenopatisi bulunan ve sistemik KT'ye yönlendirilen hastaların lenf nodu metastazi pozitif kabul edilmiştir. Bu hastaların lenf nodu boyutları, sistemik KT sonrası kontrol MRG incelemesinde boyutsal regresyon göstermiş olup, metastazı desteklemiştir.

4.3. İSTATİSTİK

Çalışmada SPSS 15.0 programı kullanılmıştır.

Lenf nodlarının ortalama ADC değerleri histopatolojik sonuçlar ile Bağımsız T testi kullanılarak karşılaştırılmış, "p" degerinin <0,001 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Verilerde varyansların homojenliği Levene's testi ile normal dağılımın uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ile değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur.

Malign ve benign lenf nodlarının boyut ortalaması Bağımsız T Testi ile değerlendirilmiştir.

Palpabl lenfadenopati bulunması nedeniyle lenf nodu metastazı pozitif kabul edilen ve sistemik KT'ye yönlendirilen hastalardan 18'inin KT sonrası 3'üncü ay kontrol MR incelemesinde lenf nodu boyutlarında istatiksel olarak anlamlı gerileme olup olmadığı Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile değerlendirilmiştir.

İki gözlemci arasındaki uyum Korelasyon Testi ve Bağımlı grupta T Testi (Paired Samples) ile değerlendirilmiştir.

Malign- benign lenf nodlarının ayrımında sınır ADC değeri ROC (Receiver Operating Characteric Curve) analizli ile belirlenmiştir.

Metastaz saptanan 37 lenf nodunda, histolojik tipe göre ADC ölçümlerinde anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis Testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Metastaz saptanan 37 lenf nodunun ADC değerleri ile primer tümörün histolojik derecesi arasında korelasyonun olup olmadığı yine Kruskal Wallis Testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Lenf nodlarının (malign-benign) boyut ortalamaları ile ölçülen ADC değerleri arasında korelasyonun olup olmadığı Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 79 hastanın 46'sı (%58.2) meme kanserli olgulardan, 33'ü (%41.7) BIRADS 1-2 olarak izlenen kontrol grubundan oluşmaktadır. Olguların yaşları 29 ile 76 arasında değişmekte olup, ortalama hasta yaşı 47.8 (±10.7) olarak saptanmıştır. Meme kanserli hastaların ortalama yaşı 47, kontrol grubunun ortalama yaşı 48 bulunmuş olup anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya katılan grubun tamamı kadın hastalardan oluşmaktadır.

MRG incelemede T1A sekanslarda ölçülen lenf nodlarının üç eksende boyutları ölçülüp aritmetik ortalaması alınmıştır. Buna göre saptanan en küçük lenf nodunun boyut ortalaması 8 mm en büyük lenf nodunun ise 39 mm olup, tüm lenf nodlarının ortalama boyutu 15.9 (±7.0) mm saptanmıştır.

Benign (nonmetastatik) lenf nodlarının boyut ortalaması 13.3(±2.5) mm iken, malign (metastatik) lenf nodlarının boyut ortalaması 17.8(±8.5) mm olarak bulunmuştur. Malign ve benign lenf nodlarının boyut ortalaması Bağımsız T Testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Bu lenf nodu boyutu ile metastaz arasında pozitif korelasyon olduğu anlamına gelmektedir.

Kırk altı meme kanserli hastanın MR incelemelerinin DA sekansları, 9 hastada sagital planda, 37 hastada aksiyel planda elde olunmuştur. Üç hastanın aksiyel planda elde olunan b=1000 s/mm² değerli DAG'sünün PACS'da bulunmaması nedeniyle ortalama ADC hesaplamasına bu üç hasta katılamamıştır. Kontrol grubunu oluşturan 33 hastada ise DA sekansların tamamı aksiyel planda elde olunmuştur.

46 meme kanserli hastanın histolojik tanıları; 11 hastada invaziv duktal, 17 hastada invaziv lobuler, 12 hastada invaziv duktal + invaziv lobuler komponenti bulunan miks tip, 2 hastada invaziv mikropapiller + invaziv duktal komponenti bulunan miks tip, 2 hastada invaziv duktal + lobuler + mikropapiller komponenti bulunan miks tip ve 1 hastada müsinöz kanser olarak saptanmıştır. 1 hastanın histopatolojik sonucu ise invaziv meme karsinomu olarak raporlanmıştır. Meme kanserlerinin histolojik alt tipleri ve yüzdeleri tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışmada bulunan meme kanserlerinin histolojik alt tipleri

Tanı	Sayı	Yüzde
İnvaziv duktal karsinom	11	24
İnvaziv lobuler karsinom	17	37
İDC+İLC	12	26
İnv.mikropapiller+İDC	2	4
İnv.mikropapiller+İDC+İLC	2	4
Müsinöz kanser	1	2
İnv.meme kasinomu	1	2

26 meme kanserli hastanın (%32.9) tanı anında klinik evresi lokal ileri evre meme kanseri olarak belirlenmiş olup meme lezyonundan alınan tru-cut biyopsi ile meme kanseri histopatolojik olarak tanımlanmış ve klinik olarak palpabl lenfadenopatisi bulunması nedeniyle lenf nodu metastazı pozitif kabul edilmiştir. Bu hastalar sistemik KT'ye yönlendirilmiş ve 18 inin KT sonrası 3. ay kontrol MR incelemesinde lenf nodu boyutlarında istatiksel olarak anlamlı gerileme olup olmadığı Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile değerlendirilmiş ve anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). KT öncesi ortalama LN boyutu 19,78 mm'den 11,37 mm'ye gerilemiştir. Bu metastatik lenf nolarının tedaviye yanıtını göstermektedir. (8 hastanın 3 ay sonra kontrol MR incelemesi yapılmamıştır).

Klinik olarak lenf nodu metastazı negatif olan 20 hastanın (%25.3), 1'ine lenf nodundan eksizyonel biyopsi, 10'una sadece SLNB, 9'una SLNB sonrası ALND yapılmıştır. Histopatolojik olarak 11 hastada (%13.9) lenf nodunda metastaz saptanırken, 9 hastada (%11.3) metastaz izlenmemiştir. Kontrol grubu olarak alınan 33 hastanın (%41.7) lenf nodları da nonmetastatik kabul edilmiştir. Böylece toplam 37(%46,8) metastaz pozitif lenf nodu, 42(%53,2) metastaz negatif-benign- lenf nodu değerlendirilmiştir.

Birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından, histopatolojik sonuçlara kör olarak ADC ölçümleri yapılmıştır. MR incelemede T1A sekansta lokalizasyonu ve boyutları belirlenen lenf nodundan, b=100, 500 ve 1000 s/mm² değerleri ile yapılan ADC haritalarında manuel çizilen 0,2 cm²'lik ROİ kullanarak 3 ayrı lokalizasyondan ölçümler yapılıp ortalaması

alınmıştır. İki gözlemci arasındaki uyum Korelasyon Testi ve Bağımlı grupta T Testi (Paired Samples) ile değerlendirilmiş ve $p<0.001$ ile uyumlu bulunmuştur.

Her üç b değeri ile elde olunan DAG'lerde, ortalama ADC değerine göre, malign - benign lenf nodu ayrımı sağlanabilmiş olup, yapılan Bağımsız T Testine göre en anlamlı istatistiksel fark, b=1000 s/mm² değeri ile elde olunmuştur ($p<0.001$) Ancak b=100 ve 500 s/mm² ile elde olunan DAG'de yapılan ölçümlerde de anlamlı istatistiksel fark saptanmış olup sırası ile $p= 0.05$ ve $p=0.002$ olarak bulunmuştur.

Metastatik lenf nodlarında en düşük ADC değeri $0.769x10^{-3}mm^2/sn$, en yüksek ADC değeri $1.568x10^{-3}mm^2/sn$, non-metastatik(benign) lenf nodlarında en düşük ADC değeri $1.319x10^{-3}mm^2/sn$, en yüksek ADC değeri $2.007x10^{-3}mm^2/sn$ olarak ölçülmüştür. Ortalama ADC değerleri ise malign lenf nodlarında 1.140 ± 0.219 $x10^{-3}mm^2/sn$, benign lenf nodlarında 1.520 ± 0.132 $x10^{-3}mm^2/sn$ olarak saptanmıştır. Yani malign lenf nodlarının ADC değeri, benign olanlara göre daha düşük çıkmıştır. Ayrıca her iki gözlemcinin ADC değerleri arasında da ortalamanın üstünde uyum saptanmıştır (kappa değeri 0.66). Benign ve malign lenf nodlarının ortalama boyut ve ADC ölçüm değerleri tablo 3'te sunulmuştur.

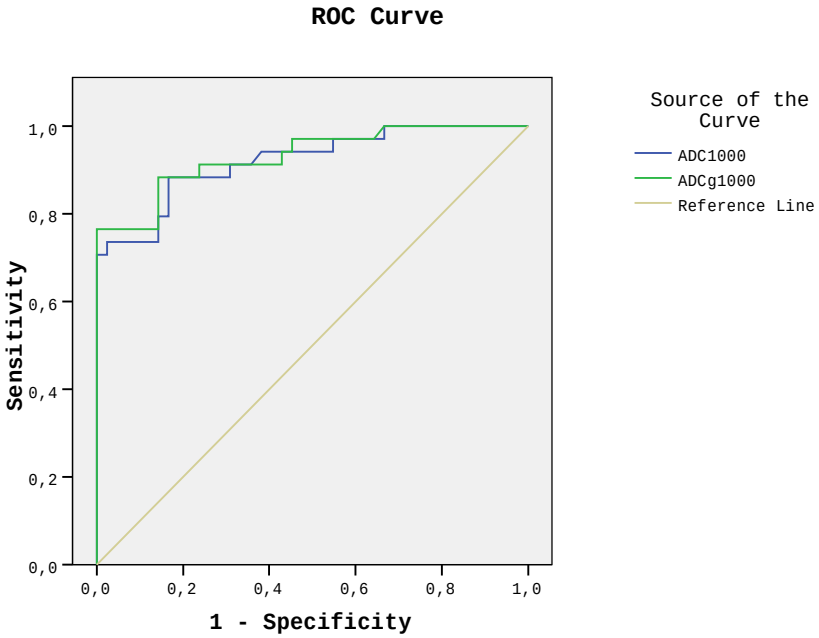
Tablo 3 : **Benign ve malign lenf nodlarının ortalama boyut ve ADC ölçüm değerleri**

	ORTALAMA BOYUT mm	**ORTALAMA ADC (1.*)** $x10^{-3}$ mm^2/sn	**ORTALAMA ADC (2.*)** $x10^{-3}$ mm^2/sn	**SD ADC**	**Ortanca ADC**	**Min-max ADC**
Benign	13.3±2.5	1520.55±	1519.74±131	132.464	1501.50	1319-2006
Malign	17.8±8.5	1140.59±	1121.35±219	219.370	1099,00	770-1568

Malign- benign lenf nodlarının ayrımında sınır ADC değeri ROC (Receiver Operating Characteric Curve) analizli ile belirlenmiştir. Sınır ADC değeri $1.433x10^{-3}mm^2/sn$ alındığında, 34 metastatik lenf nodunun 30'u (%88 duyarlılık) ve 42 benign lenf nodunun 33'ü (%78 özgüllük) saptanabilmiştir. Pozitif prediktif değer %77, negatif prediktif değer

%89, doğruluk %82 olarak tespit edilmiştir. İkinci gözlemci için 1.419x10^{-3} mm²/sn eşik değeri seçildiğinde ise duyarlılık ve özgüllük değerleri yine %88--%78 olarak hesaplanmıştır. Eğri altında kalan alan, yani doğruluk indeksi, 1. gözlemci için 0.92; 2. gözlemci için ise 0.93 olarak bulunmuştur. Lenf nodu patolojilerinin ADC değerlerine göre ROC analizi ve eğri altı alan tablo 4-5 'te sunulmuştur. Sınır difüzyon ADC değeri 1.433x10^{-3}mm²/sn alındığında lenf nodu patolojilerinin dağılımı tablo 6 da sunulmuştur.

Tablo 4: Lenf Nodu Patolojilerinin ADC Değerine göre ROC Analizi



Diagonal segments are produced by ties.

Tablo 5: ROC eğrisinde 'eğri altında kalan alan'

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound
ADC1000	,921	,031	,000	,859	,982
ADCg1000	,931	,029	,000	,874	,988

Tablo 6 : Sınır Difüzyon ADC Değeri 1.433x10^{-3}mm²/sn alındığında Lenf Nodu Patolojilerinin Dağılımı

	Lenf Nodu Patolojisi		Toplam
	Metastaz	Benign	
ADC b1000 $\leq$1.433 x10^{-3}	30	9	39
ADC b1000 > 1.433 x10^{-3}	4	33	37
Toplam	34	42	76

Metastaz saptanan 37 lenf nodunda (% 46.8) , histolojik tipe göre ADC ölçümlerinde anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis Testi kullanılarak değerlendirilmiş olup anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.76). Histolojik tipe göre lenf nodlarının ortalama ADC değerleri tablo 7' de sunulmuştur.

Tablo 7 : Histolojik tipe göre lenf nodlarının ortalama ADC değerleri

Histolojik tip	İnvaziv duktal	İnvaziv lobuler	Miks tip
ADC değeri (x 10^{-3} mm²/sn)	1.182±226	1.207±216	1.254±300

Metastaz saptanan 37 lenf nodunun (% 46.8) ADC değerleri ile primer tümörün histolojik derecesi arasında korelasyonun olup olmadığı yine Kruskal Wallis Testi kullanılarak değerlendirilmiş olup anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.55). Histolojik dereceye göre lenf nodlarının ortalama ADC değerleri tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8 : Histolojik dereceye göre lenf nodlarının ortalama ADC değerleri

Histolojik derece	1.derece	2. derece	3.derece
ADC değeri (x 10^{-3} mm^2/sn)	1.329±340	1.179±266	1.242±230

Son olarak tüm lenf nodlarının (malign-benign) boyut ortalamaları ile ölçülen ADC değerleri arasında korelasyonun olup olmadığı, Pearson Korelasyon Testi ile değerlendirilmiş ve b=1000 s/mm^2 değerli ADC ölçümleri ile negatif yönde korelasyonun olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Bu lenf nodu boyutu arttıkça ADC değerlerinde azalmanın buna eşlik ettiği anlamına gelmektedir.

6. TARTIŞMA

Meme kanseri, kadın popülasyonun en yaygın ve en sık ölümle sonuçlanan kanserlerinden biridir [1]. 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 [2-5].

Non invaziv tanı yöntemlerinden USG, BT, MG ve konvansiyonel MRG gibi yöntemlerle lenf nodu metastazı genel olarak boyut ve morfolojik özellikler esas alınarak belirlenmektedir. Ancak bu ölçütlerin malign-benign lenf nodu ayrımında bazı sınırlılıkları vardır ve yeterli değillerdir. Yapılan literatür çalışmaları, lenf nodu boyut artışının yüksek olasılıkla metastaz varlığını işaret ettiğini ancak sadece boyut kriteri ile lenf nodunun metastatik olduğunu söylemenin hatalı olduğunu göstermektedir. Obwegeser ve arkadaşları meme kanserli hastalarda 1249 aksiller lenf nodunu incelemiş, 5-20 mm boyutlarında ölçülen lenf nodlarının %20, 20 mm'nin üzerindeki lenf nodlarının %40 malign olasılığının bulunduğunu saptamıştır. %10 kadar metastatik lenf nodunun ise kısa aksının 5 mm altında

olduğunu ve bu nedenle sadece boyut ölçütünün yeterli olmayacağını savunmuştur. Feu ve arkadaşları da lenf nodlarında 10 mm ve üzeri boyut artışının morfolojik değişikliklerle birlikte değerlendirildiğinde daha çok maligniteyi işaret ettiği savunmuşlardır [56, 58] Biz çalışmamızda benign lenf nodlarının boyut ortalamasını 13,3(±2.5) mm, malign lenf nodlarının boyut ortalamasını ise 17.8(±8.5) mm olarak bulduk. Malign ve benign lenf nodlarının boyut ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p<0,001$). Bu lenf nodu boyutu ile metastaz arasında pozitif korelasyon olduğu anlamına gelmektedir.

SPECT ve PET –BT ise fonksiyonel bilgi veren diğer önemli modalitelerdir. Ancak bu modalitelerin zor ulaşılabilir ve pahalı olması, düşük uzaysal çözünürlüğünün olması ve radyasyona maruz kalınması gibi dezavantajları vardır [8-10].

İnvaziv tanı yöntemlerinden olan ve günümüzde sıklıkla kullanılan bir modalite haline gelen SLNB'nin ve altın standart tanı yöntemi kabul edilen ALND'nin cerrahi bir işlem olduğu, genel anestezi ve hospitalizasyon gerektirdiği, maliyetinin yüksek oluşu ve sonrasında seroma, lenfödem, omuz hareketlerinde kısıtlılık, uyuşukluk gibi komplikasyonlar içerdiği bilinmektedir. Bu nedenle kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe sahip, yanlış pozitif ve negatif tanı oranları kabul edilebilir ve olabilecek en az seviyede komplikasyonu olan, minimum invaziv bir tanı yönteminin geliştirilmesi gereklidir [11-13].

Son yıllarda MRG'nin bir tamamlayıcısı olarak sıklıkla kullanılan DAG, su moleküllerinin randomize hareketine bağlı olarak dokuların mikro yapısını gösteren fonksiyonel bir görüntülemedir. İntra- ekstraselüller alanlardaki en ufak değişiklik difüzyonu etkileyecektir. Dolayısıyla dokunun mikro yapısı ve o an ki patofizyolojik değişiklikler DAG'ye ve ADC haritasındaki sinyallere yansır. Su molekülleri difüzyonu arasındaki farklılık sayısal olarak ADC haritasında hesaplanır ve bu haritalar üzerinden ölçümler yapılır [14, 15].

DAG, standart Meme MRG incelemesi ile eş zamanlı yapılabilen, hızlı-ucuz-güvenli ve kontrast madde gerektirmeyen bir MR sekansıdır. DAG'nin meme lezyonlarını belirleme, karakterize etme ve tedaviye yanıtı değerlendirmede değerli bir yaklaşım olduğu bilinmektedir [16, 17]. Malignitelerde yüksek selülarite nedeniyle, normal-bening proliferatif lezyonlara göre ADC değeri düşük çıkmaktadır [18, 19].

Metastatik LAP'ların DAG'de sinyal oluşumunu etkileyen faktörleri selülerite, nekroz ve perfüzyon olarak kabaca değerlendirilebilir. Selülerite, difüzyonda kısıtlanmaya sebep olan en önemli ve en baskın patofizyolojik sebeptir. Malign dokularda artmış hücre sayısı, artmış nukleostoplazmik oran, azalmış ekstraselüller boşluk nedeniyle su hareketinde dolayısıyla difüzyonda kısıtlanma meydana gelir. Nekroz, DAG'de sinyal oluşumu üzerine etkili diğer önemli parametredir. Nekrotik alanlarda, kistlerde de olduğu gibi yüksek ADC değerleri izlenir. Bu nedenle ADC ölçümü sırasında bu alanlar ölçüm dışında tutulmalıdır. Perfüzyon, ADC değerleri üzerine etkili bir diğer faktördür. b değeri < 100 alınan DAG'lerde doku perfüzyonu olası difüzyon kısıtlılığını gizleyebilir. Bu nedenle b değeri > 100 üzerinde alınarak perfüzyonun difüzyon üzerine etkisi giderilebilir. Ayrıca düşük b değerlerinde (<100) intraselüler sıvı hareketleri de ADC haritasına yansır. Bu da perfüzyonla benzer şekilde, b değeri arttırılarak giderilebilir. Lenf nodlarına yönelik son çalışmalar göstermektedir ki malign-benign lenf nodu ayrımında evreleme açısından DAG'nin sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Özellikle yüksek b değerlikli DAG, lenf nodlarını tanımlama ve kategorize etmede umut vadetmektedir [14, 20].

Neoadjuvan KT (NAC) almış olmak nodal durumu değerlendirmek için ciddi tanı güçlüğüne neden olmaktadır. NAC sonrası lenfatik drenajdaki değişiklikler, başarılı bir SLNB 'yi gerçekleştirmeyi engelleyip tanısal probleme yol açabilmektedir. MR görüntülemenin ise hem meme lezyonunun KT'ye yanıtını, hem de aksiller nodal durumu değerlendirmek gibi birçok potansiyel faydası bulunmaktadır. Perrone ve arkadaşları tedavi alan hastalarda yüksek ADC değerlerinin ($1{,}75 \times 10^{-3}$ mm²/sn) ölçüldüğünü belirtmiştir. Bu durum tedavi sonrası takiplerde yararlı olabilir ve takip sırasında olası düşük ADC değerleri nüks olarak değerlendirilebilir [20]. Biz bu nedenle MR tetkiki öncesinde tedavi almış 1 hastamızı, muhtemel tedaviye bağlı sitotoksik sebepler ve mikronekrozlara bağlı izlenen yüksek ADC değerleri ($2{,}6 \times 10^{-3}$ mm²/sn) nedeniyle çalışma dışı bıraktık.

Literatürde servikal bölge lenf nodlarına yönelik yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızla benzer şekilde benign lenf nodlarının, malign lenf nodlarından daha yüksek ortalama ADC değerlerine sahip oldukları saptanmıştır.

Razek ve arkadaşlarının çalışmasında 22 olgu 1.5 T MR cihazı ile b değeri 0 ve 1000 s/mm² olan DAG-MR sekansı ile değerlendirilmiştir. 0.9 mm ve üzeri lenf nodları çalışamaya

dahil edilmiştir. Toplam 87 lenf nodunun tamamı histolojik tanı almış olup 15'i benign 72 tanesi malign saptanmıştır. Ortalama ADC değeri benign lenf nodlarında 1.64x10^{-3} mm²/sn, malign olanlarda ise 1.09x10^{-3} mm²/sn bulunmuştur. ROC analizi uygulayıp eşik değer 1.38 x10^{-3} mm²/sn seçildiğinde duyarlılık, özgüllük değerleri sırası ile %98 ve %88 olarak bulunmuştur [14].

De Bont ve arkadaşları 1,5 T MR cihazı ile seçilen b değeri 0 ve 1000 s/mm² olan, 5-10 mm boyutunda, 219 servikal lenf noduna yönelik yaptıkları çalışmada ortalama ADC değeri benign lenf nodlarında 1.20x10^{-3} mm²/sn, malign olanlarda ise 0.85x10^{-3} mm²/sn bulunmuştur. Eşik değer olarak 0.94x10^{-3} mm²/sn seçtiklerinde duyarlılık ve özgüllük değerlerini %84 ve %90 bulmuşlardır [88].

Perrone ve arkadaşlarının 1,5 T MR cihazı ile, seçilen b değeri 0 ve 1000 s/mm² olan, 31 servikal lenf noduna yönelik çalışmalarında (14'ü benign 17'si malign), ortalama ADC değeri benign lenf nodlarında 1.45x10^{-3} mm²/sn, malign olanlarda ise 0.85x10^{-3} mm²/sn bulunmuştur. Eşik değer olarak 1.03x10^{-3} mm²/sn seçtiklerinde duyarlılık ve özgüllük değerlerini %100 ve %92,9 bulmuşlardır [20].

Sumi ve arkadaşları ise çalışmalarında, malign lenf nodlarının benign lenf nodlarından daha yüksek ortalama ADC değerlerine sahip olduğunu saptamıştır. Ortalama ADC değerini benign lenf nodlarında 0.63x10^{-3} mm²/sn, malign lenf nodlarında ise 1.17 x10^{-3} mm²/sn bulmuşlardır. Perrone ve arkadaşları yazdıkları bir makalede bu konuya değinmişler ve bunun Sumi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada değişik b değerlerinin (500 ve 1000 s/mm²) kullanılmasına, düşük sinyal-gürültü oranlı görüntülerin bulunmasına ya da diğer artefaktlara bağlı olabileceği yorumunu yapmışlardır. Biz, Sumi ve arkadaşlarının, benign lenf nodlarında malign lenf nodlarına göre daha düşük ADC değerlerini saptanmalarını teknik nedenlere bağlı olduğunu düşünmekteyiz [89]. Servikal bölge lenf nodlarına yönelik yapılmış DAG çalışmaları tablo olarak 9 nolu tabloda verilmiştir.

Tablo 9. Servikal bölge lenf nodlarına yönelik yapılmış DAG çalışmaları

Çalışma	b-değeri	Tesla	LN	ADC N+	ADC N-	Sens%	Spesi %	LN Boyut	Eşik
Razek ve ark. 2006	0-1000	1.5	(87)	1.090	1.640	98	88	0.9→1.5	1.380
de Bondt ve ark. 2009	0-1000	1.5	(219)	0.850	1.20	84	90	0.5→3	0.940
Perrone ve ark. 2009	0-1000	1.5	(31)	0.850	1.450	100	92.9	----	1.030
Sumi ve ark. 2006	**500–1,000**	**1.5**	**-**	**1.170**	**0.630**	**83**	**94**	**>1**	**0.740**
Bizim çalışmamız 2014	0-1000	1.5	(76)	1.140	1.520	88	78	>0.5	1.433

Pelvik lenf nodlarının değerlendirilmesinde de konvansiyonel sekanslara göre DAG daha fazla yardımcı olabilmektedir. Çünkü konvansiyonel sekanslarda milimetrik lenf nodlarının çevre yağ planlarından ve barsak anslarından ayrımı güçleşir. Ancak literatürde pelvik bölge lenf nodlarına yönelik yapılan çalışmalarda bazı tutarsızlıklar mevcuttur. Roy ve arkadaşlarının 3T MR cihazı ile b değerinin 1000 s/mm² olarak seçildiği, 8 mm ve üzeri pelvik lenf nodlarına yönelik yaptıkları bir çalışmada; benign lenf nodlarının ortalama ADC değeri 0.968x10⁻³ mm²/sn, malign lenf nodlarının ise 0,924x10⁻³ mm²/sn bulunmuştur. Benign ve malign lenf nodları arasında çalışmamıza zıt bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır [90].

Oysaki Papalia ve arkadaşlarının invaziv mesane kanserli hastalarda [91], Yasui ve arkadaşlarının kolorektal kanserli hastalarda [92], Kim ve arkadaşlarının uterin servikal kanserli hastalarda [93], pelvik bölge lenf nodlarına yönelik olarak yaptıkları çalışmalarda, bizim çalışmamızla benzer bir şekilde benign ve malign lenf nodlarının ortalama ADC değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Papalia ve arkadaşları benign-malign lenf nodlarında ortalama ADC değerini 1,000 - 0.850 x10⁻³ mm²/sn, eşik değer olarak 0,86x10⁻³ mm²/sn seçildiğinde duyarlılığı %76, özgüllüğü %89 bulmuşlardır. Yasui ve arkadaşları benign-malign lenf nodlarında ortalama ADC değerini 1,850 - 1,360 x10⁻³ mm²/sn, eşik değer olarak 1.44x10⁻³ mm²/sn seçildiğinde duyarlılığı % 74.5, özgüllüğü %75,4 bulmuşlardır.

Kim ve arkadaşları ise benign-malign lenf nodlarında ortalama ADC değerini 1.002 – 0.765 x10^{-3} mm²/sn, eşik değer 0,86x10^{-3} mm²/sn seçildiğinde duyarlılığı % 87, özgüllüğü %80 bulmuşlardır. Pelvik bölge lenf nodlarına yönelik yapılmış DAG çalışmaları tablo 10 da verilmiştir.

Tablo 10. Pelvik bölge lenf nodlarına yönelik yapılmış DAG çalışmaları

Çalışma	b-değeri	Tesla	LN	ADC N+	ADC N-	Sens%	Spesi %	LN Boyut	Eşik
Roy ve ark. 2010	**0-1000**	**3T**	**(258)**	**0.920**	**0.960**	**----**	**----**	**>0.5**	**Anlamlı değil**
Papila ve ark. 2011	0-1000	1.5T	(72)	0.850	1.000	76	89	>0.5	0.860
Yasui ve ark. 2008	0-800	1.5T	(39)	1.360	1.850	75	75	----	1.440
Kim ve ark 2008	0-1000	1.5T	(250)	0.760	1.000	87	80	>0.8	0.862
Bizim.çalışmamız 2014	0-1000	1.5	(76)	1.140	1.520	88	78	>0.5	1.433

Aksiller bölge lenf nodlarının değerlendirildiği benzer literatür çalışmalarında da sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca bu yöntemle metastazın değerlendirilmesinde aksiller lenf nodlarının diğer bölgelere göre daha uygun olduğu söylenebilir, çünkü aksiller bölge metastazı sıklıkla meme kanseri kaynaklı olup yüksek selülaritesi bulunan epitel hücre ağırlıklıdır. Diğer bölgelere kıyasla nekroz da daha nadir görülür [18].

Luo ve arkadaşlarının; 1.5 T MR cihazı ile b değeri 0 ve 800 s/mm² olan DAG'lerde, 36 meme kanserli hastada, 4 mm ve üzeri 79 lenf nodunu incelediği çalışmalarında, bizim çalışmamıza oldukça benzer sonuçlar elde edilmiştir. Lenf nodu boyutlarının küçük olması nedeniyle ROİ manuel olarak uygun boyutta çizilmiş, ortalama ADC değeri 34 benign lenf nodunda 1.043x10^{-3} mm²/sn, 45 malign lenf nodunda ise 0.787x10^{-3} mm²/sn bulunmuştur ($p<0.05$). Eşik ADC değeri 0.889x10^{-3} mm²/sn seçildiğinde, duyarlılık ve özgüllük değerleri %82.2 ve %82.3 saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, primer tümörün histolojik tipinden,

evresinden ve biyolojik aktivitesinden doğan ADC farklılıklarından yola çıkılarak, lenf nodunun ADC değeri ile primer meme lezyonunun ADC değerinin oranlanması ile hesaplanan 'ADC oranı'nın kullanılmasının, ADC değerine göre daha güvenilir olacağı görüşü savunulmuştur. ADC oranı malign lenf nodunda $0.906x10^{-3}$ mm²/sn ,benignde ise $1.375x10^{-3}$ mm²/sn bulunmuş olup ($p<0.05$) , eşik ADC oranı kullanıldığında ($1.097x10^{-3}$ mm²/sn) duyarlılık ve özgüllük değerleri daha yüksek saptanmıştır (%84.4--%88.2) ($p<0.05$) [94].

Fornasa ve arkadaşlarının yaptığı, yine çalışmamıza benzer bir diğer çalışmada ise (1.5 T MR, b değeri 0 ve 800 s/mm²), ALND yapılan meme kanserli hastaların; 6 mm ve üzeri lenf nodlarından, patolojik değerlendirme sonrası metastaz alanı 5 mm ve üzeri olan metastatik lenf nodları ile hiç metastaz odağı saptanmayan benign lenf nodlarından oluşan toplam 43 aksiller lenf nodu çalışmaya dahil edilmiştir. ROİ manuel olarak 4-5 mm çapında çizilmiş ve çalışmamıza benzer şekilde görüntülenen lenf nodunun histopatolojik korelasyonunu sağlamak için, boyut farkı 1 mm den fazla ölçülen lenf nodunun ilgili lenf nodu olmadığı varsayılarak çalışmadan dışlanmıştır. Ortalama ADC değeri 24 benign lenf nodunda $1.494x10^{-3}$ mm²/sn, 19 malign lenf nodunda ise $0.878x10^{-3}$ mm²/sn bulunmuştur ($p<0.001$) Eşik ADC değeri $1.09x10^{-3}$ mm²/sn seçildiğinde, duyarlılık ve özgüllük değerleri %94.7 ve %91.7 saptanmıştır [18].

Junping ve arkadaşlarının yaptıkları bir havyan deneyinde, 40 sağlıklı tavşan iki gruba ayrılmış ve bir grubun meme glandına inflamatuar ajan (Freund's adjuvan), diğer gruba ise tümöral doku süspansiyonu (VX2) inoküle edilmiş. 4 hafta sonrasında 1.5 T MR , b=0-800 s/mm² değerlikli DAG'de, 5 mm ve üzeri lenf nodları incelenmiştir. ROİ alanı 25-150 mm² aralığında seçilmiş ve çalışmada, lenf nodunun ADC değerinin, referans bölgenin (dorsal kas grubu) ADC değerine oranlanması ile elde edilen rölativ ADC (rADC) değeri kullanılmıştır. Otuz iki inflamatuar lenf nodunun rADC değeri $0.975x10^{-3}$ mm²/sn, 46 metastatik lenf nodunun ise $0.700x10^{-3}$ mm²/sn bulunmuştur ($p=0.01$). Eşik değer $0.800x10^{-3}$ mm²/sn seçildiğinde duyarlılık %86, özgüllük %79, pozitif prediktif değer %84, negatif prediktif değer %85 olarak saptanmıştır [95].

Yine aynı çalışmacılar, bir başka hayvan deneyinde, 3T MR cihazı ile, b=0-1000 s/mm² değerli DAG de, 5 mm ve üzeri 70 lenf nodu ile çalışmış, 41 metastaik - 29 inflamatuar lenf nodunda sırası ile ortalama ADC değerlerini 0.878 – 1.241 bulmuşlardır. Eşik değer $1.04x10^{-3}$ mm²/sn olursa duyarlılık %93, özgüllük %93, ppd %95, npd %90 saptanmıştır [19]. Çalışmada ayrıca lenf nodlarının selülaritesi ile ADC değerleri arasında anlamlı negatif

korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$). Junping ve arkadaşları bu çalışmalarında daha yüksek difüzyon değerini kullanarak ($b=1000$ s/mm²), perfüzyonun difüzyona etkisini büyük ölçüde azaltmış ve metastatik lenf nodlarından daha doğru difüzyon değeri elde etmişlerdir. Biz de çalışmamızda 100, 500 ve 1000 s/mm² olan üç farklı b değeri ile çalıştık ve benzer şekilde bizde metastaik lenf nodlarının ayrımını sağlamada en anlamlı sonuca $b=1000$ s/mm² değeri ile ulaştık ($p<0.001$). ($b=100$ s/mm² kullanıldığında $p=0.05$, $b=500$ s/mm² kullanıldığında $p=0.002$)

Birçok yazar, malign lenf nodlarında ölçülen ADC değerlerinin, benign lenf nodlarına göre daha düşük olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda da sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda ya anlamlı farklılık saptanmamış ya da tersine, benign lenf nodlarında daha düşük ADC değerleri saptanmıştır.

Literatürde USPİO ile yapılan çalışmalar, %82den - %100'e değişen duyarlılık ve %82'den - %100'e değişen özgüllük oranları ile bu incelemenin preoperatif aksiller değerlendirmede düşük maliyetli bir görüntüleme olabilme potansiyeli taşıdığını göstermektedir [69].

Harnan ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanaliz çalışmasına göre, USPİO en iyi duyarlılığa (%98) ve özgüllüğe (%96) sahip yöntemlerdendir. USPİO-MR aksiller LN metastazını belirlemede yüksek tanısal doğruluk oranı ile umut vaad etmektedir [6, 71].

Nakai ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu metastazını değerlendirdikleri bir çalışmada, USPİO'nun kullanıldığı konvansiyonel sekanslarla, prekontrast DA sekanslar karşılaştırılmıştır. Sadece USPİO kullanımı ile aksiller benign-malign lenf nodu ayrımında %83 duyarlılık, %98 özgüllük değerlerine ulaşılmıştır. Aynı çalışmada DAG'lerde ADC analizi yapılan 34 benign lenf nodunun ortalama ADC değeri $1,22x10^{-3}$ mm²/sn, 15 malign lenf nodunun ise $1,04x10^{-3}$ mm²/sn bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($P = 0.06$) [70]. Biz bunun nedeninin hasta gurubunun az olması (16 hasta) ve 15 malign lenf nodunun 6'sında mikrometastaz (metastaz odağı 2 mm nin altında) bulunması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmada nisbeten düşük b değeri kullanılmış olup (b değeri 0-800 s/mm²) mikrometastaz alanının da küçük olması nedeniyle DAG'ın duyarlılığı düşmektedir. Biz bu nedenle lenf nodunda mikrometastaz saptanan bir hastayı çalışma dışı bıraktık.

Kamitani ve arkadaşlarının çalışmasında 1.5 T MR cihazı ile b değeri 0 ve 1000 s/mm² olan DAG'de, ortalama 5 mm kısa aksı ölçülen lenf nodları çalışamaya dahil edilmiştir.

Toplam 110 lenf nodunun tamamı histolojik tanı almış olup 84'ü benign, 26'sının malign olduğu saptanmıştır. Ortalama ADC değeri benign lenf nodlarında $0.92x10^{-3}$ mm²/sn, malign olanlarda ise $1.08x10^{-3}$ mm²/sn bulunmuştur (p=0.004). ROC analizi uygulayıp eşik değer $1.05x10^{-3}$ mm²/sn seçildiğinde duyarlılık %53 özgüllük %86, pozitif ve negatif öngörü değeri %56, %85 ve doğruluk oranı %71 olarak saptanmıştır (p<0.001). Bu çalışmada literatüre ve bizim çalışmamıza zıt olarak, metastaik lenf nodlarında ölçülen ortalama ADC değerleri, benign lenf nodlarına göre daha yüksek çıkmıştır. Kamitani ve arkadaşları bu zıtlığın nedeninin, primer tümörün histopatolojik tipinin farklı olabilmesine ve lenf nodlarında gelişen reaktif hiperplazinin, enflamatuar değişikliklerin de ADC değerini etkileyebilmesine bağlı olabileceğini belirtmiştir [96]. Bu çalışmada seçilen lenf nodu boyut ortalaması malign ve benign lenf nodlarında sırası ile 5.3±2.5 ve 4.6±1.5 mm olup, ADC ölçümlerinde kullanılan ROİ alanı belirtilmemiştir. Bilinmektedir ki 5mm'nin altındaki boyutlarda, lenf nodu sınırlarının belirgin olmaması ve ROİ ölçümünün lenf nodu sınırlarını taşabilmesi, DAG 'nün düşük uzaysal çözünürlüğü, MR artefaktları gibi nedenlerle ADC ölçümünün güvenilirliği azalmaktadır [70]. Ayrıca her iki çalışmada da (Kamitani ve arkadaşlarının çalışmasında 26, Nakai ve arkadaşlarının 15 adet) metastaz pozitif lenf nodu sayısı azdır.

Tablo 11. Aksiller bölge lenf nodlarına yönelik yapılmış DAG çalışmaları

Çalışma	b-değeri	Tesla	LN	ADC N+	ADC N-	Sens%	Spesi %	LN Boyut	Eşik
Luo ve ark. 2013	0-800	1.5	(79)	0.787	1.043	82	82	>0.4	0.889
Fornasa ve ark. 2012	0-800	1.5	(43)	0.878	1.494	94	91	>0.5	1.09
Jumping ve ark. 2012	0-800	1.5	(78)	0.700	0.975	86	79	>0.5	0.800
Junping ve ark. 2012	0-1000	3	(70)	0.878	1.241	93	93	>0.5	1.04
Nakai ve ark 2011	**0-800**	**1.5**	**(49)**	**1.04**	**1.22**	**-**	**-**	**>0.5**	**Anlamlı fark yok**
Kamitani ve ark 2013	**0-1000**	**1.5**	**(110)**	**1.08**	**0.92**	**53**	**86**	**>0.5**	**1.05**
Bizim çalışmamız 2014	0-1000	1.5	(76)	1.140	1.520	88	78	>0.5	1.433

Literatürde benign ve malign lenf nodu ayrımında ortaya çıkan birbirinden oldukça farklı ADC değerlerinin, çalışmanın yapıldığı MR cihazının markası, Tesla oranı ve seçilen b değerleri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda marka ile ilgili yorum mevcut değildir. Siemens markasının kullanıldığı çalışmalarda ortalama ADC değeri GE ve Philips cihazını kullanan diğer çalışmalara oranla daha yüksek bulunmuştur [97, 98]. Aynı markanın Tesla yani manyetik alan gücündeki artışın da ortalama ADC değerlerinde artışa neden olduğu anlaşılmaktadır. Örneğin Gümüştaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3T Philips, Tondo ve arkadaşlarının, de Bondt ve arkadaşlarının ve bizim çalışmamızda ise 1,5 T Philips markası kullanılmış olup 3T kullanılan Gümüştaş ve arkadaşlarının ortalama ADC değerleri, diğerlerine oranla yüksek bulunmuştur [88, 99, 100]. Junping ve arkadaşlarının 1.5T ve 3T ile yaptıkları iki ayrı çalışmada da ortalama ADC değeri ve malign-benign ayrımı için seçilen eşik ADC değeri farklılık göstermiş, 3T cihazın ADC ölçümleri daha yüksek çıkmıştır [19, 95]. Ancak bir çok yazar, ADC değerleri arasındaki bu varyasyonun daha çok, kullanılan farklı b değerlerine bağlı olduğunu düşünmektedir. B değeri arttıkça yöntemin doğruluğunun arttığı görüşü hakimdir [101]. Ancak Pereire ve arkadaşları, malign meme lezyonlarında, farklı b değerlerini (250-500-750-1000 s/mm²) birlikte kullandıkları bir çalışmada, istatiksel olarak farklı b değeri kombinasyonlarında anlamlı farklılık saptamamış ($p=0.25$), ve tüm değerlerde malign - benign lezyon ayrımını yapabilmişlerdir ($p<0.001$) [102]. Bizim çalışmamızda da, her üç b değeri ile elde edilen ADC değeri ile malign ve benign lenf nodu ayrımı yapılabilmiş olup istatiktiksel olarak en anlamlı fark b=1000 s/mm² değeri ile elde olunan DAG üzerinde sağlanmıştır. 100 ve 500 s/mm² b değerindeki DAG'lerle yapılan çalışmada sırası ile $p=0.05$ ve $p=0.002$ olarak saptanmıştır. Farklı b değerleri kullanılarak yapılacak daha geniş olgu içeren çalışmaların, bu konuyu aydınlatacağı görüşündeyiz.

Literaürde meme kanserinin histopatolojik alt tipi ve derecesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. İDC'un daha yoğun bir araya paketlenmiş tümör hücrelerinden oluşması nedeniyle diğer alt tiplere göre daha düşük ADC değerine; müsinöz kanserin daha az selüler bir tümör olması ve müsin içermesi nedeniyle daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğu bilinmektedir. Yine ADC değerinin, tümörün histolojik derecesi ile korele olduğunu, düşük dereceli tümörün daha yüksek ADC değeri taşıdığı bilinmektedir [103] Ancak literatürde meme kanserli hastalarda aksiller metastatik lenf nodlarının ADC değerleri ile meme kanserinin histopatolojik alt tipi ve derecesinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda histopatolojik alt tip ve derece ile ADC değeri arasında korelasyon

saptanmamıştır. Histolojik alt tip ve derece ile yapılacak daha geniş olgu içeren çalışmaların konuyu aydınlatacağı görüşündeyiz

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda ölçüm yapılan lenf nodu sayısı literatür ile benzerdi. Ancak malign lenf nodlarının alt gruplarını değerlendirebilmek için yeterli sayıda lenf nodu sayısı yoktu.

Çalışmamızda ROI standart sağlayabilmek için manuel olarak 0,2-0,3 cm^2 olarak seçilmiştir. Tüm lenf nodunu temsil etmemektedir. Bunu aşmak için aynı kesitte büyük lenf nodlarının üç farklı yerinden ve özellikle lenf nodunun sınırlarına, yağlı hilusa ve nekrotik alanlarına uzak bölgelerden ölçümler yapılmıştır.

Çalışmamızda Echo Planar Imaging (EPI) yöntemi kullanıldığından bu incelemenin görüntü distorsiyonuna neden olan susceptibility etkisine duyarlılığının yüksek olması ve uzaysal rezolüsyonun kısıtlı olması gibi kısıtlılıkları da çalışmamızı etkilemiştir. Ayrıca standart meme koili, aksiller bölgeyi santrale alamadığı için de rezolüsyonda kayıp olmaktadır. ADC harita hesaplanması gibi postprocessing işlemler de görüntü kalitesini ve doğruluğunu olumsuz etkilemektedir.

Her ne kadar görüntülenen lenf nodunun, patolog tarafından incelenen lenf nodu olduğu; radyolog-patolog işbirliği ve boyutsal uygunluk taşıyan lenf nodunun seçilmesi ile sağlansa da, lenf nodlarının operasyon sırasında bire bir örneklenememesi önemli kısıtlılıklardandır.

8. SONUÇ:

Meme kanseri, kadın popülasyonun en yaygın ve akciğer kanserinden sonra en sık ölümle sonuçlanan kanseri olup aksiller lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktörlerden biridir. Altın standart tanı yöntemi olan aksiller lenf nodu diseksiyonunun ise invaziv bir işlem olması ve yüksek komplikasyon oranları nedeniyle giderek kısıtlandığı görülmektedir. Cerrahide uygulanan sentinel lenf nodu uygulaması bu nedenle geliştirilmiş ve alanında önemli bir standart olmuştur.

Non invaziv tanı yöntemlerinden USG, BT, MG, MRG, SPECT ve PET –BT gibi yöntemlerle malign-benign lenf nodu ayrımı yapmanın bazı sınırlılıkları vardır ve yeterli değillerdir. Ayrıca SPECT ve PET –BT'nin zor ulaşılabilir ve pahalı olması, düşük uzaysal çözünürlüğünün olması ve radyasyona maruz kalınması gibi dezavantajları vardır.

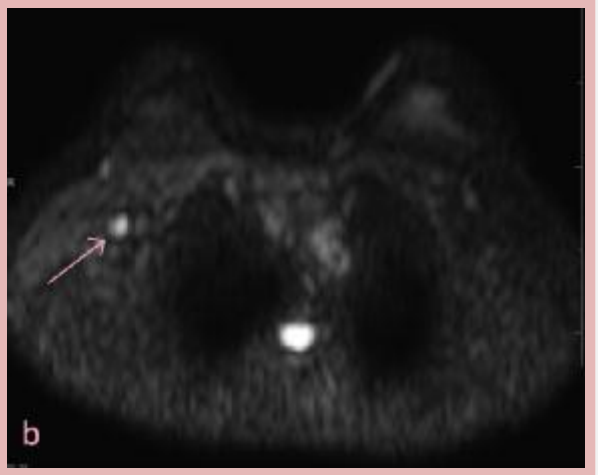
DAG, su moleküllerinin randomize hareketine bağlı olarak dokuların mikrostriktürel yapısını gösteren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olup standart Meme MRG incelemesi ile eş zamanlı yapılabilen, hızlı-ucuz-güvenli ve kontrast madde gerektirmeyen bir sekanstır. Su molekülleri difüzyonu arasındaki farklılık sayısal olarak ADC haritasında hesaplanır ve bu haritalar üzerinden ölçümler yapılır. Malignitelerde yüksek selülarite nedeniyle, normal-bening proliferatif lezyonlara göre ADC değeri düşük çıkmaktadır.

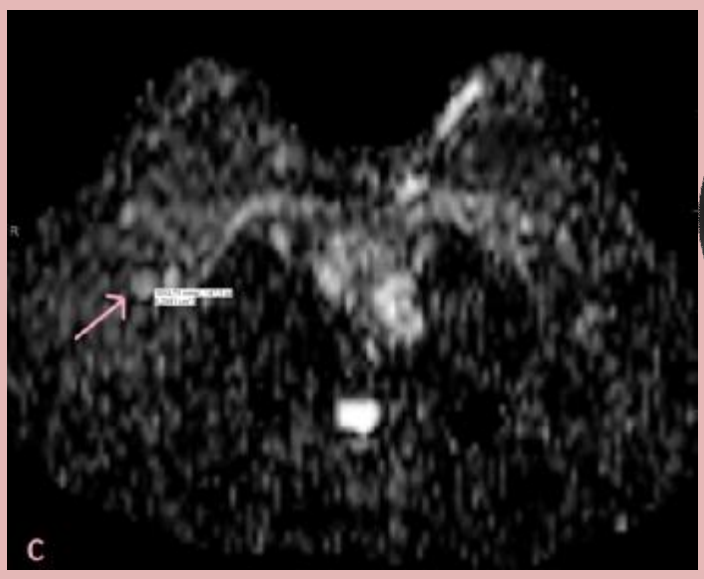
Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde, malign lenf nodlarında ölçülen ADC değerleri, benign lenf nodlarına göre daha düşük saptamıştır. Lenf nodlarına yönelik son çalışmalar göstermektedir ki malign-benign lenf nodu ayrımında DAG'nin duyarlılık ve özgüllük değerleri yüksektir. Özellikle yüksek b değerlikli DAG, lenf nodlarını tanımlama ve kategorize etmede umut vaat etmektedir. Bu çalışma, meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu evrelemesinde ve uygulanacak cerrahi yöntemin planlamasında ADC ölçümlerinin yol gösterici olabileceği ve SLNB'ne klavuzluk edebileceğini ortaya koymaktadır. Bu hipotezimizi destekleyecek daha geniş seriler ile yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

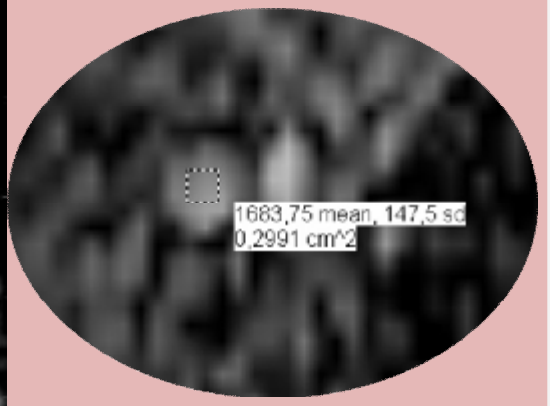
9. OLGU ÖRNEKLERİ

9.1. OLGU 1





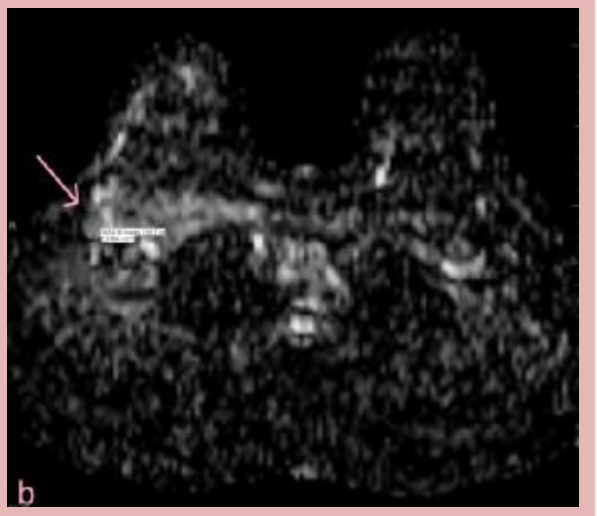


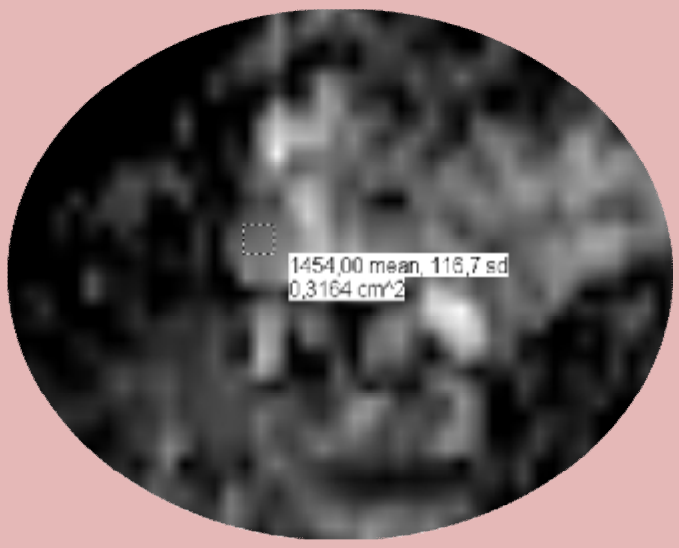


58 yasında kadın hasta, sağ meme kitlesinden İDC tanısı aldı. Yapılan SLNB sonucunda lenf nodunda metastaz saptanmadı. Sağ aksiller bölgede aksiyel T1 A imajda (a) 10 mm çapında yağlı hilusu bulunan reaktif lenf nodu mevcuttu. b=1000 s/mm² ile elde olunan DAG'de (b) yüksek sinyal intensitesinde izlenen lenf nodunun, ADC haritasında (c) 0,3 cm² ROİ alanı içinde ölçülen ADC değeri $1.683x10^{-3}$ mm²/sn bulundu. (doğru -)

9.2. OLGU 2

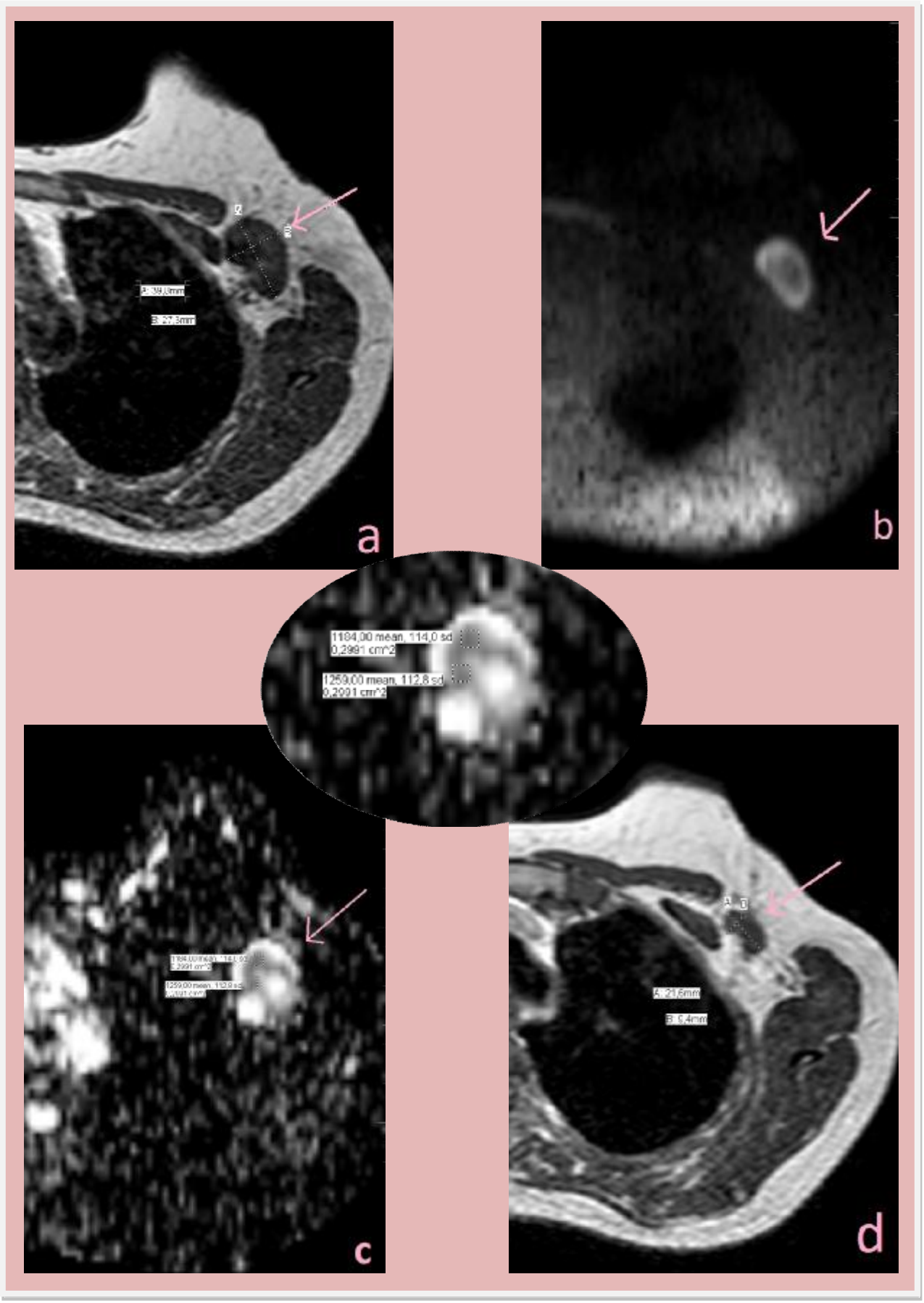






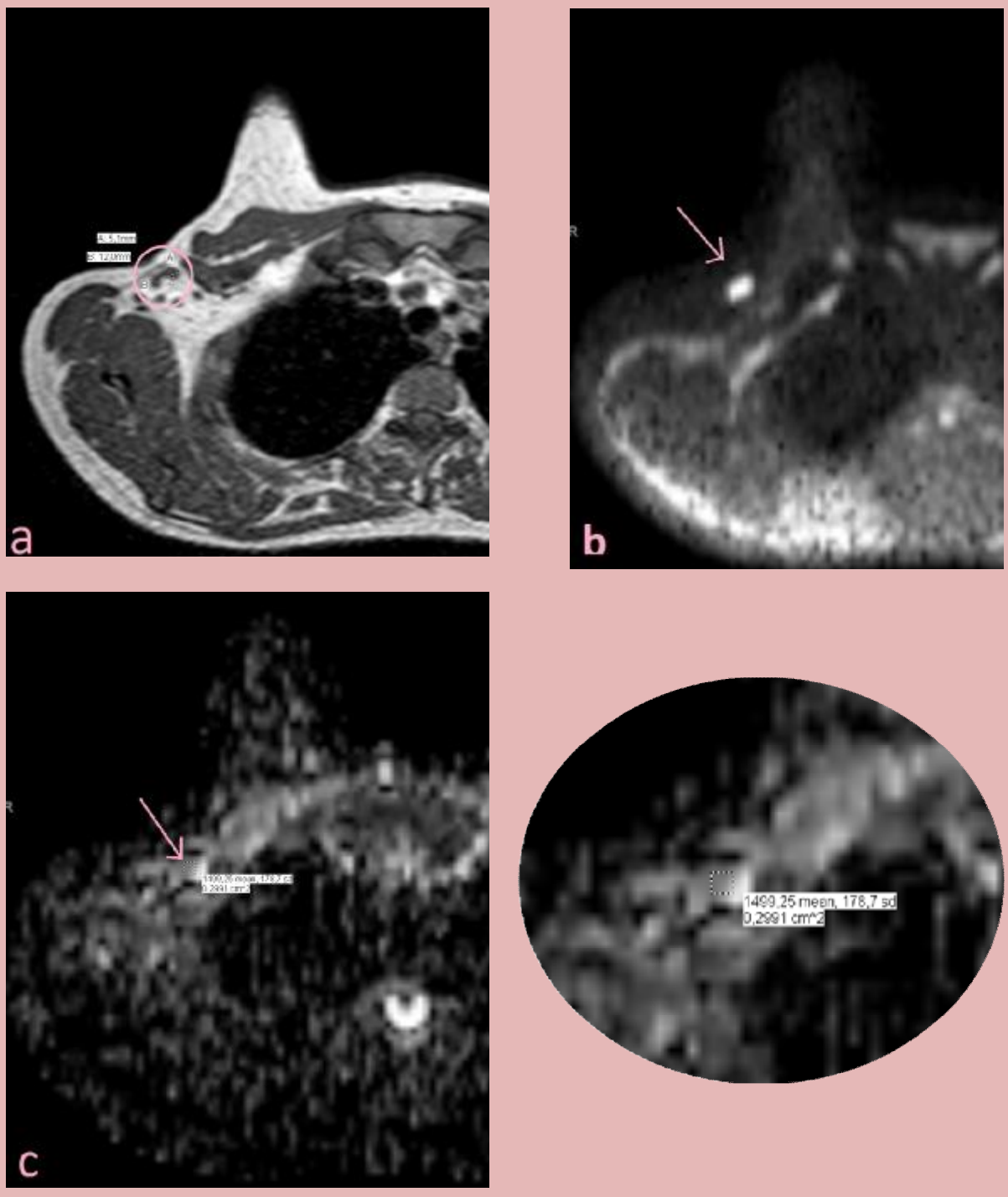
31 yaşında kadın hasta. Klinik muayenede sağ aksiller bölgede ele gelen lenf nodları mevcuttu. Sağ meme kitlesinden yapılan tru-cut biyopsi sonucu 2.derece İDC+İLC olarak raporlandı. Aksiyel T1 A imajda (a) en büyüğü 15 mm çapında ölçülen sferik şekilli, yağlı hilusu oblitere görünümde, kalın korteksli lenf nodları izlendi. ADC haritasında (b) bu lenf nodlarından yapılan 0,3 cm^2 ROİ alanı içinde ölçülen ADC değeri $1.454x10^{-3}$ mm^2/sn bulundu. (çalışmamızda eşik değer $1.433x10^{-3}$ mm^2/sn idi). (yanlış -)

9.3. OLGU 3


a
b
1184,00 mean, 114,0 sd
0,2991 cm^2
1259,00 mean, 112,8 sd
0,2091 cm^2
c
d

50 yaşında kadın hasta. Klinik muayenede sol aksiller bölgede ele gelen lenfadenopati mevcuttu. Sağ meme kitlesinden yapılan tru-cut biyopsi sonucu 3.derece İDC olarak raporlandı. Aksiyel T1 A imajda (a) 40x27 mm boyutunda ölçülen, sferik şekilli, santrali nekrotik, kalın korteksli LAP izlendi. DAG'de (b) nekrotik alan periferinde, korteks düzeyinde, yüksek sinyalli, kısıtlanmış difüzyon alanı izlendi. ADC haritasında (c) kortikal alandan yapılan ortalama ADC değeri $1.250x10^{-3}$ mm^2/sn olarak bulundu. Hastanın 3 ay sonra, KT sonrası kontrol MRG'sinde, lenf nodu boyutlarının aksiyel T1A imajda (d) belirgin boyutsal regresyon gösterdiği izlendi (20x9 mm). (doğru +)

9.4. OLGU 4



33 yaşında kadın hastanın sağ meme kitlesinden İLC (3.derece) tanısı aldı. Yapılan SLNB sonucunda lenf nodunda metastaz saptanmadı. Sağ aksiller bölgede aksiyel T1 A imajda (a) 5x12 mm boyutunda yağlı hilusu bulunan reaktif lenf nodu mevcuttu. DAG'de (b) yüksek sinyal intensitesinde izlenen lenf nodunun, ADC haritasında (c) 0,3 cm^2 ROİ alanı içinde ölçülen ADC değeri 1.499x10^{-3} mm^2/sn bulundu. (doğru -)

9.5. OLGU 5

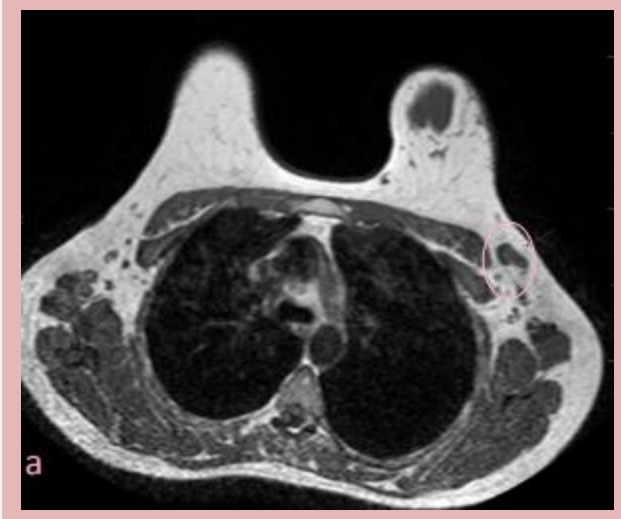


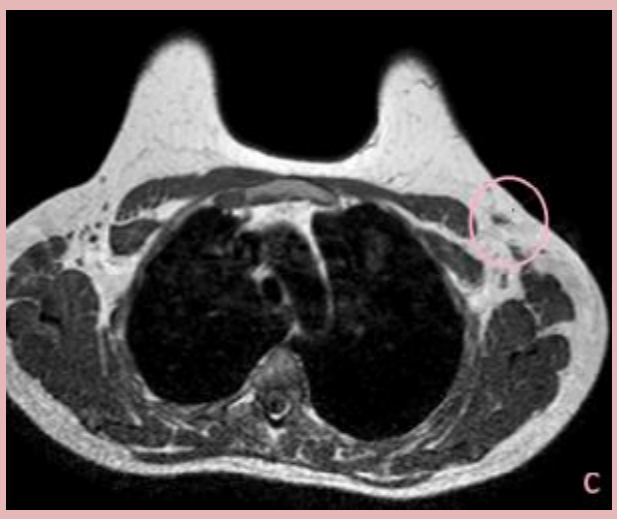




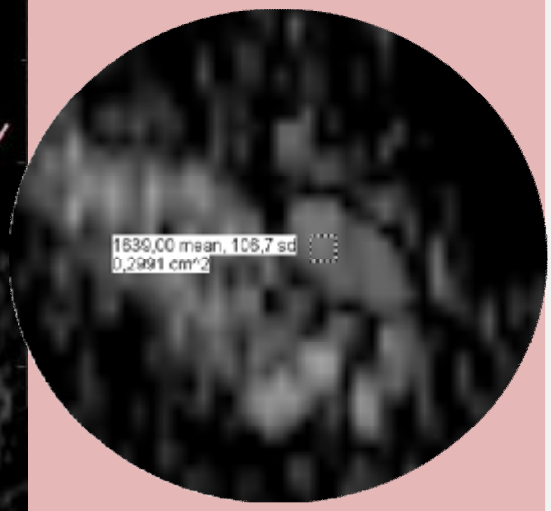
51 yaşında kadın hasta. Sol meme kitlesinden İDC+İLC+İnvaziv Mikropapiller Karsinom (3.derece) tanısı aldı. Yapılan ALND sonucunda lenf nodunda metastaz saptanmıyor. Sağ aksiller bölgede aksiyel T1 A imajda (a) 10x7 mm boyutunda yağlı hilusu izlenmeyen sferik şekilli şüpheli lenf nodu saptanıyor. ADC haritasında (b) 0,3 cm^2 ROİ alanı içinde ölçülen ADC değeri $1.661x10^{-3}$ mm^2/sn ölçülüyor ve çalışmamızı destekler nitelikle eşik değerin üzerinde bir değer saptanıyor. (doğru -)

9.6. OLGU 6



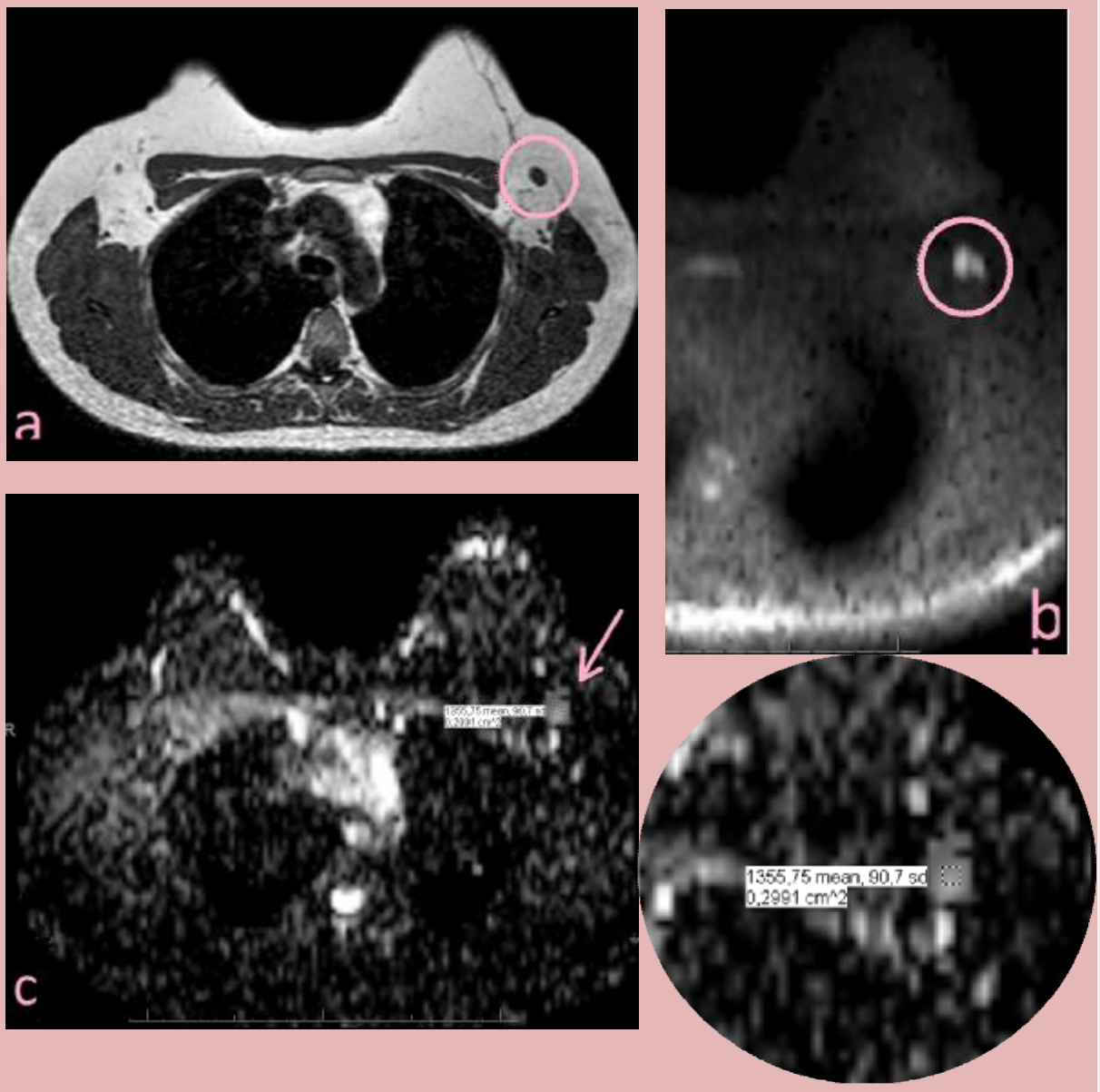






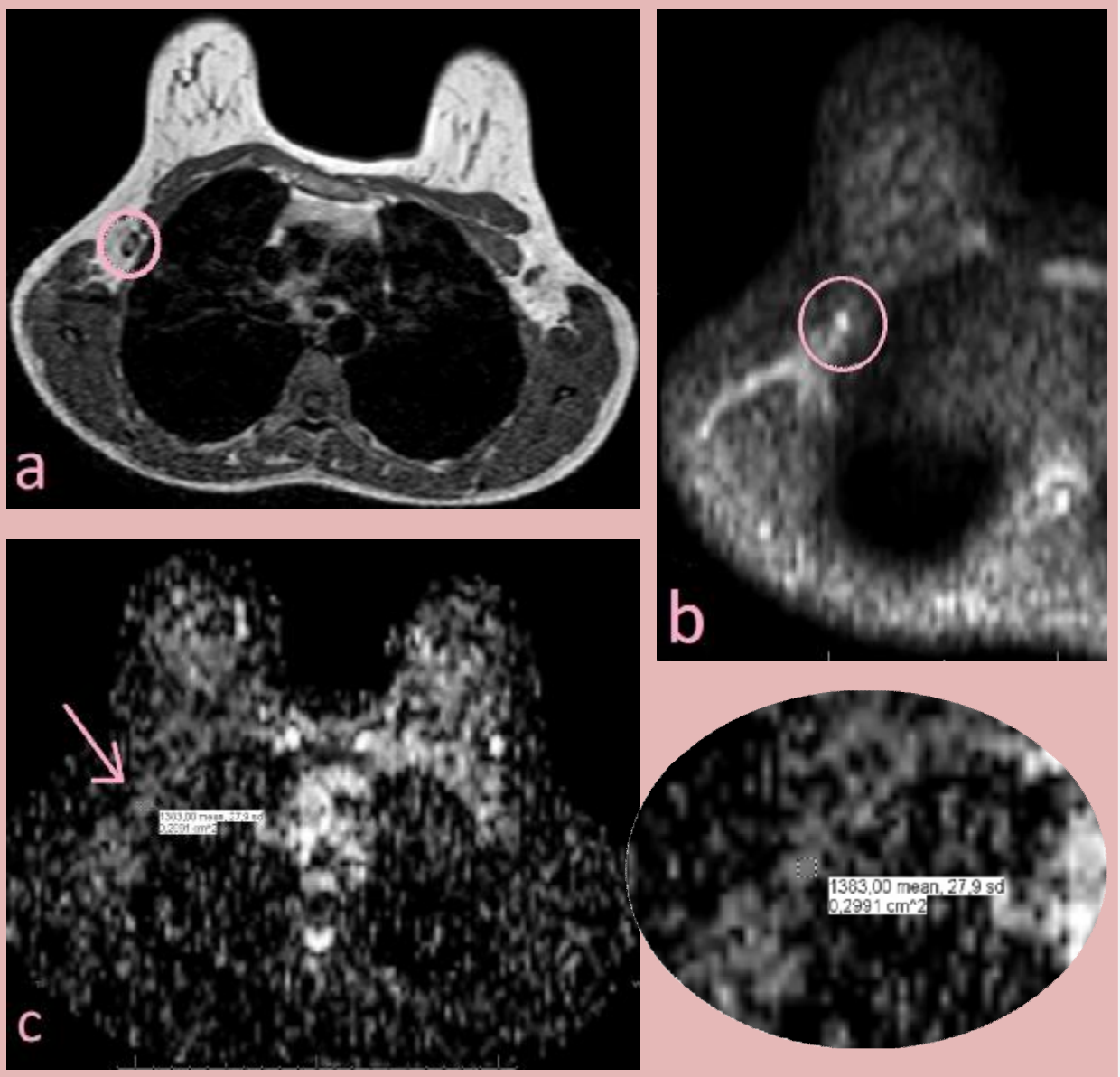
39 yaşında kadın hasta. Klinik muayenede sol aksiller bölgede ele gelen lenfadenopati mevcuttu. Sağ meme kitlesinden yapılan tru-cut biyopsi sonucu İDC komponenti bulunan mikropapiller karsinom (3.derece) tanısı aldı. Aksiyel T1 A imajda (a) 13x23 mm boyutunda ölçülen, kalın egzantrik korteksli, yağlı hilusu izlenmeyen LAP saptandı. ADC haritasında (b) kortikal alandan yapılan ortalama ADC değeri 1.568 $x10^{-3}$ mm^2/sn bulundu. Hastanın 3 ay sonra KT sonrası kontrol MRG'sinde lenf nodu boyutlarının aksiyel T1A imajda belirgin boyutsal regresyon gösterdiği izlendi (5x7 mm). Ancak çalışmamızda belirlediğimiz eşik değere göre (1.433$x10^{-3}$ mm^2/sn) lenf nodu reaktif olmalıydı. (yanlış -)

9.7. OLGU 7



47 yaşında kadın hasta. Aile oyküsü nedeniyle yapılan MMG, meme USG ve kontrol meme MR incelemesinde BI-RADS 2 olarak raporlandı. Bir yıl sonraki kontrol incelemesinde yine sonucu BI-RADS 2 idi. Yapılan MRG'de, aksiyel T1 A imajda (a) 10x14 mm boyutunda ölçülen, kalın korteksli lenf nodu mevcuttu. DAG'de (b) kısıtlanmış difüzyon ile uyumlu yüksek sinyal izlendi. ADC haritasında (c) ölçülen ortalama ADC değeri $1.355x10^{-3}$ mm²/sn. Çalışmamızda belirlediğimiz eşik değere göre ($1.433x10^{-3}$ mm²/sn) lenf nodu malign olmalıydı. (yanlış +)

9.8. OLGU 8



33 yaşında kadın hasta. Klinik muayenede aksiller lenfadenopati saptanmadı. Sağ meme kitlesinden İDC tanısı aldı. Yapılan SLNB sonucunda lenf nodu metastazı saptanmadı Aksiyel T1 A imajda (a) 10x12 mm boyutunda ölçülen, minimal kalın korteksli ancak yağlı hilusu izlenen, ovoid şekilli lenf nodu mevcuttu. DAG'de (b) yüksek sinyalli, kısıtlanmış difüzyon alanı izlendi. ADC haritasında (c) kortikal alandan yapılan ADC ölçümü $1.383x10^{-3}$ mm^2/sn bulundu. Çalışmamızda belirlediğimiz eşik değere göre ($1.433x10^{-3}$ mm^2/sn) lenf nodu malign olmalıydı. (yanlış +)

10. KAYNAKLAR

1. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer Statistics, 2012.* Ca-a Cancer Journal for Clinicians, 2012. 62(1): p. 10-29.
2. Orel, S.G. and M.D. Schnall, *MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer.* Radiology, 2001. 220(1): p. 13-30.
3. Morrow, M., *Role of axillary dissection in breast cancer management.* Ann Surg Oncol, 1996. 3(3): p. 233-4.
4. Stets, C., et al., *Axillary lymph node metastases: A statistical analysis of various parameters in MRI with USPIO.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2002. 16(1): p. 60-68.
5. Michel, S.C., et al., *Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement.* Radiology, 2002. 225(2): p. 527-36.
6. Harnan, S.E., et al., *Magnetic resonance for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Surg Oncol, 2011. 37(11): p. 928-36.
7. Mariani, G., et al., *Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery.* J Nucl Med, 2001. 42(8): p. 1198-215.
8. Choi, Y.J., et al., *High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer.* Breast, 2009. 18(2): p. 119-22.
9. Baltzer, P.A.T., 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.* American Journal of Roentgenology, 2011. 196(5): p. W641-W647.
10. King, A.D., et al., *Malignant cervical lymphadenopathy: Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging.* Radiology, 2007. 245(3): p. 806-813.
11. Pressman, P.I., *Surgical treatment and lymphedema.* Cancer, 1998. 83(12): p. 2782-2787.
12. Yeoh, E.K., et al., *Primary Breast-Cancer - Complications of Axillary Management.* Acta Radiologica Oncology, 1986. 25(2): p. 105-108.
13. Shin, J.H., et al., *In vitro sonographic evaluation of sentinel lymph nodes for detecting metastasis in breast cancer - Comparison with histopathologic results.* Journal of Ultrasound in Medicine, 2004. 23(7): p. 923-928.
14. Razek, A.A.K.A., et al., *Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy.* European Radiology, 2006. 16(7): p. 1468-1477.
15. Vandecaveye, V., F. De Keyzer, and R. Hermans, *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in neck lymph adenopathy.* Cancer Imaging, 2008. 8(1): p. 173-180.
16. Tsushima, Y., A. Takahashi-Taketomi, and K. Endo, *Magnetic Resonance (MR) Differential Diagnosis of Breast Tumors Using Apparent Diffusion Coefficient (ADC) on 1.5-T.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2009. 30(2): p. 249-255.
17. Vandecaveye, V., et al., *Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: Correlation between radiologic and histopathologic findings.* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2007. 67(4): p. 960-971.
18. Fornasa, F., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of axillary lymph nodes in patients with breast cancer.* J Magn Reson Imaging, 2012. 36(4): p. 858-64.
19. Junping, W., et al., *Discrimination of axillary metastatic from nonmetastatic lymph nodes with PROPELLER diffusion-weighted MR imaging in a metastatic breast cancer model and its correlation with cellularity.* J Magn Reson Imaging, 2012. 36(3): p. 624-31.
20. Perrone, A., et al., *Diffusion-weighted MRI in cervical lymph nodes: differentiation between benign and malignant lesions.* Eur J Radiol, 2011. 77(2): p. 281-6.

21. Ross M.H., R.E.J., Romrell L.J. , *Lymphatic tissue, lymphatic organs and the immun system.In Histology* 1989, Maryland, USA: Williams & Wilkins (307–321).
22. Henrikson R.C., K.G.I., Mazurkiewicz J.E. , *Lymphatic cells and tissues. In Histology* 1997, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins. (185-193).
23. H., Ö., *Sistematik anatomi* Lenfatik Sistem2003.
24. A., A.K.v.E., *Anatomi* Lenfatik sistem2001. (110–129).
25. C.C., D., *Temel Anatomi*. Lenfatik Sistem2006. (185–191).
26. TW., S., *Langman's Medical Embryology* Development of the diaphragm., ed. W.a. Wilkins1995. 218.
27. EW., A., *Clinically Anatomy*. Introduction to Clinically Anatomy: Breast. , ed. Williams&Wilkins. Vol. 3rd edition. 1996: A Waverly Company.
28. Rahbar, H., et al., *Imaging axillary lymph nodes in patients with newly diagnosed breast cancer.* Curr Probl Diagn Radiol, 2012. 41(5): p. 149-58.
29. A., Ç., *Anatomi* Lenfatik sistem Vol. 6.baskı. 1996. (300–319).
30. Heywang-Köbrunner S.H, D.D.D., Schreer I. , *Diagnostic Breast Imaging.* . Second edition ed. Vol. Mammography, Sonography, Manyetic Resonans Imaging, and Interventionel Procedures. 2001. 252–310.
31. Masood, S., *Prognostic/predictive factors in breast cancer.* Clin Lab Med, 2005. 25(4): p. 809-25, viii.
32. *http://www.trcc.org*. breast-cancer 2009.
33. H., A., *Lenfadenopati: klinik-patolojik yaklaşım ve değerlendirme.* , in *Klinik Gelişim* 2004. p. 3–12.
34. H., A., *Hyoid altı mesafe ve yapılar.*, in *Baş ve boyun radyolojisi* 2008, MN Medikal & Nobel Ankara. p. 369–378
35. Godoy, M.C., et al., *Imaging features of pulmonary Kaposi sarcoma-associated immune reconstitution syndrome.* AJR Am J Roentgenol, 2007. 189(4): p. 956-65.
36. Lee, C.H., et al., *Clinical importance of unilaterally enlarging lymph nodes on otherwise normal mammograms.* Radiology, 1997. 203(2): p. 329-34.
37. Christiaensen, E., et al., *Axillary lymphadenopathy as a first symptom of diabetic mastopathy.* BMJ Case Rep, 2009. 2009.
38. Scaranelo, A.M., et al., *Evaluation of the rupture of silicone breast implants by mammography, ultrasonography and magnetic resonance imaging in asymptomatic patients: correlation with surgical findings.* Sao Paulo Med J, 2004. 122(2): p. 41-7.
39. Honegger, M.M., et al., *Tattoo pigment mimicking axillary lymph node calcifications on mammography.* AJR Am J Roentgenol, 2004. 183(3): p. 831-2.
40. Edelweiss, M., et al., *Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases.* Hum Pathol, 2007. 38(10): p. 1463-9.
41. Yang, W.T., M. Suen, and C. Metreweli, *Mammographic, sonographic and histopathological correlation of benign axillary masses.* Clin Radiol, 1997. 52(2): p. 130-5.
42. Jha, B.C., et al., *Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management.* Postgraduate Medical Journal, 2001. 77(905): p. 185-187.
43. Geldmacher, H., et al., *Assessment of lymph node tuberculosis in northern Germany - A clinical review.* Chest, 2002. 121(4): p. 1177-1182.
44. Chang, Y.W., et al., *Castleman's disease of the axilla mimicking metastasis.* Clinical Imaging, 2007. 31(6): p. 425-427.
45. Gorkem, S.B. and A.M. O'Connell, *Abnormal axillary lymph nodes on negative mammograms: causes other than breast cancer.* Diagn Interv Radiol, 2012. 18(5): p. 473-9.
46. Meng, Y., et al., *Cost-effectiveness of MRI and PET imaging for the evaluation of axillary lymph node metastases in early stage breast cancer.* Eur J Surg Oncol, 2011. 37(1): p. 40-6.

47. Schrenk, P., et al., *Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma.* Cancer, 2000. 88(3): p. 608-14.
48. Veronesi, U., et al., *A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer.* N Engl J Med, 2003. 349(6): p. 546-53.
49. Martin, R.C., 2nd, et al., *Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer.* Ann Surg, 2005. 241(6): p. 1005-12; discussion 1012-5.
50. McMasters, K.M., et al., *Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used.* J Clin Oncol, 2000. 18(13): p. 2560-6.
51. Krag, D.N., et al., *Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2010. 11(10): p. 927-33.
52. Giuliano, A.E., et al., *Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial.* Jama-Journal of the American Medical Association, 2011. 305(6): p. 569-575.
53. Holwitt, D.M., 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.* American Journal of Surgery, 2008. 196(4): p. 477-482.
54. Mainiero, M.B., et al., *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.* American Journal of Roentgenology, 2010. 195(5): p. 1261-1267.
55. Mainiero, M.B., *Regional Lymph Node Staging in Breast Cancer: The Increasing Role of Imaging and Ultrasound-Guided Axillary Lymph Node Fine Needle Aspiration.* Radiologic Clinics of North America, 2010. 48(5): p. 989-+.
56. Feu, J., et al., *Metastatic breast carcinoma in axillary lymph nodes: in vitro US detection.* Radiology, 1997. 205(3): p. 831-5.
57. Williams, A.D., et al., *Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: A comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography.* American Journal of Roentgenology, 2001. 177(2): p. 343-348.
58. Obwegeser, R., et al., *Axillary lymph nodes in breast cancer: Is size related to metastatic involvement?* World Journal of Surgery, 2000. 24(5): p. 546-550.
59. Sever, A.R., et al., *Preoperative Sentinel Node Identification With Ultrasound Using Microbubbles in Patients With Breast Cancer.* American Journal of Roentgenology, 2011. 196(2): p. 251-256.
60. Yang, W.T., J. Chang, and C. Metreweli, *Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes.* Radiology, 2000. 215(2): p. 568-73.
61. Wojcinski, S., et al., *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. 12: p. 35.
62. Lehman, C.D., et al., *Indications for Breast MRI in the Patient with Newly Diagnosed Breast Cancer.* Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2009. 7(2): p. 193-201.
63. Mortellaro, V.E., et al., *Magnetic resonance imaging for axillary staging in patients with breast cancer.* J Magn Reson Imaging, 2009. 30(2): p. 309-12.
64. Krammer, J., et al., *Characteristics of axillary lymph nodes apparent on dynamic contrast-enhanced breast MRI in healthy women.* Clin Imaging, 2012. 36(4): p. 249-54.
65. Kvistad, K.A., et al., *Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI.* Eur Radiol, 2000. 10(9): p. 1464-71.

66. Wahl, R.L., et al., *Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group.* J Clin Oncol, 2004. 22(2): p. 277-85.
67. Ueda, S., 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. 8: p. 165.
68. Seenu, V., et al., *Potential of magnetic resonance spectroscopy to detect metastasis in axillary lymph nodes in breast cancer.* Magn Reson Imaging, 2005. 23(10): p. 1005-10.
69. Pandharipande, P.V., et al., *Staging MR lymphangiography of the axilla for early breast cancer: cost-effectiveness analysis.* AJR Am J Roentgenol, 2008. 191(5): p. 1308-19.
70. Nakai, G., et al., *Evaluation of axillary lymph nodes by diffusion-weighted MRI using ultrasmall superparamagnetic iron oxide in patients with breast cancer: initial clinical experience.* J Magn Reson Imaging, 2011. 34(3): p. 557-62.
71. Kim, T., A.E. Giuliano, and G.H. Lyman, *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis.* Cancer, 2006. 106(1): p. 4-16.
72. Yesildag A, O.O., *Tıbbi Görüntüleme Fizigi.* Manyetik rezonans görüntüleme fizigi
ed. G.U.e. Oyar O2003, Ankara: Tisamat Basım. 281-372.
73. 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.
74. Luypaert, R., et al., *Diffusion and perfusion MRI: basic physics.* Eur J Radiol, 2001. 38(1): p. 19-27.
75. Le Bihan, D., et al., *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders.* Radiology, 1986. 161(2): p. 401-7.
76. Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LeBihan, *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging.* Biophys J, 1994. 66(1): p. 259-67.
77. Engelbrecht, V., et al., *Diffusion-weighted MR imaging in the brain in children: findings in the normal brain and in the brain with white matter diseases.* Radiology, 2002. 222(2): p. 410-8.
78. Gray, L. and J. MacFall, *Overview of diffusion imaging.* Magn Reson Imaging Clin N Am, 1998. 6(1): p. 125-38.
79. Schaefer, P.W., P.E. Grant, and R.G. Gonzalez, *Diffusion-weighted MR imaging of the brain.* Radiology, 2000. 217(2): p. 331-45.
80. Provenzale, J.M. and A.G. Sorensen, *Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: theoretic considerations and clinical applications.* AJR Am J Roentgenol, 1999. 173(6): p. 1459-67.
81. Sorensen, A.G., et al., *Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging.* Radiology, 1999. 212(3): p. 785-92.
82. Moseley, M.E., et al., *Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy.* Magn Reson Med, 1990. 14(2): p. 330-46.
83. Maas, L.C., and Pratik Mukherjee. , *Diffusion MRI: Overview and clinical applications in neuroradiology.* Applied Radiology, 2005. 34.11 p. 44-60
84. Lai, P.H., et al., *Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging.* AJNR Am J Neuroradiol, 2002. 23(8): p. 1369-77.
85. Demaerel, P., et al., *Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.* Neurology, 1999. 52(1): p. 205-8.
86. Peng, S.S., et al., *Diffusion-weighted images in children with meningoencephalitis.* Clin Imaging, 2003. 27(1): p. 5-10.
87. Koh, D.M. and D.J. Collins, *Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology.* AJR Am J Roentgenol, 2007. 188(6): p. 1622-35.

88. de Bondt, R.B.J., et al., *Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma.* Neuroradiology, 2009. 51(3): p. 183-192.
89. Sumi, M., M. Van Cauteren, and T. Nakamura, *MR microimaging of benign and malignant nodes in the neck.* American Journal of Roentgenology, 2006. 186(3): p. 749-757.
90. Roy, C., et al., *Value of diffusion-weighted imaging to detect small malignant pelvic lymph nodes at 3 T.* European Radiology, 2010. 20(8): p. 1803-1811.
91. Papalia, R., et al., *Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients selected for radical cystectomy: detection rate of pelvic lymph node metastases.* Bju International, 2012. 109(7): p. 1031-1036.
92. Yasui, O., M. Sato, and A. Kamada, *Diffusion-Weighted Imaging in the Detection of Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer.* Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2009. 218(3): p. 177-183.
93. Kim, J.K., et al., *Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience.* J Magn Reson Imaging, 2008. 28(3): p. 714-9.
94. Luo, N., et al., *Apparent diffusion coefficient ratio between axillary lymph node with primary tumor to detect nodal metastasis in breast cancer patients.* J Magn Reson Imaging, 2013. 38(4): p. 824-8.
95. Wang, J.P., et al., *Differential Diagnosis of Axillary Inflammatory and Metastatic Lymph Nodes in Rabbit Models by Using Diffusion-Weighted Imaging: Compared with Conventional Magnetic Resonance Imaging.* Korean Journal of Radiology, 2012. 13(4): p. 462-466.
96. Kamitani, T., et al., *Detection of axillary node metastasis using diffusion-weighted MRI in breast cancer.* Clin Imaging, 2013. 37(1): p. 56-61.
97. Nakayama, J., et al., *Metastases in Mediastinal and Hilar Lymph Nodes in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Quantitative Assessment With Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Apparent Diffusion Coefficient.* Journal of Computer Assisted Tomography, 2010. 34(1): p. 1-8.
98. Usuda, K., et al., *Diffusion-Weighted Imaging Is Superior to Positron Emission Tomography in the Detection and Nodal Assessment of Lung Cancers.* Annals of Thoracic Surgery, 2011. 91(6): p. 1689-1695.
99. Tondo, F., et al., *Role of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of benign and malignant lesions of the chest-mediastinum.* Radiologia Medica, 2011. 116(5): p. 720-733.
100. Gumustas, S., et al., *Malignant versus benign mediastinal lesions: quantitative assessment with diffusion weighted MR imaging.* Eur Radiol, 2011. 21(11): p. 2255-60.
101. Kim, T., et al., *Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease.* AJR Am J Roentgenol, 1999. 173(2): p. 393-8.
102. Pereira, F.P., et al., *Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values.* AJR Am J Roentgenol, 2009. 193(4): p. 1030-5.
103. Razek, A.A., et al., *Invasive ductal carcinoma: correlation of apparent diffusion coefficient value with pathological prognostic factors.* NMR Biomed, 2010. 23(6): p. 619-23.

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2013/34-02**	**Tarih: 19.09.2013**
	Prof.Dr.Pınar BALCI'nın sorumlusu olduğu **"Meme Kanserli Olgularda, Aksiller Lenf Nodlarının Bening Malign Ayrımında Diffüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Değeri "** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	Besti
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Işıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Müge KİRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	