



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**RADYOLOJİ KLİNİğİ**

**AKSİLLER LENF NODLARININ BENİGN-MALİGN**  
**AYRIMINDA SUPERB MİKROVASKÜLER**  
**GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ**

**Dr. Oğuzhan Tokur**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2023**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA SAğLIK UYGULAMA ve ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**RADYOLOJİ KLİNİğİ**

**AKSİLLER LENF NODLARININ BENİGN-MALİGN**  
**AYRIMINDA SUPERB MİKROVASKÜLER**  
**GÖRÜNTÜLEMENİN YERİ**

**Dr. Oğuzhan Tokur**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Pelin Seher ztekin**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2023**

## TEŞEKKÜR

İlk olarak, asistanlık eğitimim boyunca hem iyi bir hekim hem de iyi bir radyolog olmam için bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, çok değerli ve saygıdeğer hocam Sayın Doç. Dr. Pınar Nercis KOŞAR'a,

Öğrencisi olma fırsatı elde ettiğim için kendimi her zaman şanslı hissettiğim, bilgi ve desteği ile bana her alanda paha biçilemez değerler kazandıran kıymetli tez hocam Sayın Doç. Dr. Pelin Seher ÖZTEKİN'e

Asistanlık eğitimim boyunca engin bilgileri ve yardımları ile bugüne ulaşmamı sağlayan başta sayın Uzm. Dr. Enver Necip KÖSEOĞLU, Prof. Dr. Elif ERGÜN ve Prof. Dr. Hasan YİĞİT olmak üzere tüm Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Akademik yol göstericiliği ve desteği ile yanımda olan Doç. Dr. Sonay AYDIN'a,

Birlikte geçirdiğimiz yıllar boyunca uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarım ile kliniğimizde görevli teknisyen, hemşire ve personelimize,

Hayatım boyunca desteklerini hep arkamda hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip sevgili aileme teşekkür ederim.

Tanıştığımız günden bugüne her zaman yanımda olan, varlığı bana güç veren, sevgili eşim Dr. Canan TOKUR'a ayrıca sonsuz teşekkürler.

Dr. Oğuzhan Tokur

2023

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
TABLolar LİSTESİ .....	vi
ŞEKİL LİSTESİ .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. MEME DOKUSU .....	4
2.1.1 Meme Embriyoloji ve Gelişimi .....	4
2.1.2. Meme Anatomisi .....	7
2.2. AKSİLLA .....	10
2.2.1. Aksiller Anatomi .....	10
2.2.2. Aksiller Görüntüleme .....	13
2.2.3. Ultrasonografik Değerlendirme .....	13
2.2.3.1. Metastatik Lenf Nodlarının Genel Ultrasonografik Görüntüleme Özellikleri .....	13
2.2.3.2. Aksilla Değerlendirilmesinde USG Tekniği .....	14
2.2.3.3. Gri Skala Ultrasonografi İncelemesi .....	14
2.2.3.4. Doppler Ultrasonografi İncelemesi .....	16
2.2.3.4.1. Continuous-wave (CW) Doppler .....	17
2.2.3.4.2. Pulsed-wave (PW) Doppler .....	17
2.2.3.4.3. Renkli Doppler Ultrasonografisi (RDUS) .....	17
2.2.3.4.4. Power Doppler USG (PDUS) .....	18
2.2.3.4.5. Kontrastlı USG .....	19
2.2.3.4.6. Superb Mikrovasküler Görüntüleme (SMI) .....	19
2.2.3.4.7. US Elastografi .....	21
2.2.4. Aksiller Lenf Nodlarının Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Değerlendirilmesi .....	22
2.2.5. Aksiller Lenf Düğümlerinin BT ve Radyonüklid Görüntüleme .....	26

2.2.6. Girişimsel Değerlendirme .....	28
2.2.6.1 US Aracılı İİAB ve Kor Biyopsi .....	28
2.2.6.2 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) .....	28
2.2.6.3 Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu .....	29
2.3. MEMENİN AJCC TNM EVRELEME SİSTEMİ.....	29
2.3.1. Anatomik TNM Evrelemesi .....	30
2.3.1.1 Primer Tümörün Klinik Anatomik Evreleme.....	31
2.3.1.2. Aksiller Lenf Nodu Seviyeleri ve Klinik Anatomik Nodal Evreleme	32
2.3.1.3. Klinik Uzak Metastaz Evreleme.....	32
2.3.2. Prognostik Belirteçler ve Prognostik Evreleme .....	33
2.3.2.1. Tümör Derecesi .....	33
2.3.2.2. ER, PR ve HER2 Ekspresyonu ve Gen Ekspresyon Profili .....	33
2.3.2.3. Çoklu Gen Paneli.....	34
2.3.2.4. Evre Değişimi.....	34
2.4. AKSİLLER TUTULUMA GÖRE GENEL YAKLAŞIM.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	40
3.1. Hasta Seçimi.....	40
3.2. Ultrasonografik Değerlendirme.....	40
3.3. İstatistiksel Analiz .....	42
4. BULGULAR .....	43
4.1. Gözlemciler Arası Uyum .....	55
5. TARTIŞMA .....	56
6. SONUÇ .....	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. ÖZGEÇMİŞ .....	68
9. EKLER.....	71

## KISALTMALAR

<b>AG</b>	: Ağırlıklı Görüntü
<b>AJCC</b>	: Amerikan Ortak Katılımlı Kanser Komitesi
<b>ALND</b>	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
<b>Ark.</b>	: Arkadaşları
<b>AUC</b>	: Eğri Altında Kalan Alan
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CC</b>	: Kraniokaudal
<b>CI:</b>	: Güvenirlik Aralığı
<b>COVID-19</b>	: Koronavirüs Hastalığı 2019
<b>cSMI</b>	: Renkli Mod Superb Mikrovasküler Görüntüleme
<b>CW</b>	: Continuous-wave
<b>DCE-MRG</b>	: Dinamik Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>ER</b>	: Östrojen Reseptör
<b>HER-2</b>	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör 2
<b>İİAB</b>	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>MLO</b>	: Mediolateral Oblik
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>mRNA</b>	: Mesajcı RNA
<b>mSMI</b>	: Monokrom Superb Mikrovasküler Görüntüleme
<b>NPV</b>	: Negatif Prediktif Değer
<b>PDUS</b>	: Power Doppler Ultrasonografi
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi

<b>PPV</b>	: Pozitif Prediktif Değer
<b>PR</b>	: Progesteron Reseptör
<b>PRF</b>	: Atım tekrarlama Frekansı
<b>PW</b>	: Pulsed-wave
<b>RDUS</b>	: Renkli Doppler Ultrasonografisi
<b>SI</b>	: Sinyal İntensitesi
<b>SLN</b>	: Sentinel Lenf Nodu
<b>SLNB</b>	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
<b>SMI</b>	: Superb Mikrovasküler Görüntüleme
<b>T</b>	: Tesla
<b>T1AG</b>	: T1 Ağırlıklı Görüntü
<b>T2AG</b>	: T2 Ağırlıklı Görüntü
<b>T2*AG</b>	: T2 Yıldız Ağırlıklı Görüntü
<b>Tis</b>	: Tümör İn-situ
<b>US</b>	: Ultrasonografi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VI</b>	: Vasküler İndeks

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: USG Yöntemlerinin Karşılaştırılması.....	21
Tablo 2: Klinik ve Patolojik olarak Meme Kanserinin Anatomik Evrelemesi .....	35
Tablo 3: Klinik Anatomik Bölgesel Lenf Nodu Evrelemesi.....	36
Tablo 4: Klinik ve Patolojik Olarak Anatomik Evrelemede Uzak Metastaz .....	37
Tablo 5: Anatomik Evreleme Özeti .....	38
Tablo 6: Evre Değişim Örnekleri .....	39
Tablo 7: Hastaların patolojik sonuçlarına göre demografik verileri.....	43
Tablo 8: PDUS ve SMI inceleme bulgularına göre vasküler yapıların dağılım, sayı ve görünüm özellikleri.....	45
Tablo 9: Benign ve Malign Lenf Nodlarının Ayrımında İncelenen Özelliklere Göre PDUS ve SMI Metotlarının Tanısal Değeri .....	48
Tablo 10: Benign ve Malign Lenf Nodlarının Ayrımında İncelenen Özelliklerin Kombinasyonlarına Göre PDUS ve SMI Metotlarının Tanısal Değeri .....	50
Tablo 11: İnceleme Sonrası Meme Kanseri Tanısı Alan Hastaların Aksiller Lenf Nodlarının Değerlendirilmesinde Araştırılan Özelliklere Göre PDUS ve SMI Metotlarının Tanısal Değeri .....	52
Tablo 12: İnceleme Sonrası Meme Kanseri Tanısı Alan Hastaların Aksiller Lenf Nodlarının Değerlendirilmesinde Araştırılan Özelliklerin Kombinasyonu Sonrası PDUS ve SMI Metotlarının Tanısal Değeri .....	54

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1;Süt kanalları.....	5
Şekil 2; Meme dokusunun normal gelişimi.....	6
Şekil 3: Meme dokusunu besleyen arterler ve dalları.....	8
Şekil 4: Meme dokusunun lenfatik drenajı ve seviyeleri.....	9
Şekil 5: Mamografi incelemesi.....	10
Şekil 6: Gri skala US incelemesi.....	15
Şekil 7: Doppler Etkisi.....	16
Şekil 8: RDUS incelemesi.....	18
Şekil 9: PDUS incelemesi.....	19
Şekil 10: mSMI incelemesi.....	20
Şekil 11: cSMI incelemesi.....	21
Şekil 12: Meme MRG incelemesi.....	24
Şekil 13: Sinyal intensitesi-zaman grafiği.....	26
Şekil 14: Kontrastlı BT incelemesi.....	27
Şekil 15: Şüpheli lenf nodları ve vasküler dağılım özellikleri.....	44
Şekil 16: PDUS ve SMI karşılaştırması.....	46
Şekil 17: PDUS ve SMI karşılaştırması.....	46
Şekil 18: İncelenen vasküler özelliklere göre ROC eğrisinde SMI ve PDUS metotlarının tanısal değerleri.....	49
Şekil 19: İncelenen vasküler özelliklerin kombinasyonlarının kullanımına göre ROC eğrisinde SMI ve PDUS metotlarının tanısal değerleri.....	51
Şekil 20: İnceleme sonrası meme kanseri tanısı alan hastaların şüpheli aksiller lenf nodlarının vasküler özelliklerine göre ROC eğrisinde SMI ve PDUS metotlarının tanısal değerleri.....	53
Şekil 21: İnceleme sonrası meme kanseri tanısı alan hastaların şüpheli aksiller lenf nodlarının vasküler özelliklerinin kombinasyonuna göre ROC eğrisinde SMI ve PDUS metotlarının tanısal değerleri.....	55

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Meme kanserlerinde, prognozu ve tedaviye yaklaşımı belirlemede aksiller lenf nodlarının ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesi önemlidir. Şüpheli aksiller lenf nodlarının gri skala ve Doppler USG bulguları bilinmekle birlikte enfeksiyonlar ve günümüzde koronavirüs 2019 (COVID-19) pandemisi sebebi ile artan aşılama sonrasında da aksiller lenf nodlarında benzer bulgular görülmekte ve bu durum benign/malign ayırımını zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada amacımız, vasküler yapıları göstermede daha efektif ve yeni bir Doppler yöntemi olan Superb Mikrovasküler Görüntüleme (SMI)'nin şüpheli aksiller lenf nodlarının ayırımında tanısıl katkısını değerlendirmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Etik kurul onayı alındıktan sonra prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamıza, meme USG incelemesi sırasında aksillada şüpheli lenf nodu saptanan 102 hasta dahil edildi. İncelemeler Toshiba Aplio a (Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan) USG cihazı yüksek frekanslı (14-18 MHz) lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Şüpheli lenf nodlarının vasküler yapılarına ait dağılım, görünüm ve sayı özellikleri, Power Doppler US (PDUS) ve SMI yöntemleri ile ayrı ayrı incelenerek kaydedildi. Daha sonra lenf nodları klinik şüpheye göre histopatolojik olarak konfirme edildi ya da USG ile 1-3 aylık takibe alındı. Patoloji sonucu ya da takip bulgularına göre her iki yöntemle elde edilen görüntüler tekrar değerlendirildi ve bulgular karşılaştırıldı. PDUS ve SMI'da incelenen özelliklerin kombinasyonlarının da tanıdaki anlamlılığı değerlendirildi. İnceleme sırasında meme kanseri tanısı alan 59 hastanın, aksiller lenf nodlarına ait görüntüleme bulguları da ayrıca değerlendirilerek karşılaştırıldı. Son olarak 22 yıl ve 4 yıl tecrübeye sahip iki radyolog, hastanın kliniğini ve patoloji sonucunu bilmeden görüntüleri ayrı ayrı inceledi ve gözlemciler arasında uyum değerlendirilmesi yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan 102 hastada, 67 benign, 41 malign toplamda 108 lenf nodu değerlendirildi. İncelenen özellikler yönünden benign ve malign lenf nodu grupları arasında PDUS incelemesi ile anlamlı farklılık saptanmazken, SMI ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). ROC analizinde SMI ile tüm kombinasyonlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte en yüksek AUC (AUC: 0,776,  $p<0,001$ ) ve doğruluk (%78,70) değerleri dağılım-görünüm

kombinasyonu ile ulaşıldı. PDUS'de ise istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilemedi. Gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesinde kappa değeri SMI'da dağılımda 0.75, görünümde 0.66; PDUS'de ise dağılımda 0.84, görünümde 0.82 hesaplanmış olup önemli derecede uyum olduğu görüldü. Vasküler sayı değerlendirmede ise grup içi korelasyon katsayısı SMI'da 0.918 ve PDUS'de 0.939 hesaplanarak mükemmel güvenilirlik seviyesinde olduğu görüldü.

**Sonuç:** SMI, cerrahi işlem öncesinde şüpheli aksiller lenf nodlarını daha yüksek doğrulukta ayırabilmekte olup maliyet etkinliği ve hasta morbiditesi açısından önemli katkılar sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Aksilla, Lenf nodu, Malignite, SMI, Ultrasonografi

## ABSTRACT

**Objective:** The assessment of axillary lymph nodes (ALNs) with ultrasound (US) is essential to determine the treatment and prognosis for the patients with breast cancer. Although US findings of malignancies in ALNs are well-known, there are different etiologies can cause the same findings such as infections and increased vaccinations especially after coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. In this study we aim to reveal the diagnostic performance of superb microvascular imaging (SMI) in suspicious axillary lymph nodes and compare it with the diagnostic performance of power Doppler US (PDUS).

**Material and Method:** 102 patients who have suspicious lymph nodes in the axilla were included in our prospective study, which was conducted after the ethics committee's consent. A high frequency (14–18 MHz) linear probe of the Toshiba Aplio a USG device (Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan) was used for the study. Power Doppler US (PDUS) and SMI methods were used individually to assess suspicious lymph nodes in terms of distribution, appearance and number of the lymph nodes' vascular structures were evaluated, and images were taken. It was then confirmed histopathologically based on clinical suspicion or followed up for 1-3 months by US. Subsequently, images were re-evaluated and compared with each other according to pathology results or follow-up findings. We also revealed the diagnostic performance of using the each possible combination of these features in PDUS and SMI. In addition, the axillary vascular findings of 59 patients who were diagnosed with breast cancer during the study were also reviewed. Finally, two radiologists with 22 years and 4 years of experience examined the images separately, without knowing the patient's clinic and pathology result, to evaluate the compatibility between the observers.

**Results:** In total, 108 LNs, 67 benign and 41 malignant, were evaluated in 102 patients. Interobserver agreement was moderate to strong for both SMI and PDUS. Although there were no significant differences in terms of the vascular features between two groups in PDUS, there were statistically substantial differences between them in SMI ( $p < 0.001$ ). The diagnostic performance of the each combination in ROC analysis revealed that the highest accuracy (%78,70) and AUC value in the ROC analysis was

acquired by distribution-appearance combinations (AUC: 0.776,  $p < 0.001$ ). Statistically significant data could not be obtained in PDUS. In the evaluation of interobserver agreement for SMI, the kappa value was 0.75 in the distribution and 0.66 in appearance; for PDUS, it was calculated as 0.84 in the distribution and 0.82 in the appearance, which is revealed that there was a significant agreement between observers. For number of vascularity, the intragroup correlation coefficient was calculated as 0.918 in SMI and 0.939 in PDUS, which is revealed an excellent reliability level.

**Conclusion:** SMI provides us to distinguish suspicious ALNs with higher accuracy before the surgical procedure and makes contributions to cost-effectiveness and patient's morbidity.

**Keywords:** Axilla, Lymph node, Malignancy, SMI, Ultrasound

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda dünya genelinde en sık görülen kanser türü olup tüm kanser olgularının neredeyse ¼'ünü oluşturmaktadır[1, 2]. Tanı ve taramada mamografi ile meme ultrasonografi (USG) tetkiki temel radyolojik görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Meme kanserlerinde en önemli prognostik faktör aksiller lenf nodu metastazı varlığıdır [1, 3]. Meme kanseri olgusunda aksiller lenf nodu tutulumunun gösterilmesi cerrahi planlama, tedavinin belirlenmesi ve prognoz değerlendirmesinde önemli bir yol göstericidir. Bu sebeple meme muayenesi sırasında aksiller bölgedeki lenf nodları da mutlaka değerlendirilmelidir[3, 4]. Enfeksiyonlar, bazı granüloamatöz hastalıklar ve özellikle günümüzde koronavirus 2019 (COVID-19) pandemisi sebebi ile artan aşılama sonrasında aksiller lenf nodlarında patolojik bulgular ortaya çıkabilmekte, bu durum benign patolojilerin malign tutulum ile karışmasına sebep olabilmektedir[5-7].

Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), lenf nodu tutulumu göstermede en güvenilir yöntem olmakla birlikte sinir/damar hasarı, enfeksiyon, lenfödem, ağrı, omuz hareketlerinde kısıtlılık ve kolda güçsüzlük gibi artmış morbiditeye sebep olabilmektedir. Bu sebeple evrelemede, daha az invaziv bir yöntem olan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) kullanılmaya başlanmıştır[8]. SLNB, tanımlı morbiditelerin daha az gözleendiği diğer bir yöntem olup primer tümör çevresine mavi boya ya da radyoaktif kolloid enjeksiyonu sonrasında ilk etkilenen aksiller lenf nodunun analizine dayanmaktadır[9, 10]. Erken evreli tümörlerde standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir ve negatif sonuçlarda aksiller lenf adenektomi yapılmamaktadır. 2'den az pozitif sentinel lenf nodu (SLN) varlığı konservatif tedavi yaklaşımına yönlendirmektedir. Ancak mastektomi endikasyonu olan ya da meme /aksiller cerrahi öyküsü olan hastada SLN pozitifliği aksiller lenfadenektomiyi gerektirmektedir. Bu yöntem yüksek evreli tümörlerde (T3 ve T4), inflamatuvar kanserlerde, konservatif tedavi planlanan DCIS olgularında ve gebelerde kontrendikedir[3, 11]. Her iki yöntemin morbidite ve maliyet üzerine olumsuz etkileri, cerrahi olarak lenf nodu evrelemesinin tartışılmasına sebep olmaktadır. Öncesinde görüntüleme yöntemleri ile

lenf nodlarının değerlendirilmesi aksiller lenf nodu diseksiyonundan daha yüksek fayda görecek hastaların seçiminde katkı sağlayabilmektedir[12, 13].

Radyolojik olarak kullanılan temel görüntüleme yöntemi USG ve mamografi olmakla birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT)/pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) de daha düşük duyarlılıkta kullanılabilir. USG; non-invaziv, kolay ulaşılabilir, ucuz, hızlı ve radyasyon iğermemesi sebebi ile ilk ve en önemli görüntüleme yöntemidir[1, 14]. Gerçek zamanlı olarak ince iğne aspirasyon ya da kor biyopsiye imkân vermesi diğer önemli özelliklerini oluşturmaktadır. Operasyon öncesi patolojik tanı bilinmesi preoperatif ve postoperatif süreci etkilemekte olup neoadjuvan kemoterapi başlanmasında ya da mastektomi flebine radyoterapi kararında yol göstericidir[15].

Çeşitli ultrasonografik yöntemler ile lezyonların birçok özelliği değerlendirilebilmektedir. Gri skala US incelemesi ile lenf nodlarının morfolojik özellikleri benign- malign ayırımına katkı sağlar. Doppler US incelemesi ile lenf nodlarının vaskülarizasyon özellikleri değerlendirilebilir. Özellikle Power Doppler USG (PDUS) ile vasküler yapıların varlığı, renkli Doppler USG (RDUS)'ye göre daha iyi değerlendirilebilmektedir. Son yapılan çalışmalar, daha yeni bir yöntem olan Superb Mikrovasküler Görüntüleme (SMI) sayesinde lezyonların vasküler özelliklerinin diğer yöntemlere göre çok daha etkili olduğunu göstermekte ve kullanım alanı araştırmalarla genişlemektedir[14, 16-26].

SMI, sahip olduğu özel algoritma ile gürültü adı verilen doku hareketinin oluşturduğu artefaktları engelleyerek düşük hızdaki akımlardan da sinyal alabilen yeni bir yöntemdir. Doppler ultrason sinyalleri hem kan akımından hem de doku hareketinden kaynaklanmaktadır. Konvansiyonel Doppler teknikleri, doku hareketinden oluşan artefaktları önlemek için özel tek yönlü duvar filtreleri kullanmaktadır. Ancak bu filtreler gürültü ile birlikte yavaş akımlara ait sinyalleri de baskılamaktadır. SMI yönteminde ise farklı olarak, çok yönlü duvar filtreleme tekniği kullanarak artefaktı belirgin azaltırken düşük hızlı akım sinyallerinin alınması sağlanmaktadır. Bu sayede lezyon içindeki çok düşük hızdaki akım varlığında bile sinyal alınabilmektedir [6, 22, 25, 27-29].

Bu çalışmada, şüpheli aksiller lenf nodlarında benign-malign ayırımında SMI'nın tanısal katkısını ve diğer bir Doppler görüntüleme yöntemi olan PDUS ile karşılaştırarak tanısal anlamda üstünlüğünü göstermeyi amaçladık. Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız, aksiller lenf nodlarının SMI ile değerlendirildiği, literatürdeki en fazla hasta popülasyonu ile gerçekleştirilen çalışma olup nicel ve nitel verilerin birlikte kullanıldığındaki tanıya katkısının değerlendirildiği ilk çalışmadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin 5. en sık sebebidir[30, 31]. Dünya genelinde sadece 2020 yılında 2,3 milyon meme kanseri vakası görülürken 685.000 kişi hayatını kaybetmiştir. Tüm kanser olgularının %34.5'ini meme kanseri oluşturmaktadır[31]. Hastaların tedavisini ve prognozunu belirlemede en önemli basamaklardan biri lenf nodu tutulumu araştırmaktadır. Bu sebeple radyolojik değerlendirme için meme anatomisi ve lenfatik drenajı bilinmelidir. Ek olarak varyasyonlar ile patolojinin karışmaması, anatomik yerleşime göre ayırıcı tanıda daraltılması ve girişimsel işlemlerde komplikasyon gelişiminin minimuma indirilmesi için radyologların meme anatomisine hâkim olması gereklidir.

### 2.1. MEME DOKUSU

#### 2.1.1 Meme Embriyoloji ve Gelişimi

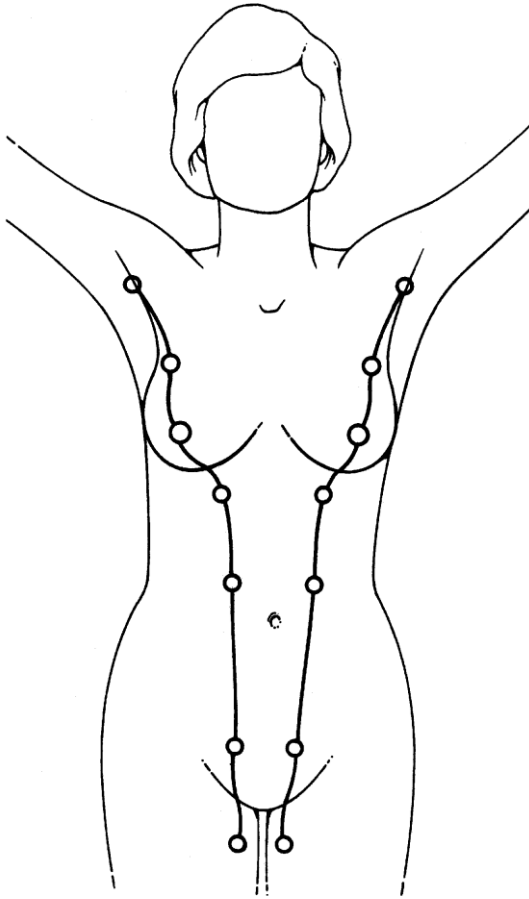
Meme, kadınlarda sekonder seks karakteri olarak görev yapan ayrıca süt üretimini sağlayan bir çift organdır[32]. Ektoderm ve mezenkim embriyolojik gelişiminden sorumludur. Ektoderm duktus ve alveol oluşumunda görevli iken bağ dokusu ve damarlar mezenkimden gelişir[33]. Meme bezleri ter bezlerinin farklılaşmış ve ileri düzeyde özelleşmiş halidir[34, 35].

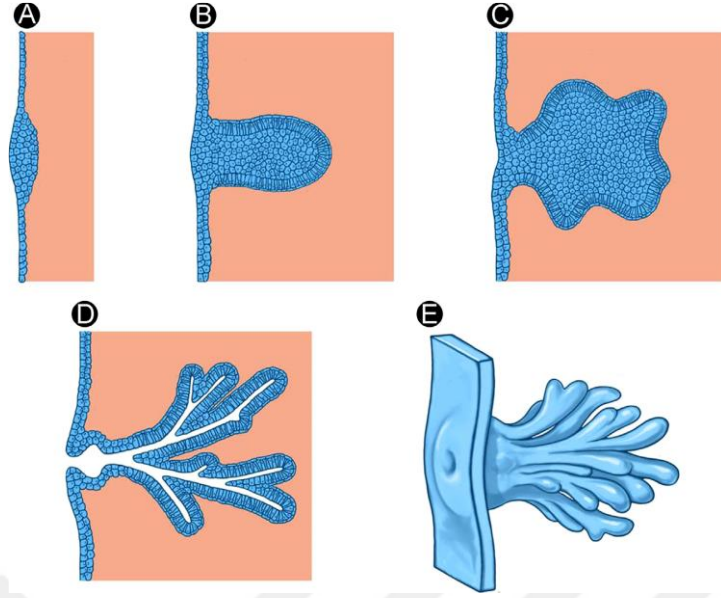
Intrauterin gelişimin 5-6. haftalarında ektodermden gelişen 2 adet süt çizgisi oluşur [36]. Bu çizgi vücudun ön kısmında her iki aksiller bölgeden başlayarak inguinal bölgelere dek uzanmaktadır[32, 35, 36] (Şekil 1). Bu hat üzerinde pektoral bölgede ilkel meme tomurcuğu (mammary primordia) geliştikten sonra proksimal ve distal kısımları kaybolur. Bu kaybolmada bir bozulma ortaya çıkarsa infantlarından %1'den azını görülen, çizgi hattı boyunca herhangi bir yerde aksesuar meme dokusu (polimasti) ya da aksesuar meme başı (politeli) ortaya çıkabilir[35-37]. Meme deri bezleri ile aynı ektodermden köken almaktadır[38]. Ektodermal ilkel meme dokusundaki kalınlaşma ile dermisin içine doğru büyüme gösterir ve primer tomurcuğu oluşturur. Böylece ektoderm ile mezoderm arası uzanan 16-24 arası sekonder tomurcuk gelişimi olur. Daha sonra bu primer tomurcuk kanalize olarak süt

kanallarına ve alveollere dönüşüm gösterir (Şekil 2). Stromal doku gestasyon boyunca gelişim gösterir. Meme ucu ise epidermal yüzde son trimesterde konkav şekilde gözlenir. Term döneme yakın konveks hale gelerek büyük süt kanalları ile bağlantı kurar[33, 39]. Meme başının konveks hale gelmesini sağlayan sebace bezler (montgomery) ve erektil dokunun gelişimidir[39]. Eğer konveks hale gelmezse retrakte meme başı şeklinde kalabilir[35]. Gelişim sırasında ayrıca çevreleyen dokuda pigmentasyon oluşur.

**Şekil 1;**Süt kanalları. İntrauterin 5-6. haftada gelişmeye başlayan, her iki aksiller bölgeden kaudalde inguinal bölgelere uzanan bilateral süt çizgileri görülmekte.

Gelişimi sırasında herhangi bir bozulma sonucu polimasti ya da politeli ortaya çıkabilir[33].





**Şekil 2;** Meme dokusunun normal gelişimi. A; Meme tomurcuğu 5. gestasyonel haftada görülmeye başlar. B; 5. haftadan sonra meme tomurcuğu derin dokulara doğru ilerlemeye başlar. C; 5-12. haftalar arasında sekonder tomurcuklanma oluşturmaya başlar. D; 12. haftada meme lobülleri görülmeye başlar. E; 12. haftada sonra meme lobülleri uzayıp dallanarak bağlantılar oluşturur ve meme kanalları ile meme başına bağlanarak büyümeye devam eder[39]

Doğumla birlikte sadece ana süt kanalları gelişmiş olarak görülür ve meme bezleri puberteye kadar gelişimini tamamlamaz. Pubertal gelişim kadın ve erkekte farklı olarak seyir gösterir. Androjen etkisi sebebi ile erkek meme dokusu büyük oranda yağ doku ile az miktarda rezidual kanal ve stromadan oluşur. Puberte ile birlikte kadınlarda ovaryen östrojen ve progesteron, meme dokusundaki epitelyal ve bağ doku gelişimini uyararak boyutlarında artışa sebep olur.

Gebelik döneminde meme dokusunda hormonal değişikliklere bağlı olarak farklılıklar görülmektedir. Gebelikle birlikte östrojen, progesteron, büyüme homonu, prolaktin ve plasental hormonlar ile meme dokusunun boyutları artmaya başlar, yüzeysel venler genişler ve meme başı koyulaşır[40]. Gebelik süresince stromal dokular yerini proliferatif glandüler dokulara bırakır. 3. Trimesterde süt üretimini sağlayan sekretuar hücreler gelişir. Oksitosin bu farklılaşmayı ve proliferasyonu tetiklemektedir. Doğum sonrasında ise östrojen ve progesteron seviyeleri düşerek laktasyonun başlaması sağlanır. Prolaktin süt üretimindeki ana hormon olmakla birlikte büyüme hormonu ve insülin de katkı sağlar. Emzirme boyunca üretim devam

eder. Emzirme bittiğinde ise büyümüş dokular atrofiye gider ve meme boyutları azalır[39].

Menopoz ile birlikte meme dokusunu oluşturan duktuslar ve glandüler dokular azalmaya ve küçülmeye başlayarak yerlerini bağ dokusu ile yağ dokusuna bırakır.

### **2.1.2. Meme Anatomisi**

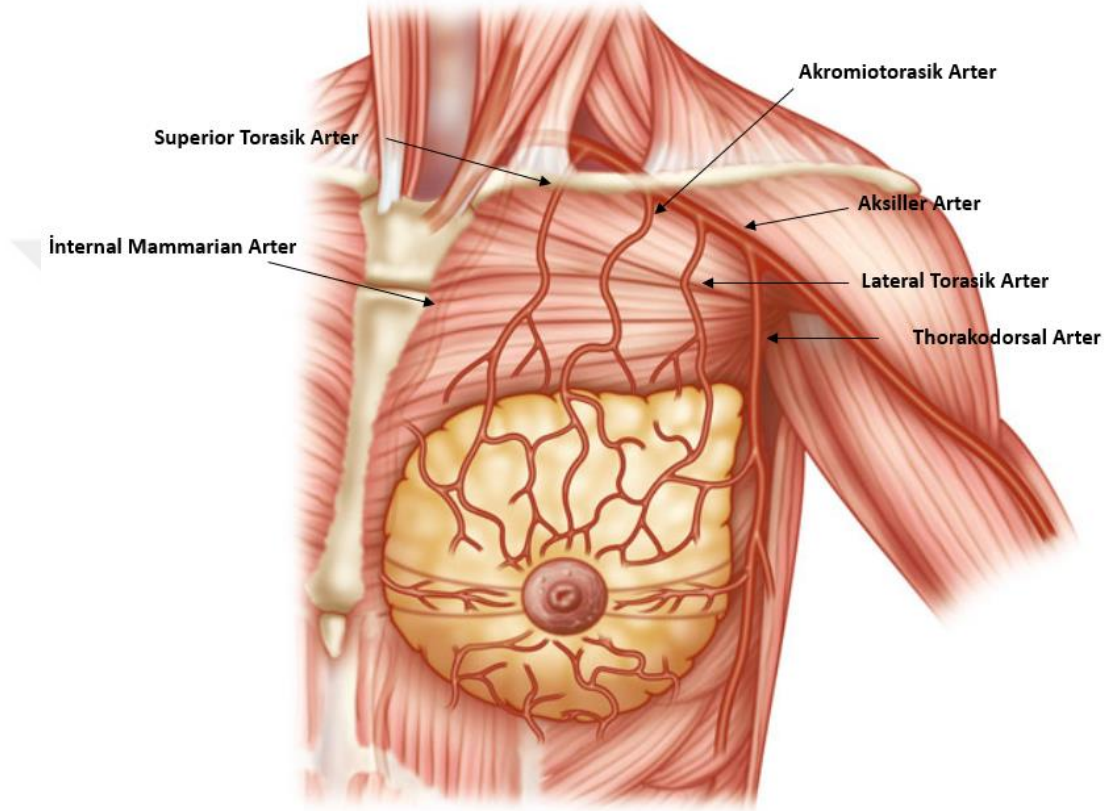
Meme dokusu anterior toraks duvarında 2-6. kostalar düzeyinde bulunur [41]. Sınırları superiorda 3. kosta, inferiorda inframmarian katlantı, medialde sternum mediali ve lateral midaksiller çizgiden oluşur[34]. Büyük bölümü pektoralis major kası üzerinde konumlu olup serratus anterior ve abdominal oblik kasının superioru ile teması bulunmaktadır. Sıklıkla aksiller bölgeye uzanım gösterir.

Meme dokusu iki fasya tabakası arasında bulunur: Yüzeysel fasya, dermisin altında yerleşimlidir. Derin fasya ise pektoral kasın anteriorunda bulunur[39, 42]. Cooper ligamanları meme dokusunun cilde tutunmasını sağlar[39, 43]. Bu ligamanlar meme dokusu ile dermis arasında uzanan bağ dokusuna ait fibröz bantlardır. Kasılmaları ciltte portakal kabuğu görünümü olarak adlandırılan küçük çukurlaşmalar oluşturur ve bu bulgu klinik olarak meme tümörleri ile ilişkilidir[41]. Retromammarian bursa ise meme dokusunu pektoral kasta ayırmaktadır. Bursadaki Cooper ligamanları ve gevşek areolar doku, memenin göğüs duvarından ayrı olarak hareket etmesine olanak sağlar.

Meme dokusu, epitelyal kökenli komponentler ve stromadan meydana gelir. Meme dokusunun %10-15'ini epitelyal komponentler, %85-90'ını stromal doku oluşturmaktadır[42]. Meme dokusu 15-20 lobdan oluşmaktadır. Her lob 20 ile 40 arası değişen lobüllerden, her lobül ise tubuloalveolar bezlerden meydana gelir. Her bir lob majör süt kanallarına açılmaktadır. Bu kanallar da areola altında laktiferöz sinüse açılır ve buradan meme başına ilerler.

Temelde 3 büyük arter meme dokusu beslenmektedir: İnternal mammarian arterden (= İnternal toraksik arter) köken alan anterior perforan interkostal dallar memenin medialini ve santralini besler. Ayrıca memenin genel olarak %60'lık bir kısmının kanlanması sağlar[36]. Aksiller arterden köken alan lateral toraksik arter, torakoakromial arterin pektoral dalları ve aksiller arterden köken alan bazı dallar üst

dış kadranın kanlanmasını sağlar. Bu kısım meme dokusunun kanlanmasının %30'unu oluşturur. Posterior interkostal arter dalları, meme dokusunun geri kalan bölümlerinin kanlanmasından sorumludur. Meme başı ise internal mammarian arter dalları ile beslenmektedir[44] (Şekil 3). Arterlerle birlikte seyir gösteren drenaj venler ise internal torasik vene ve aksiller vene açılır[39].

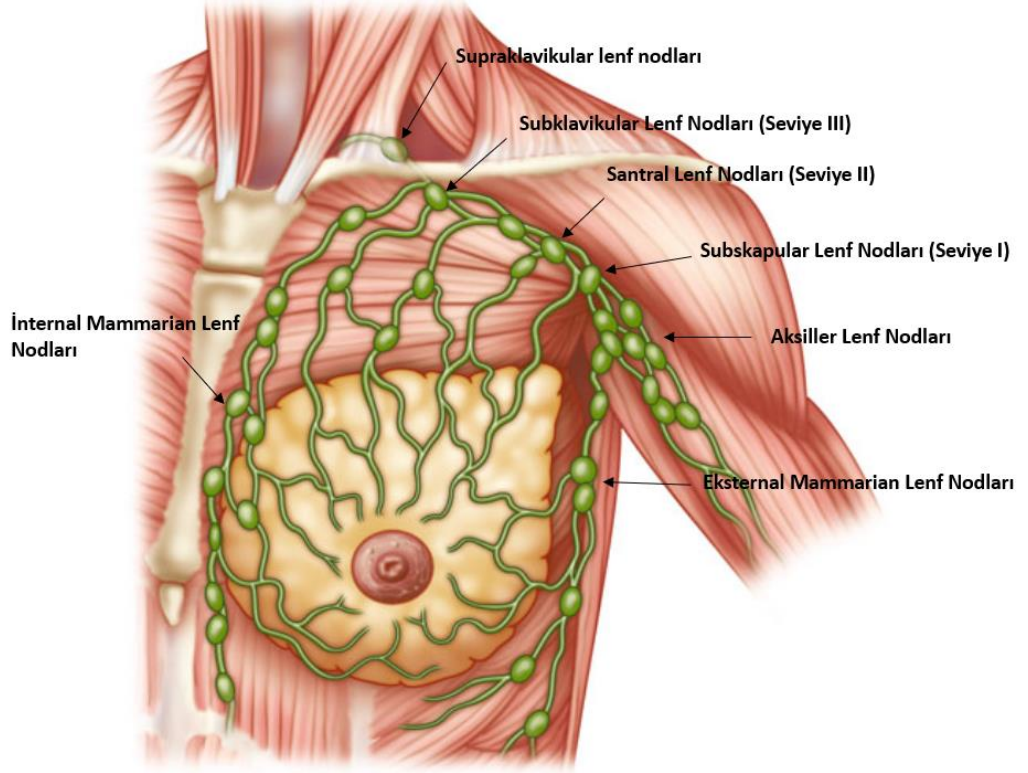


**Şekil 3:** Meme dokusunu besleyen arterler ve dalları[32]

Meme dokusunun sinirsel iletimi lateral ve anterior ciltte 6. İnterkostal sinirlerin cilt dalları ile, superior bölümü supraklavikular sinirden köken alan sinir dalları ile olur. Meme başı 5. interkostal sinir dalları ile uyarı iletmektedir[34]. 2. interkostal sinirin lateral kutanöz dalı olan interkostobrakial sinir, kolun medial kesiminin duyusunu almakta olup aksiller lenf nodu diseksiyonu sırasında hasarlanırsa bu bölgede duyu kaybı ortaya çıkar[32].

Meme kanserlerinde en önemli prognostik faktör lenf nodu metastazı olduğundan lenfatik sistemin bilinmesi önemlidir. Lenfatik drenajı büyük oranda aksiller lenf nodlarına olurken meme dokusunun medialinde lenfatik drenaj internal

mammarian arter dallarını takip ederek parasternal lenf nodu grubuna gerçekleşir. Yüzeysel lenfatik dallar ise karşı meme ya da ön karın duvarındaki lenfatikler ile ilişkili olabilmektedir [34] (Şekil 4).



**Şekil 4:** Meme dokusunun lenfatik drenajı ve seviyeleri[32]

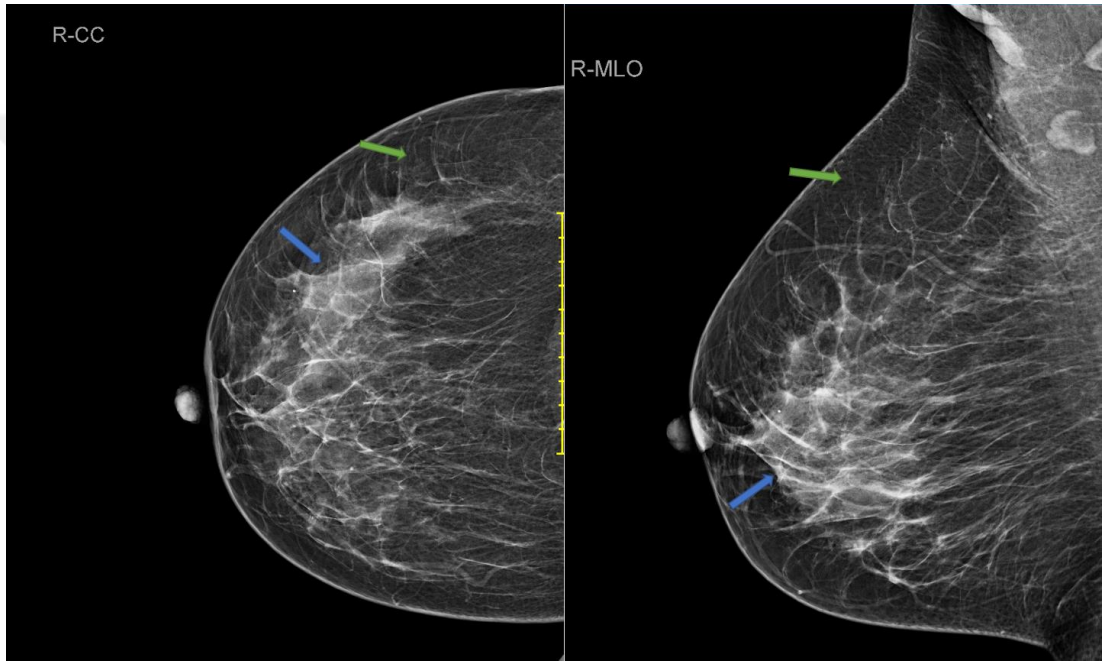
### 2.1.3. Meme Görüntüleme

Meme görüntülemesi birçok yöntem ile yapılabilmektedir. Bunların başında ultrason ve mamografi gelirken manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve nükleer görüntüleme de kullanılabilir.

Radyolojik olarak her bir komponent farklı özelliklerde görülmektedir. Ayrıca yaş, hamilelik, laktasyon gibi durumlarda bu komponentlerin boyut ve miktarında değişiklik oluşturmaktadır. Retroareolar bölgede çok sayıda ana süt kanalının varlığı da bu bölgede heterojen ve kompleks bir görünüm oluşmasına sebep olur[45].

En sık kullanılan görüntüleme yöntemi dijital mamografidir. Mamografide fibroglandular doku daha dens, çevre yağ doku daha radyolüsen olarak gözlenir (Şekil 5). Göğüs duvarı ve aksiller lenf nodları da görüntüleme alanına giren yapılardır.

Mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (CC) olmak üzere 2 şekilde görüntüleme alınır. Ultrason incelemesinde ise yağ doku hipoekoik görülürken fibroglandular doku hiperekoik olarak gözlenmektedir. Kaslar sıklıkla referans ekojenite olarak değerlendirilir ve izoekoiktir. Kostalar görüntüleme alanına girdiğinde posterior kesimlerinde akustik gölgelenme oluşturan ekojeniteler olarak gözlenmektedir. Bilgisayarlı tomografide de yağ doku hipodens görülürken fibroglandular doku daha yüksek dansiteli olarak izlenir[39]. MRG'de ise çeşitli sekanslara göre dokularda farklı sinyal özellikleri gözlenmektedir.



**Şekil 5:** Mamografi incelemesi. Standart iki planda alınan CC (solda) ve MLO (sağda) mamografiler izlenmekte. Yağ doku daha radyolüsen görülürken (yeşil ok) fibroglanduler doku (mavi ok) dens izlenmektedir.

## 2.2. AKSİLLA

Meme kanserlerinde aksiller lenf nodu tutulumu prognozda ve tedavi stratejisini belirlemede kritik bir öneme sahiptir. Bu sebeple aksiller anatomi bilinmeli ve rutin incelemelerde bu bölgedeki lenf nodları da mutlaka değerlendirilmelidir.

### 2.2.1. Aksiller Anatomi

Aksilla; toraks duvarı ile üst ekstremité arasında bulundan 4 kenarı ve bir apeksi ile piramidal şekilli bir bölgedir. Apeksi servikotorasik kanal ile boynun

posterior üçgenine uzanır. Ön duvarını pektoralis minör ve majör kaslar ile klavipektoral fasya oluşturur. Arka duvarı subskapularis, teres majör, latissimus dorsi ile bu kasları saran fasya oluşturmaktadır. Medial kenarını serratus anterior kası ile ilk 4 kosta ve kostaların çevresindeki interkostal kaslar ve fasya sınırlamaktadır. Lateral kenarı ise intertüberküler sulkus ile latissimus dorsi, korakobrakialis ve biceps kaslarının insersiyoları ile sınırlanmaktadır[32]. İçerisinde aksiller arter ve ven, brakial pleksus, lenf nodları, yağ doku, aksesuar meme dokusu, cilt ve ciltatı bezleri barındırır[30].

Meme dokusunun lenfatik drenajının %75'ten fazlası aksiller lenf nodlarına olmaktadır[34, 36, 42]. Her bir aksillada sıklıkla 20 ile 30 arası lenf nodu bulunmakta ve bu lenf nodları 6 bölüme ayrılmaktadır. Bunlar: Aksiller ven grubu, eksternal mammarian grup, skapular grup, santral grup, subklavikular grup ve interpektoral gruptur. Bu lenf nodu grupları ayrıca pektoralis minor kası ile olan ilişkilerine göre numaralandırılmaktadır. Buna göre pektoralis minör lateralindekiler Seviye I (aksiller ven, pektoral ve skapular grup), kasın superiorunda ve derininde olan lenf nodları Seviye II (santral ve interpektoral grup) ve medialinde bulunanlar ise Seviye III (subklavikular grup) olarak numaralandırılır. Lenfatik drenaj Seviye I'den Seviye III'e doğru olmaktadır[46] (Şekil 4).

Sistemik olarak Seviye I lenf nodlarını değerlendirmek için aksiller arter 3. segmentinden başlanarak takip edilir. Bu arter Seviye I'in derin kısmından geçer ve lenf nodları, aksiller arter ile venin kenarında görülür ve ağırlıklı olarak üst ekstremitenin lenfatik drenajını sağlar. Aksiller arter ve ven değerlendirme için önemli bir yardımcıdır. Diğer bir yardımcı ise subskapular arterdir. Seviye I' de aksiller arterin inferior yüzünden köken alır. Terminal dalları olan torakodorsal arter ve sirkumfleks arter de görülebilmektedir. Torakodorsal arter; latissimus dorsi, subskapularis ve teres majör kasların kenarından aksillayı geçip göğüs duvarı boyunca ilerler. Subskapular lenf nodları bu damarın seyri boyunca görülür ve temel olarak skapular bölge ve posterior göğüs duvarının drenajını almaktadır. 3. önemli yardımcı ise lateral torasik arterdir. Seviye I'in anteromedial kenarından ilerler paralel ve posteriora doğru seyrederek pektoralis minör kasının lateral kenarına uzanır. Lateral torasik arter meme dokusunu besleyen 2 önemli arterden biridir. Meme dokusundan primer lenfatik

drenajı alan aksiller lenf nodları büyük oranda pektoral gruptakilerdir. Ancak sentinel lenf nodu herhangi bir lenf nodu grubunda olabilmektedir[46].

Seviye I lenf nodlarının çoğu aksiller yağ dokusunda bulunurken Seviye II gruptakiler pektoralis minör arkasındaki yağ doku içerisinde gözlenirler ve Seviye I'den drenaj alırlar. Amerikan Ortak Katılımlı Kanser Komitesi (AJCC)'nin en son çıkan 8.versiyonundaki TNM sınıflamasına göre, Seviye I ya da Seviye II lenf nodlarında metastaz varlığı, N1 olarak kabul edilmektedir[47].

Pektoralis minör ile majör kasları arasındaki mesafeye Rotter mesafesi, burada yerleşen lenf nodlarına ise Rotter lenf nodu denir[34]. Bu lenf nodlarını Seviye I ve II'dekilerden ayrı olarak değerlendiren yayınlar mevcutken [32], Seviye II lenf nodlarına dahil edenler de bulunmaktadır[30]. Önemi aksiller lenf nodlarında tutulum olmadan önce buradaki lenf nodlarında tutulum görülebilmesi ve lenfatik drenajını Seviye II ve III doğrudan yapabilmesidir[32].

Seviye III lenf nodları aksilladaki lenf drenajının son basamağıdır. Seviye II'den drene ettiği lenf sıvısını subklavian ve supraklavikular lenf nodlarına iletir. Buradaki metastaz N3a nodal evrelemesi ve TNM'de IIIC evresine karşılık gelir[47]. Genellikle tümör hücreleri aksiller lenf nodlarının seviyelerini sırası ile takip ederek yayılır. Ancak bazen supraklavikular lenf nodlarını doğrudan tutabilir ve bu durumda hastalar ileri evrede tanı alır[34].

İnternal mammarian lenfatik sistem diyafragmada anterior frenik lenf nodlarından başlayarak sağda torasik venöz sisteme, solda torasik kanala ilerler. Seyri boyunca internal mammarian arter ve veni sternum kenarından takip etmektedir[48]. İlk 3 interkostal mesafede daha büyük olmakla birlikte ilk 6 interkostal mesafede bulunurlar. Normal internal mammarian lenf nodlarının boyutları 6 mm'den küçüktür ve bu bölgedeki metastazlar sıklıkla aksiller metastazdan sonra görülmektedir[48]. Aksiller Seviye I ya da II'de tutulumla ek bu bölgedeki lenf nodlarında metastaz varlığı nodal evrelemeyi N3b yapar ve hastalık evresini IIIC'ye çıkarır. Tüm meme kanserleri içinde izole internal mammarian lenf nodu metastazı %1-5 arasında görülmektedir ve sıklıkla derin ya da medial yerleşimli kanserlerde görülmektedir[49]. Aksiller metastaz olmadan doğrudan internal mammarian lenf nodu varlığı N2 olarak kabul edilmektedir[47]. Bu lenf nodlarına metastaz varlığında morbiditenin yüksek olması

sebebi ile cerrahi müdahalenin yaşam süresine katkısı yoktur. Ancak varlığı lokal rekürrens riskini az da olsa artırmaktadır[47]. Ek olarak standart radyoterapiye internal lenf nodları dahil edilmemekle birlikte varlığı durumunda eklenebilir.

### **2.2.2. Aksiller Görüntüleme**

Lenf nodları değerlendirilirken fizik muayene dışında çeşitli görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Normal bir lenf nodu radyolojik incelemelerde tipik olarak ince (<3mm) ve hafif lobüle korteksli olup yağlı hilusları izlenmektedir. Klasik görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak lenfosintigrafi ile de lenfatik drenaj gösterilebilir. Bu yöntem sayesinde sentinel lenf nodu saptanarak cerrahiye yol gösterilebilir.

### **2.2.3. Ultrasonografik Değerlendirme**

#### **2.2.3.1. Metastatik Lenf Nodlarının Genel Ultrasonografik Görüntüleme Özellikleri**

Metastatik depozitler <0.2 mm ise izole tümör hücresi denir. 0.2-2 mm arasında ise mikrometastaz olarak adlandırılır. İzole tümör hücreleri parankim, sinüs, vasküler boşluk gibi lenf noduna ait mikroanatomik bölgelerde görülebilir[46]. Tümöral çoğalma periferden başlayarak nodal parankimde derine doğru ilerlemekte ardından meduller sinüslere ve efferent lenfatiklere yayılmaktadır[30, 47]. Bu gruptaki metastazlar radyolojik olarak gösterilemezler. Ancak mikrometastaz ya da izole tümör hücreleri genel sağ kalım süresini değiştirmemektedir. Bu sebeple saptanmalarının klinik olarak önemi düşüktür[50]. Daha fazla büyüme kortekste fokal asimetrik kortikal kalınlaşmaya sebep olarak görüntüleme ile fark edilebilir[51]. Tümör hücreleri lenf nodundan taşarak ektranodal yayılım da gösterebilir. Bu durumda primer tümör genellikle 4 cm'den büyük ve 4 ten fazla lenf nodunu tutan kitleler şeklinde izlenmektedir[46]. Görüntülemeye ektranodal uzanım kortikal konturda düzensizlik ve spikülasyon şeklinde gözlenir[52].

Tümörün lenf nodunda oluşturduğu morfolojik değişikliklere ek olarak neovaskülarizasyona bağlı subkapsüler ve/veya hilus dışı vaskülarizasyon gibi anormal anjiogeneze sebep olabildiğinden, metastatik lenf nodlarının Doppler incelemeleri de tanıya katkı sağlayabilir. Ayrıca mikroskopik ektranodal yayılım

durumunda, lenf nodu çevresinde anormal periferik vaskülarizasyon görülebilmektedir [12, 46, 53]. Ancak lenf nodlarındaki tariflenen anormal kanlanma paterninin prognoza etkisi, metastatik potansiyeli, evrelemedeki etkisi belirsizliğini korumaktadır[46, 47].

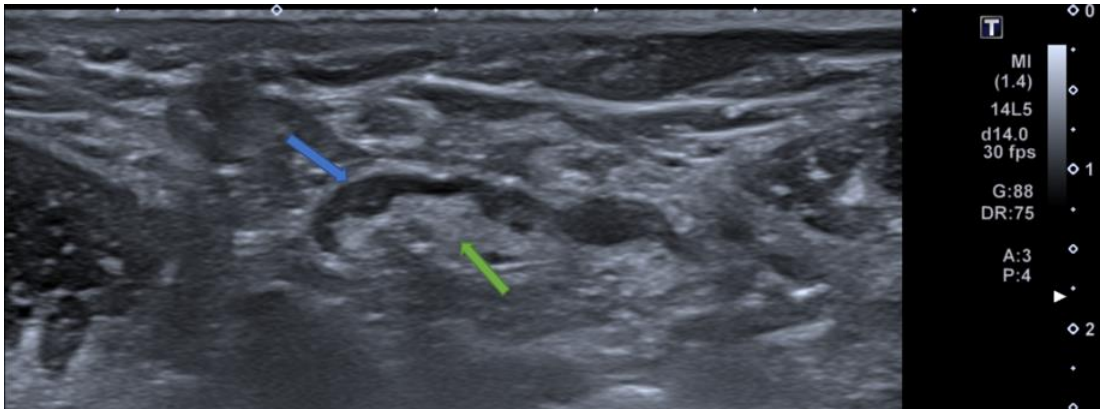
### **2.2.3.2. Aksilla Değerlendirilmesinde USG Tekniği**

Aksiller US, meme görüntüleme için kullanılan aynı yüksek frekanslı (11–15 MHz) prob ile gerçekleştirilir. Vücut kitle endeksi fazla olan veya derin koltuk altı yağ dokusu olan hastalar için daha düşük bir frekans ayarı gerekebilir. Hasta, eli başının arkasında olacak şekilde, kol abdüksiyona ve dış rotasyona gelecek şekilde sırtüstü pozisyona getirilir (“ABER” veya “banyo güzeli” pozisyonu). Seviye I muayenesi, aksiller damarları ve ayrıca anteromedial olarak pektoralis kaslarının kenarından posterolateral olarak latissimus dorsi ve teres major marjına kadar tüm yağ içeriğinin taranmasını içermelidir. Bu kenar boşluklarının tüm uzunluğu taranmalıdır. Lateral torasik ve torakodorsal arterler ve daha küçük dallar, sırasıyla her bir kenar boyunca değişkenlik gösterebilir. Lenf nodu grupları bu damarları takip etse de sıklıkla aksiller yağ içinde izole halde bulunurlar. Aksiller kuyruk boyunca aşağıyı taramak da çok önemlidir, çünkü burada anormal nodlar görülebilir. Lenf nodları, gri skala ve Doppler US ile ortogonal düzlemlerde görüntülenmelidir. Renkli Doppler US kullanıldığında, anormal kortikal kan akışını saptamak için düşük duvar filtre ayarları ve düşük atım tekrarlama frekansı (PRF) kullanılması önemlidir. Gürültü artefaktına neden olmadan zayıf akımları algılamak için renk kazancı (gain) yeterince yükseğe çıkarılmalıdır. Seviye II ve III rutin olarak taranmaz, ancak bazen büyük seviye II düğümleri görülebilir. Bazı kurumlar supraklaviküler alanı tarar ve seviye I'de büyük ölçüde anormal düğümler bulunursa, internal mammarian arterinin seyrini izleyerek sternumun kenarı boyunca taranır[30, 46].

### **2.2.3.3. Gri Skala Ultrasonografi İncelemesi**

Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi için ultrasonografi (USG) cerrahi dışı primer metot olarak kabul edilmektedir. Orta derecede duyarlılığı olmakla birlikte yüksek özgüllüğe sahiptir[54, 55]. Normal bir aksiller lenf nodu oval görünümde olup düzgün ve iyi sınırlı konturu vardır. Korteks hafif hipoekoik ve uniform şekilde ince

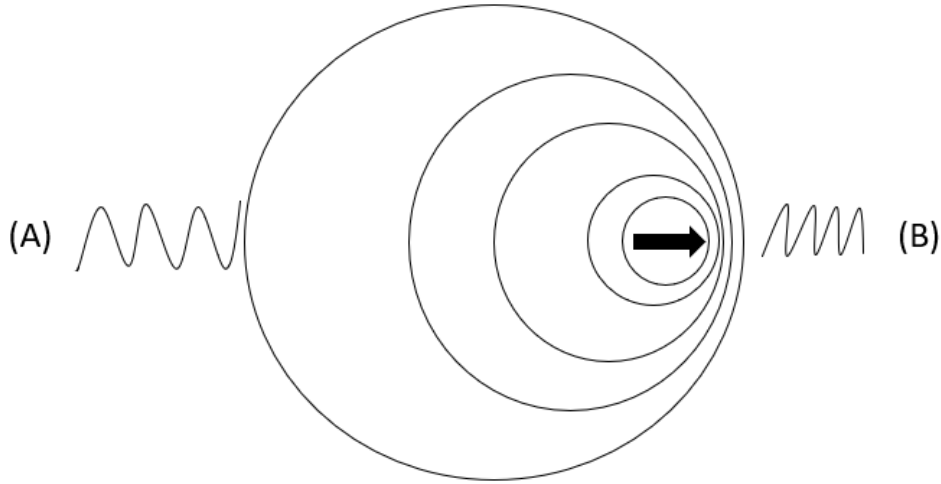
(kalınlığı 3mm ya da daha az) olmalıdır (Şekil 6). Bu özellikleri sağlayan lenf nodları metastazı dışlamak için yüksek özgüllüğe sahiptir[51, 56]. Yağlı ekojenik hilus ve hiler kanlanma diğer normal lenf nodu bulgularındandır. Metastatik tutulum için şüpheli morfolojik bulgular: Diffüz kortikal kalınlaşma (>3mm), fokal asimetrik kortikal kalınlaşma, yuvarlak hipoekoik morfoloji, yağlı hilusun parsiyel ya da komplet obliterasyonu, Doppler incelemede hilus dışı vasküler kanlanma görülmesi, lenf nodunun parsiyel ya da komplet olarak düzensiz kitle şeklinde görülmesi ve lenf nodunda mikrokalsifikasyon bulunmasıdır [46]. Boyut tek başına metastaz değerlendirme için yeterli değildir. Kortikal kalınlaşma en erken bulgu sayılır ancak düşük pozitif prediktif değere sahiptir. Bu sebeple 'belirsiz' (indetermine) sınıfta yer alır. Normal lenf nodları eş zamanlı kasılmalar sebebi ile görüntülemelerde sıklıkla lobüle şekilli görülür. Gerçek asimetrik kortikal kalınlaşma ise hilus konturunu takip etmeyen daha hipoekoik fokal kortikal kalınlaşma şeklinde görülür. Diffüz kortikal kalınlaşma spesifitesi daha düşük bir özelliktir. Çünkü bu bulgu reaktif lenf nodlarında da sıklıkla görülmektedir. Literatürde kortikal kalınlık 2-3 mm olarak belirtilmektedir[51, 55, 56]. Kortikal kalınlaşma ile kısa aks uzunluğu oranının>%50 olması da kullanılabilir. Asimetrik kortikal kalınlaşma diğer bulgulara göre daha kuşkulu bir morfoloji olmakla birlikte nonspesifiktir. Diğer bulgularla birlikte tanısal doğruluğu artmaktadır.



**Şekil 6:** Gri skala US incelemesi. Fizyolojik bir aksiller lenf nodu ince (<3mm) korteksli (mavi ok) olup yağlı hilusu gözlenir (yeşil ok). Eş zamanlı kontraksiyonlar sebebi ile konturları lobülasyon gösterebilmektedir.

#### 2.2.3.4. Doppler Ultrasonografi İncelemesi

Doppler ultrasonografisi, hareketli cisimlerin sabit gözlemciye göre göreceli frekans ve dalga boyunda değişiklik oluşturması etkisine dayanan bir metottur (Şekil 7). İnsan vücudunda bu hareketli kaynak damarların içindeki akışkan kan olup sabit gözlemci ise incelemede kullanılan ultrason probudur. Kan akımı olmadığında herhangi bir frekans kayması olmayacağından sinyal oluşumu gözlenmez. Proba yaklaşan akım varlığında, frekans kaymasında artış izlenirken, uzaklaşan akım varlığında azalma meydana gelir. Bu özellikten faydalanılarak Doppler ultrasonografi incelemesi ile lezyonların ya da dokuların kanlanma özellikleri incelenebilmektedir[57].



**Şekil 7:** Doppler Etkisi. B'ye doğru hareketli bir nesneden gözlemci B' de ise artmış frekans kayması görülürken, A'daki gözlemci azalmış bir frekans kayması elde eder.

Çalışmalarda Doppler USG'de lenf nodu tutulumunu işaret eden şüpheli vaskülarizasyon bulguları tariflenmiştir. Buna göre hiler, uzun aksa paralel seyreden ve hiler damardan orijin alan periferik dallanmalar benign bulgular olarak kabul edilirken hiler kanlanmasına rağmen displazik seyir gösteren, aberran periferik vaskülarizasyon ya da subkapsüler kanlanma gösteren lenf nodları ise malign tutulumu işaret etmektedir[53, 58-62].

Lenf nodlarında hiler vaskülarizasyon ile ilişkili olmayan periferik kanlanma invaziv meme kanserlerinin lenf nodundaki metastatik tutulum için yüksek pozitif

prediktif değere (%78) sahiptir [30]. Hilus kaynaklı diffüz kanlanma artışı da metastatik lenf nodlarında görülebilmektedir fakat bu bulgu spesifik değildir ve enfeksiyonlar, bazı granümatöz hastalıklar ve günümüzde pandemi dolayısı ile artan koronavirus 2019 (COVID-19) aşılmasına bağlı reaktif lenf nodlarında da görülebilmektedir [5, 6, 63]. Kaba displazik yapıda vasküler yapıların varlığı da lenf nodu tutulumuna işaret ettiği belirtilmekle birlikte tanımlı bulgular benign lenf nodlarında da görülebildiğinden Doppler USG incelemesi benign-malign ayırımında tek başına yeterli değildir[6, 60, 64].

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) çok yüksek bir duyarlılığa sahip olduğundan, metastatik lenf nodlarını teşhis etmek için kullanılan sonografik kriterlerin seçimi, bir miktar duyarlılık pahasına olsa bile, mümkün olduğunca yüksek bir özgüllük elde etme hedefiyle yapılmalıdır. Çünkü sonuçları gereksiz aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND)'na, çok fazla ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB) veya negatif bulgularla kor biyopsiye yol açıyorsa US daha az faydalı hale gelmektedir[46]. Doppler US incelemesinde çeşitli yöntemler kullanılabilir.

#### **2.2.3.4.1. Continuous-wave (CW) Doppler**

CW Doppler incelemesinde bir transdüserden devamlı ses iletimi yapılır ve çarpıp geri gelen ses, ikinci bir alıcı transdüser tarafından toplanır. Bu işlemde Doppler kayma sinyallerinin toplandığı yerde iki transdüserin ses dalgaları üst üste gelebilir [14].

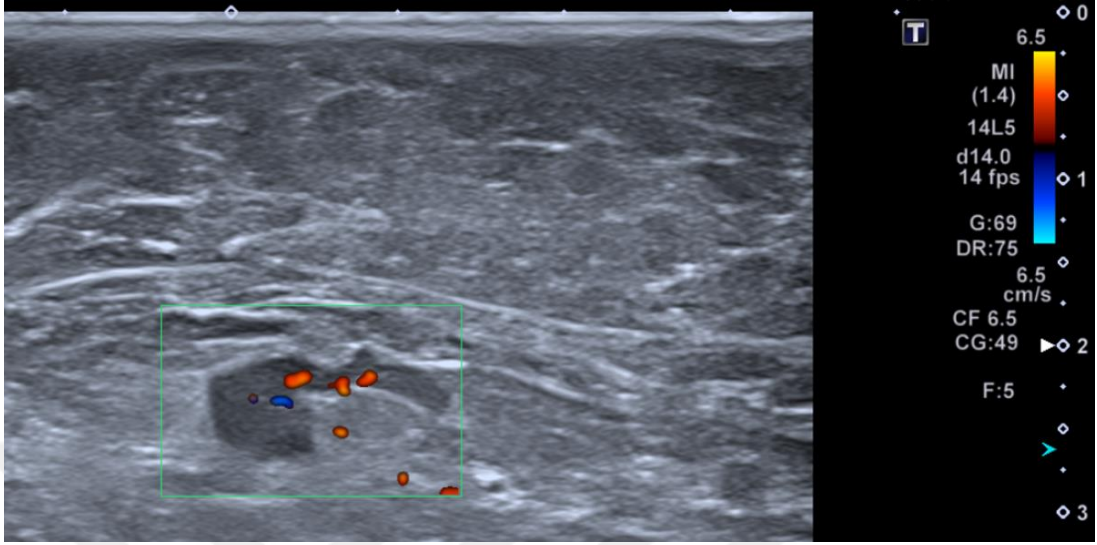
#### **2.2.3.4.2. Pulsed-wave (PW) Doppler**

PW Doppler (duplex Doppler US) incelemesi devamlı Doppler incelemesinin genişletilmiş halidir ancak devamlı ses dalgası yerine ses dalgalarını puls şeklinde kullanır. Bulgularını B-mod ile birleştirir ve anatomik ve Doppler verileri birlikte elde edilebilir [14].

#### **2.2.3.4.3. Renkli Doppler Ultrasonografisi (RDUS)**

RDUS' de iki boyutlu bir görüntüleme elde edilir (Şekil 8). RDUS sadece akım varlığını yokluğunu değil, aynı zamanda akım yönü hakkında da bilgi vermektedir.

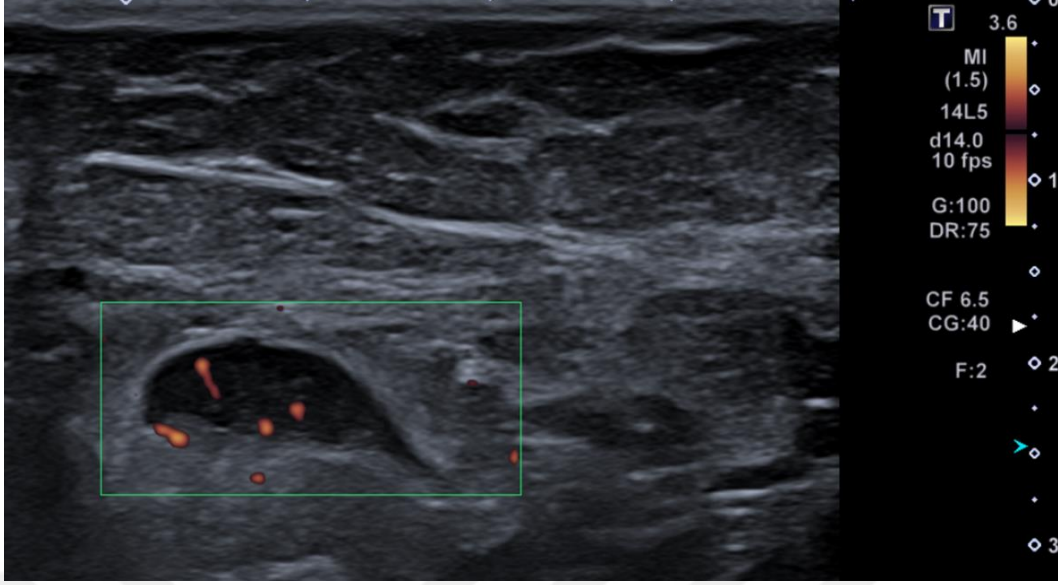
Ancak küçük damarlardaki yavaş akımı göstermede artefaktları önlemek için kullanılan filtreleme nedeni ile yetersiz kalmaktadır [14, 65].



**Şekil 8:** RDUS incelemesi. İncelemede santral vaskülarizasyonu gösterilen fizyolojik bir lenf nodu görülmektedir.

#### 2.2.3.4.4. Power Doppler USG (PDUS)

Bu parametre temel olarak ortalama frekans kaymasından farklı bir teknik kullanır. Frekans, kırmızı kan hücrelerinin hızı ile belirlenirken, güç (power), mevcut kan miktarına bağlıdır. Bu yöntemin dinamik aralığının geniş olması ve rölatif olarak açıdan bağımsız olması akıma duyarlılığı arttırdığından vaskülarizasyonun varlığını göstermede RDUS'den daha duyarlıdır. PDUS incelemesi akım hızı ve yönünden bağımsız olduğundan aliasing artefaktı gözlenmez [28, 66, 67] (Şekil 9).



**Şekil 9:** PDUS incelemesi. Hafif diffüz kalın korteksli lenf nodunun santral vaskülaritesi gösterilmekte

#### 2.2.3.4.5. Kontrastlı USG

Küçük damar ve akımları göstermede faydalı bir yöntem olmakla birlikte önemli dezavantajları vardır. İlk olarak bu kontrast maddelere her yerde kolaylıkla ulaşamadığı gibi kullanılması maliyet artışına sebep olmaktadır[14]. Ayrıca kontrast maddenin enjeksiyonu ve görüntüleme sonrası görüntülerin analiz edilme süresi zaman kaybı oluşturmaktadır[28, 68, 69].

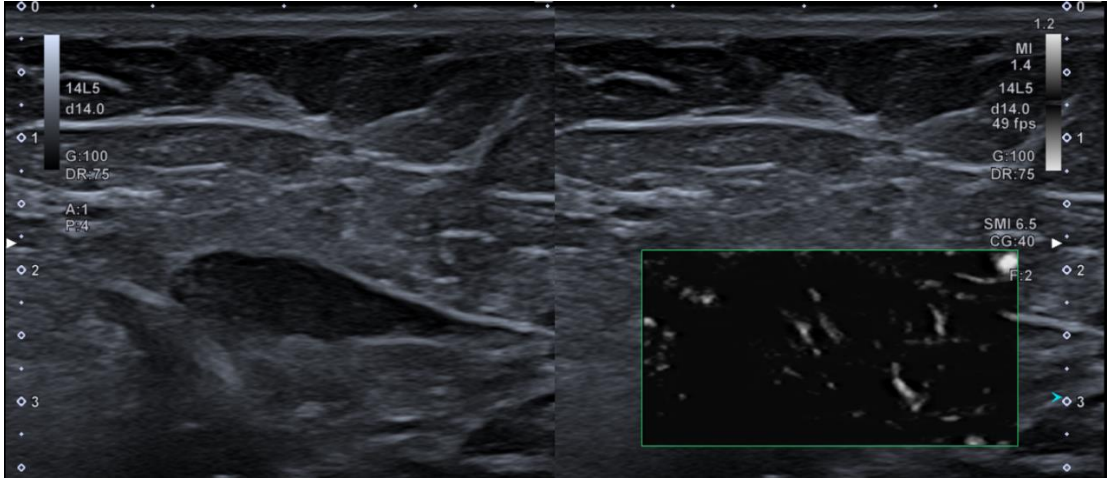
#### 2.2.3.4.6. Superb Mikrovasküler Görüntüleme (SMI)

SMI, yeni geliştiren ve 2014 yılından beri rutin incelemede kullanılan bir Doppler tekniği olup önceki tekniklerin kısıtlamalarını aşmayı hedeflemektedir [19, 27]. Konvansiyonel Doppler incelemelerinde hareket kaynaklı artefaktları önlemek için duvar filtresi kullanılmaktadır. Ancak bu hareketlerin oluşturduğu frekans, düşük akımlı küçük damarlardaki akım frekansına yakın olduğundan gerekli olan akım bilgisinin bir kısmı da bu filtreleme ile engellenmektedir. SMI tekniği yeni bir gürültü baskılama algoritmasına sahiptir ve yavaş akımı hareket artefaktlarından ayırabilir. Böylece en yavaş akım sinyalini dahi koruyarak veri oluşumunu sağlar [14, 27, 28]. SMI'ın iki tip vasküler görüntüleme yöntemi bulunmaktadır ve bunlar monokrom SMI (mSMI) ve renkli SMI (cSMI) olarak adlandırılmaktadır. mSMI, vaskülarizasyona

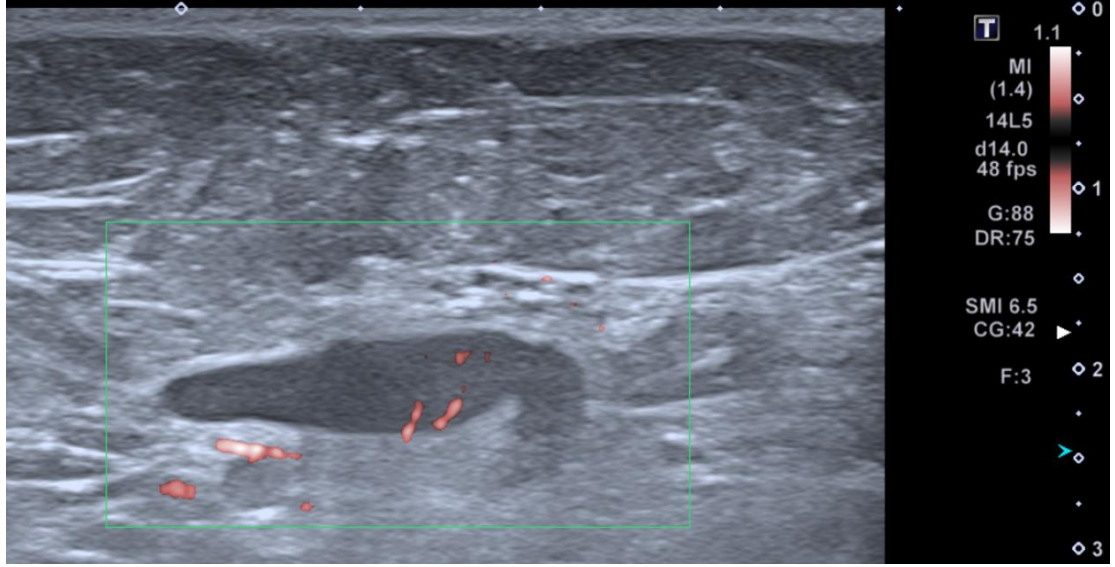
duyarlılığı artırabilmek için sadece vasküler sisteme odaklanır ve arka plan bilgisini engeller (Şekil 10). Görüntüler gri-skalada gözlenir. cSMI ise hem gri skala hem de renk bilgisini içerir ve damarların devamlılığı daha net olarak değerlendirilebilir [24, 27, 28, 70] (Şekil 11). Çalışmalar, SMI yönteminin günümüzde birçok hastalıkta tanı aşamasında faydalı olduğunu göstermektedir[6, 14, 26, 27, 71].

SMI incelemesinde kantitatif bir ölçüm olarak vasküler indeks hesaplanabilmektedir. Vasküler indeks (VI), lezyondaki Doppler akım sinyalleri olan piksellerin, toplam lezyonun piksellerine oranlanması ile elde edilmektedir. Malign ve benign lenf nodlarının ayırımında kullanılabileceği bazı çalışmalar ile gösterilmiştir[72, 73].

USG yöntemlerinin her birinin bazı avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır. Küçük damarlardaki akımı en iyi gösterebilen yöntemler kontrastlı USG ile SMI'dır. Her iki yöntemde de kantitatif analiz yapılabilirken diğer yöntemlerde kalitatif değerlendirme yapılabilmektedir. Yöntemlerden sadece kontrastlı USG' de girişimsel bir işlem mevcuttur. Ayrıca maliyet karşılaştırması yapıldığında ise en yüksek maliyet kontrastlı USG'de gözlenmiştir[27]. Yöntemler çeşitli özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmektedir.



**Şekil 10:** mSMI incelemesi. Çift ekran görüntülemeye, aksiller bir lenf nodunun solda gri skala US görüntüsü sağda ise mSMI izlenmekte. mSMI ile arka plan sinyalleri engellenerek sadece vasküler sinyaller gösterilir.



**Şekil 11:** cSMI incelemesi. Aksiller bir lenf nodunun vasküler sinyal özellikleri görülmekte.

<b>Tablo 1: USG Yöntemlerinin Karşılaştırılması</b>				
<b>Özellikler</b>	<b>RDUS</b>	<b>PDUS</b>	<b>Kontrastlı USG</b>	<b>SMI</b>
<b>Küçük damarları gösterebilme</b>	Çok düşük	Düşük	Çok Yüksek	Yüksek
<b>Kalitatif/Kantitatif</b>	Kalitatif	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif
<b>İnvaziv Olma</b>	İnvaziv Değil	İnvaziv Değil	İnvaziv	İnvaziv Değil
<b>Maliyet</b>	Düşük	Düşük	Yüksek	Düşük

\*Kaynak [27]

#### 2.2.3.4.7. US Elastografi

US elastografi, lezyonların sertliği ile ilgili bilgiyi yansıtan invaziv olmayan tanısal yöntemdir. İki teknik ile uygulanabilmektedir ve bunlar: Strain elastografi ile

shear wave elastografi'dir. Teknikler uygulanırken olabildiğinde az bası uygulayarak ve probu cilde dik tutarak değerlendirme yapılmalıdır.

Strain elastografi ilk ortaya çıkan yöntem olup manuel bası ile sinyal elde edilebilmektedir. Dışardan uygulanan bu kuvvet net ölçülemediğinden kalitatif olarak değerlendirme yapılmaktadır. Shear wave elastografi ise akustik radyofrenkanslar oluşturarak sabit bir kuvvet oluşturabildiğinden kantitatif analize imkân vermektedir. Lezyonların sertlik dereceleri, cihazdan cihaza değişebilmekle birlikte genellikle en yumuşak olanlar kırmızı, ara sertliktekiler yeşil ve en sert dokular mavi olacak şekilde kodlanmaktadır[74].

Değerlendirme yapılırken de üç farklı yöntem tercih edilmektedir. Bu yöntemler: lezyonun elastografideki uzunluğunun gri skaladaki uzunluğa oranı, 5 puanlı renkli kodlama sistemi ve strain oranıdır. Strain oranında, dokunun sertliği görüntüleme alanına giren bir yağ doku sertliği ile oranlanarak elde edilir. Benign lezyonlar elastografide gri skala US incelemesine göre daha küçük görülürken malign lezyonlarda bu durum tam tersidir. Bu sebeple oran  $<1$  ise benign olma ihtimalini arttırırken  $>1$  olması maligniteyi desteklemektedir. Puanlama sisteminde lezyonun yeşil ve mavi renk içeriğine göre bir sınıflama yapılır. Mavi renk artışı maligniteyi desteklemektedir. Strain oranında ise değer  $>1$  olması lezyonu maligniteye yaklaştırmaktadır. Strain oranında çalışmalar 'cut-off' değerini 2.3-4.8 arasında kabul etmektedir. Literatürde aksiller lenf nodu tutulumunda US elastografinin kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur[75-77].

#### **2.2.4. Aksiller Lenf Nodlarının Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile Değerlendirilmesi**

Lenf nodları US ile daha başarılı değerlendirilebilse de MRG ile de değerlendirilebilmektedir. Her iki aksilla, MRG incelemesinde genellikle görüntüleme alanına dahil edilmekle birlikte değerlendirmede bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır[78]. Çoğu meme MRG görüntüleme protokolünde faz kodlama yönü soldan sağa doğru ayarlandığından, aksillalar bazen kalpten gelen pulsasyon artefaktı tarafından gizlenebilir. Bu problem aksiller Seviye II ve III' te daha belirgindir[78, 79]. Korteks T1 ağırlıklı görüntülerde (AG) düşük sinyal özelliğinde iken, T2AG' de ara- artmış

sinyalde izlenmektedir (Şekil 12). Birçok MRG protokolü en az bir adet yağ baskısız sekans bulundurur ve bu sekanslarda hilus, yağ içeriği dolayısı ile parlak görüntülenir.

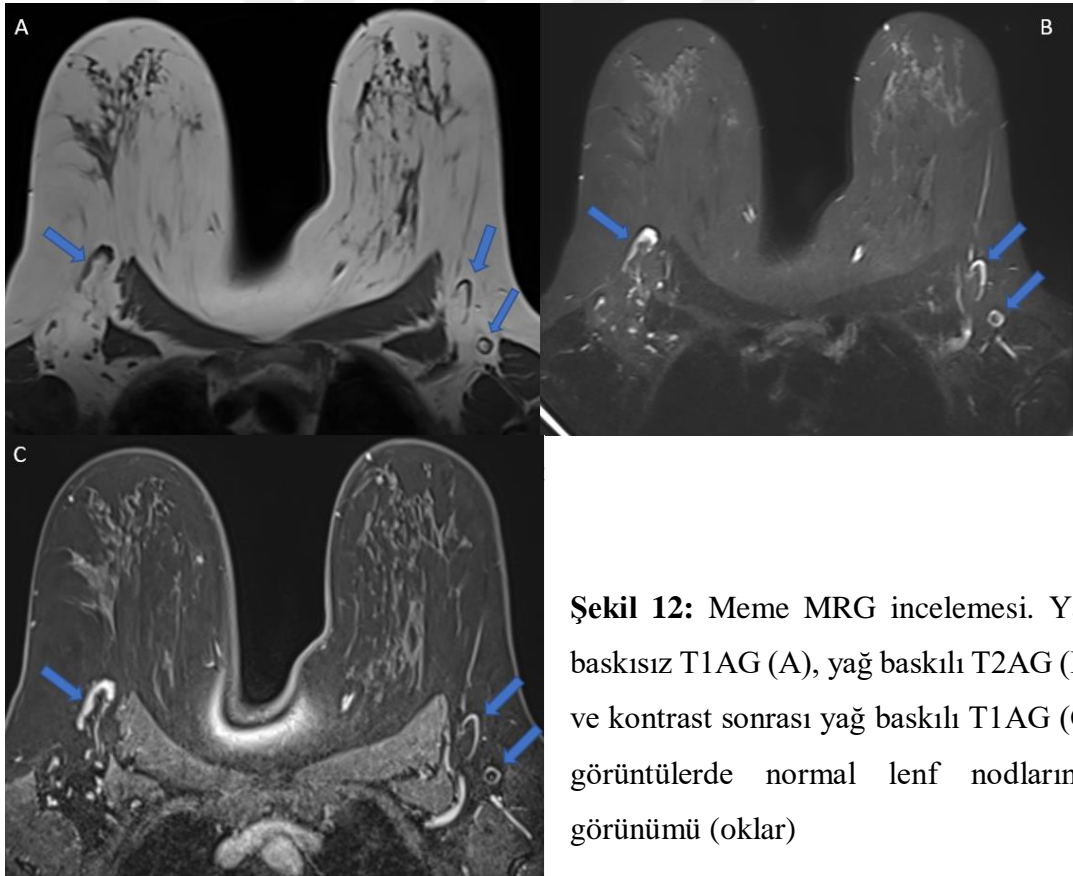
Kontrast madde sonrası lenf nodları hızlı ve homojen kontrastlanma göstermektedir. Normal bir lenf nodu korteksinde tip III kontrastlanma paterni görülebildiğinden, dinamik kontrastlanma eğrileri metastazı tanımlamak için kullanışlı değildir[80, 81]. Hem benign hem de malign lenf nodları kontrastlı MR' de yoğun kontrastlanma gösterdiğinden, benign bir intramammarian lenf nodu eğer yağ baskısız sekanslar gibi diğer sekanslar ile morfolojik olarak değerlendirilmeden dinamik incelemede değerlendirilirse hızlı kontrast tutması ve yıkanma kinetiği sebebi ile malign bir kitle ile karışabilir. Kontrastlanmanın düşük olduğu lenf nodlarının negatif prediktif değeri oldukça yüksektir[79].

MRG'nin US' ye üstün olabileceği tek özelliği, aksillayı daha geniş göstererek olası anormal kontrastlanan lenf nodlarını değerlendirebilme ve diğer lenf nodları ile karşılaştırabilme imkânı vermesidir. Her iki aksiller bölgedeki lenf nodları, sayı ve görünüm olarak MRG'de karşılaştırılmalıdır. Her iki aksillanın görüntüleme alanına girmesi ve simetrik düzgün konturlu lenf nodlarının varlığı metastazı dışlamak için yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir[78].

Kontrastlı MRG' de nodal morfolojik özelliklerin değerlendirilmesi, aksiller metastazların teşhisi için sınırlı doğruluğa sahiptir[82]. 7 Tesla (T) MRG ile yapılan bir çalışmada çözünürlük ne kadar doğru olsa da lenf nodlarını ayırmada yeterli doğruluğa MRG ile ulaşamadığı gösterilmiştir. Yazarlar kortikal kalınlığın 3 mm'den daha az olmasının metastaz tutulumu için yüksek negatif prediktif değere (%91) sahip olduğunu göstermişlerdir[82]. Bu çalışmada, nodun T2\* değerinin nicelleştirilmesi, ilgili ve dahil olmayan lenf nodları arasında ayırım yapmayı sağlasa da bu parametrenin kullanımını şu anda klinik olarak pratik değildir. Kortikal düzensizliği veya belirgin spikülasyonu olan lenf düğümleri şüpheli kabul edilir. Metastaz ile görülebilen morfolojik özellikler arasında kortikal kalınlaşma, yağlı hilus kaybı, heterojen kontrastlanma ve yuvarlak şekil veya uzun eksenin kısa eksene oranı 2'nin altında olması yer alır[83]. Diğer modalitelerde olduğu gibi, lenf nodu boyutunun MR görüntülemesinde kullanılması metastatik lenf nodlarını tanımlamak için kullanışlı değildir. Ancak bir çalışmada küçük lenf nodlarının (eşik değeri <0,4 cm<sup>2</sup> olan nodal

alanla ölçüldüğü gibi) metastazı dışlamak için yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur [79]. Diğer modalitelerin sonuçlarına benzer şekilde belirgin büyümüş ve morfolojik olarak ileri düzeyde anormal lenf nodu bulgusu, invaziv meme kanseri olan olgularda metastatik tutulumu destekleyicidir. Özellikle görünen lenf nodları ile kıyaslanması bu faydayı artırır.

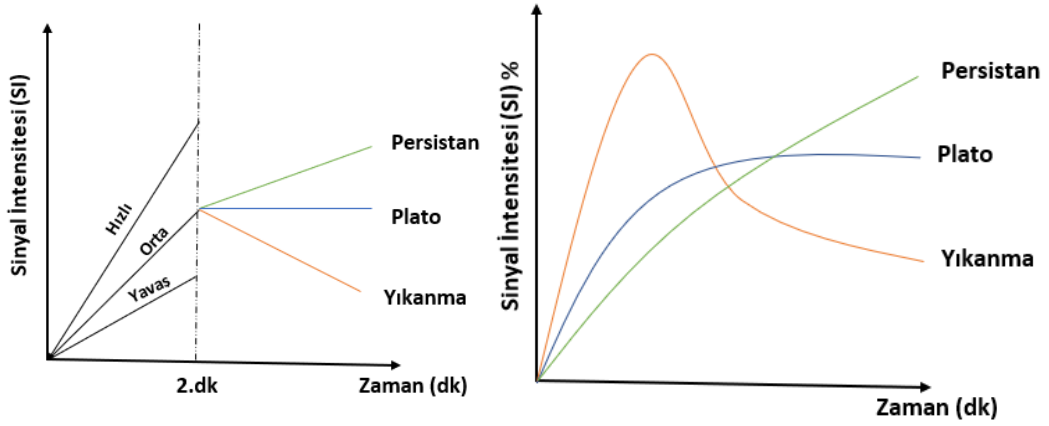
MRG incelemede lenf nodu tutulumunu göstermede tanısal faydası olan 2 önemli özellik vardır: İlki perifokal ödem olarak adlandırılan lenf nodu çevresindeki yağ planlarında T2AG'de gözlenen sinyal artışıdır. İkincisi ise, halkasal kontrastlanma artışı olarak tanımlanan infüzyondan 11 dakika sonra kontrastlı incelemede artmış periferik sinyal özelliğinin görülmesidir[78]. Bu bulguların her ikisi de Baltzer ve arkadaşlarının çalışmasında metastaz tespiti için %100 pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.



Dinamik kontrastlı MRG (DCE-MRG) incelemesi ile bir lezyonun belirli bir sürede zaman-sinyal intensitesi eğrisi oluşturularak hemodinamik özellikleri gösterilebilmektedir. Bu amaçla kontrast madde verildikten sonra en az 6 dakikalık bir süre içerisinde en az 3 defa tekrarlanan MRG görüntülemeleri yapılır. Her sekans en fazla 2 dakika sürmelidir. İnceleme yapılırken en az 3 piksellik ROI alanı en hızlı kontrastlanan ve yıkanan bölgeye ya da en şüpheli bölgeye konulmalıdır. İnceleme yaparken kontrast öncesi ve sonrası görüntülerin aynı bölgeden alındığına ve aynı sekansların incelendiğine dikkat edilmelidir [84].

Eğri değerlendirmesinde ise standart bir yöntem bulunmamaktadır. Bazı yazarlar TIC eğrisini dikkate alınması gerektiğini belirtirken, bazıları malignitelerin kontrastlanma eğrisini vurgularlar. Ancak genel olarak kinetik eğrileri iki aşamada değerlendirilir. Bunlar; enjeksiyon sonrası erken dönemde (2 dakika) sinyal artış hızı ve geç dönem sinyal intensitesindeki değişikliklerdir. Erken kontrastlanma gösteren lezyonlar kontrast sonrası 2 dakika içinde kontrastlanmaktadır. Bu hemodinamik özellikteki lezyonlar ilk kontrast tutulumuna göre yavaş, orta ya da hızlı olarak ayrılabilir. 90 saniyeden önce kontrastlanan bir lezyon hızlı kontrastlanma sınıfına girer ve maligniteyi desteklemektedir. 2 dakikadan sonraki kontrastlanma özellikleri ise geç dönem olarak adlandırılır. Bu grup da persistan (tip 1) ve plato (tip 2) ve 'washout' gösteren (tip 3) olarak ayrılmaktadır. Persistan (tip 1) paternde, incelemeler süresinde artan kontrastlanma izlenir. Plato (tip 2) paternde, kontrast sonrası 2.dakikadan sonra eğri tepe noktasına ulaşır ve bu seviyede geç faz boyunca sabit kalır. 'washout' (tip 3) paterninde ise 2. dakikadan sonra ise kontrastlanmada hızlı bir azalma gözlenir[84, 85] (Şekil 13).

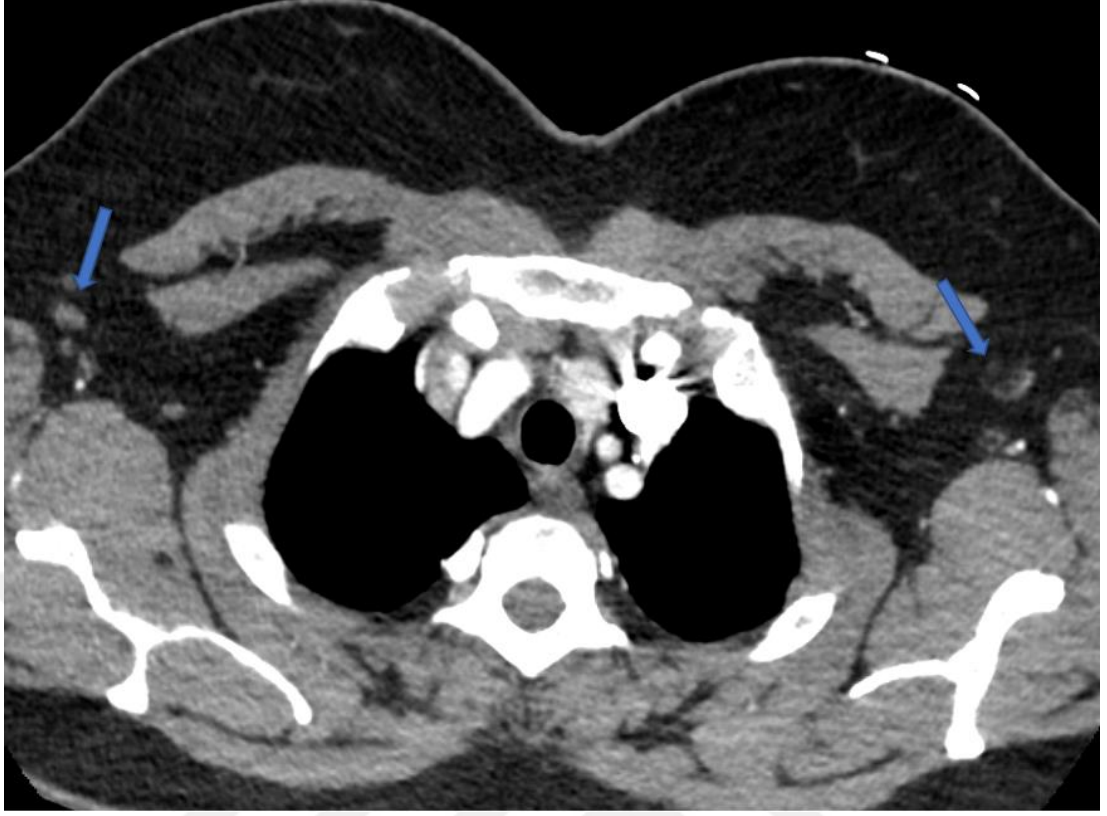
Erken kontrastlanma artışı genellikle tümör anjiogenezisini işaret ederken, geç faz stromal tümör hücrelerini yansıtır. Genel olarak persistan eğri benign değişikliklerde görülürken, 'washout' paterni malignitelerde ve palto paterni ise hem benign hem de malign lezyonlarda görülebilir. Kinetik eğriler özellikle benign lezyonların tanı ve tedavisinde faydalı iken malignite şüpheli lezyonlardan kontrastlanma eğrisinden bağımsız olarak biyopsi yapılmalıdır[84].



**Şekil 13:** Sinyal intensitesi-zaman grafiği. Kontrast sonrası MRG'de kontrastlanma paternleri

### 2.2.5. Aksiller Lenf Düğümlerinin BT ve Radyonüklid Görüntüleme

Geleneksel BT, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve PET/BT, uzak metastaz bulma olasılığı düşük olduğundan, T1 ve T2 tümörlerin klinik evrelemesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Bu nedenle, bu tümörleri olan hastalarda aksillanın görüntülenmesinde bu modalitelerle ilgili daha az deneyim vardır. BT sıklıkla ilerlemiş hastalığı olan hastalarda yapılır ve bu nedenle bazen anormal aksiller nodlarla karşılaşılır. Nodal boyutu tek başına metastaz varlığının zayıf bir göstergesidir[86, 87]. Uematsu ve arkadaşları, meme kanseri hastalarından eksplante edilen düğümleri incelemek için erken nesil sarmal BT teknolojisini kullanarak, uzun eksenin kısa eksene oranı 2'den az olan lenf nodlarının (yani, yuvarlak bir düğüm) %97 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuş; ek olarak düzensiz görünen veya eksantrik olarak kalınlaşmış korteksli lenf nodlarının şüpheli olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Çalışmada, konsantrik kortikal kalınlaşma (>3 mm olarak tanımlanan) ve yağlı hilusu oblitere lenf nodlarının ise 'indetermine' sınıfta değerlendirilmesi gerektiği ve BT'de kısa eksen çapının kendi başına ölçülmesinin faydalı olmadığı belirtilmiştir [86] (Şekil 14).



**Şekil 14:** Kontrastlı BT incelemesi. Kesitlere giren her iki aksiller bölgede uzun aks/kısa aks oranı $>2$ , yağlı hilusu gözlenen fizyolojik lenf nodları izlenmekte.

Konvansiyonel Pozitron Emisyon Tomografi (PET), metastazları saptamak için %25 ila %84 arasında değişen yetersiz duyarlılığa sahiptir ve aksiller evreleme için önerilmez[88]. Maliyet etkililik analizine dahil edilen 26 PET ve PET/BT çalışmasının daha yakın tarihli bir sistematik incelemesi de bu modalitelerin aksiller metastaz tanısında düşük duyarlılığa, ancak yüksek özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu derlemedeki yedi PET/CT çalışması için ortalama duyarlılık %56 olarak bulunmuştur. Pozitron emisyon mamografisi, erken meme kanserinin lokal evrelemesi için DCE MR görüntülemeye bir alternatif olarak çalışılmaktadır, ancak aksiller evreleme ile ilgili veriler sınırlıdır. Aksillanın değerlendirilmesine yönelik olmayan yakın tarihli bir çalışmada, pozitron emisyon mamografisinde şüpheli aktivitenin görüldüğü aksiller lenf nodlarının %53'ünde metastazın gösterebilmesi, bu modalitenin düşük özgüllüğünü düşündürmektedir [89].

## **2.2.6.Girişimsel Değerlendirme**

### **2.2.6.1 US Aracılı İİAB ve Kor Biyopsi**

İnvaziv meme kanserli hastaların ameliyat öncesi değerlendirilmesi için aksiller görüntüleme kullanıldığında, hasta tam ALND geçirmeden önce şüpheli bir lenf nodunun metastaz barındırdığını doğrulamak için İİAB veya kor biyopsi gibi perkütan prosedürler vazgeçilmezdir[90]. Histopatolojik sonuç vermesi sebebi ile her iki örnekleme biçiminde de yüksek bir pozitif prediktif değeri vardır. Yetersiz sonuç, kısmen görüntülemedeki sınırlamalardan ve kısmen de örnekleme miktarının azlığından (İİAB'de kor biyopsiden daha belirgin) kaynaklanmaktadır. Aksiller lenf nodlarında US aracılı İİAB için duyarlılık %25 ila %87,2 arasında değişmektedir [91, 92]. İİAB'nin sınırlılıkları arasında operatöre bağımlı olması, deneyimli bir patolog ile iş birliği gerektirmesi ve yanlış negatiflik oranının yüksek olması sayılabilir [15, 93]. Kor biyopsinin %90-94'e varan duyarlılık oranı ile İİAB'den daha duyarlı olduğu görülmüştür. Her iki yöntem de düşük morbidite oranına sahiptir ve birçok çalışmada önemli bir komplikasyon rapor edilmemiştir [15, 46, 91, 94].

Bu prosedürlerin, özellikle sık negatif sonuç bulunduğunda, maliyet artışına sebep olduğu unutulmamalıdır. Bu ek maliyet, SLNB ile iki kez cerrahi müdahaleden kaynaklanan giderlerdeki azalma ile dengelenebilse de, İİAB veya kor biyopsi kullanımı, göreceli olarak anormal sonografik özellikler gösteren lenf nodları olan hastalarda olumlu bir sonuç verme olasılığı yüksek olduğu için kullanılmalıdır [95].

### **2.2.6.2 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)**

İlk olarak 1990'ların başında Morton ve arkadaşları[96] tarafından tariflenen sentinel lenf nodu, meme kanserli hastalarda da kullanıldıktan sonra tedavi ve prognozun çok önemli bir parçası haline gelmiştir ve erken evre meme kanserlerinde standart prosedür olarak kabul edilmektedir[97, 98]. Aksiller lenf nodu diseksiyonuna (ALND) göre daha az invaziv bir yöntem olan SLNB'de, primer tümör çevresinden mavi boya ve/veya radyoaktif kolloid enjekte edilir ve lenfatik kanallarla aksillaya ulaştığında ilk tutulan lenf nodu değerlendirilir [9, 10]. ALND'ye göre daha az invaziv bir yöntem olması morbiditeyi azaltmaktadır.

SLNB patolojik incelemede tutulum yönünden negatif olduğunda ALND yapılmamaktadır. 2'den az pozitif sentinel lenf nodu (SLN) varlığı konservatif tedavi yaklaşımına yönlendirmektedir. Ancak mastektomi endikasyonu olan ya da meme /aksiller cerrahi öyküsü olan hastada SLN pozitifliği aksiller lenfadenektomiye gerektirmektedir. Bu yöntem yüksek evreli tümörlerde (T3 ve T4), inflamatuvar kanserlerde, konservatif tedavi planlanan DCIS olgularında ve gebelerde kontrendikedir [3, 11].

### **2.2.6.3 Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu**

Aksiller lenf nodu diseksiyonu, meme kanserlerinde cerrahi olarak aksilladaki lenf nodlarının çıkarılarak patolojik incelenmesine dayanan bir yöntemdir. ALND, lenf nodu tutulumu göstermede en güvenilir yöntem olmakla birlikte sinir/damar hasarlanması, enfeksiyon, lenfödem, ağrı, omuz hareketlerinde kısıtlılık ve kolda güçsüzlük gibi ciddi morbiditelere sebep olabilmektedir. Bu sebeple evrelemede, daha az invaziv bir yöntem olan sentinel lenf nodu biyopsisi kullanılmaya başlanmıştır[8, 99]. Ancak cerrahi işlem olması dolayısı ile hem ALND hem de SLNB morbidite hala görece yüksek olup maliyet üzerine de olumsuz etki oluşturmaktadır. Bu durum cerrahi olarak lenf nodu evrelemesinin tartışılmasına sebep olmaktadır. Öncesinde görüntüleme yöntemleri ile lenf nodlarının değerlendirilmesi aksiller lenf nodu diseksiyonundan daha yüksek fayda görece hastaların seçiminde katkı sağlayabilmektedir[12, 13].

### **2.3. MEMENİN AJCC TNM EVRELEME SİSTEMİ**

Amerikan Ortak Kanser Komitesinin (American Joint Committee on Cancer-AJCC) oluşturduğu, dünyada yaygın olarak kullanılan ve yıllar içerisinde güncellenen TNM evreleme sistemi, kanserli hastalara yaklaşımda klinikler arası ortak bil dil oluşturmayı ve tedavi ile prognoz belirlemede standardize etmeyi amaçlamaktadır [100]. Tümör boyutu (T), Lenfatik tutulum (N) ve metastaz (M) özellikleri evrelemeyi oluşturan ana bulgular olup lenfatik tutulum (N), temel olarak aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesi ile belirlenmektedir. Bu sebeple aksiller lenf nodlarını değerlendirirken güncel evrelemeyi bilmek hastaya yaklaşım açısından yol gösterici olacaktır.

Tümörlerin evrelemesinde ilk versiyonu 1977'de yayınlanan Amerikan Ortak Kanser Komitesi en sık kullanılan rehber konumundadır. Bu rehber klinisyenlere uygun tedaviyi belirleme ve tedavi sonuçlarını değerlendirme imkanı vermiştir[101, 102]. Rehber yeni bilgiler eşliğinde sürekli olarak güncellenmektedir. En son 2018 yılında 8. versiyonu çıkmıştır[100, 103].

Önceki versiyonlarda anatomik veriler üzerinden evrelemeye odaklanılırken tümör evresi, hormon reseptör varlığı gibi bazı biyolojik faktörlerin prognozu tahmin etme ve tedaviyi belirlemede en az anatomik özellikler kadar önemli olduğu belirtilmiştir[104]. Bu sebeple 8. versiyonda prognostik biyobelirteçler de kullanılmaktadır. Bu versiyon 2 evreleme sistemi içermektedir: Primer tümör büyüklüğü (T), lenf nodu tutulumu(N), uzak metastaza(M) bağlı anatomik evreleme ve tümör evresi, hormon reseptör ve onkogen ekspresyon varlığı ile çoklu gen panel test sonuçları içeren prognostik evrelemedir [102, 105]. AJCC evrelemesi invaziv karsinomlar ve mikroinvazyon olsun ya da olmasın duktal karsinoma in-situ (DCIS)'lar için tanımlanmış olup meme sarkomları, filloides tümör ve meme lenfomalarında kullanılmaz [103].

### **2.3.1. Anatomik TNM Evrelemesi**

Bu evreleme 4 kategoriye ayrılabilir; a) fizik muayene, tanısal görüntüleme, kor biyopsi verileri içeren klinik evreleme, b) cerrahi spesimen değerlendirmeye yönelik patolojik evreleme; c) neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi ya da hormonal tedavi sonrası evreleme olan postterapi evrelemesi ve d) tümör rekürrensi durumundaki tekrar evrelemedir[102]. Radyolojinin katkısının olduğu asıl evreleme klinik anatomik evreleme olduğundan temel olarak bu evrelemeden bahsedilecektir.

Klinik anatomik evrelemede primer tümörün boyutları (Tis-T4) bölgesel lenf nodu durumu (N0-N3) ve distal metastaz varlığı (M0-M1) değerlendirilir. En son anatomik evrede prognoz en iyiden (evre 0) en kötüye (evre 4) değişir. 5 yıllık sağ kalım, memede sınırlı kitlelerde %98.9 iken uzak metastazı olanlarda %36.9'a kadar düşmektedir.

### 2.3.1.1 Primer Tümörün Klinik Anatomik Evreleme

T kategorisi Tis (in-situ)'dan T4'e kadar değişmektedir. Duktal karsinoma in-situ (DCIS) ve Paget hastalığı altta invaziv bir kanser olmadan, tümörün boyutlarından bağımsız olarak Tis olarak sınıflandırılır. AJCC 8. versiyonunun önceki versiyondan farklarından biri, lobüler karsinoma in-situnun artık Tis kategorisinde kabul edilmemesidir. Daha çok 'ilerde meme kanseri için yüksek risk oluşturan benign lezyon' olarak değerlendirilmektedir. Pleomorfik lobuler karsinoma in-situ da ayrı olarak değerlendirilmemektedir çünkü bu varyant hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

T1 hastalık T1mi (tümör boyutu  $\leq 1$  mm), T1a (1mm<tümör boyutu  $\leq 5$  mm), T1b (5mm<tümör boyutu  $\leq 10$  mm), T1c (10mm<tümör boyutu  $\leq 20$  mm) şeklinde alt kategorilere ayrılır. T2 hastalıkta tümör boyutu 20 mm'den büyüktür ancak 50 mm ya da daha küçüktür. T3 hastalıkta primer tümör 50mm'den büyüktür. T4 hastalık ise T4a(göğüs duvarına invazyon), T4b (ülserasyon, satellit cilt nodülleri ve ödemi içeren makroskopik cilt değişiklikleri), T4c (T4a ve T4b'nin kombinasyonu), T4d (inflamatuvar karsinom) şeklinde alt kategorilere ayrılmaktadır. Burada önemli olan göğüs duvarı invazyonunda kostalar, interkostal kaslar, serratus anterior kası dahil iken pektoral kasların dahil olmamasıdır. Pektoral kas invazyonu T evrelemesini değiştirmez.

Göğüs duvarı invazyonu en iyi şekilde kontrastlı MRG ile değerlendirilmektedir. Görüntüleme tümör boyutlarının en azından en uzun boyutu olabildiğince doğru şekilde ölçülmelidir. Ölçüm eğer mamografi, US ve MRG' de farklılık gösterirse MRG ölçümleri doğru olarak kabul edilmelidir. Eğer tümör boyut farkları T evrelemesini değiştirecek kadar ise görüntüleme eşliğinde biyopsiye başvurulabilir. Ölçümler küsuratlı ise yukarı ya da aşağı yuvarlanabilir. Örneğin 2mm ile 2.4 mm arası 2 mm'ye, 2.5 mm ile 3mm arası 3 mm'ye yuvarlanabilir. Boyutlara ek olarak rapora, invazyon gösteren meme başı, cilt, pektoral kaslar ve göğüs duvarı elemanları da dahil edilmelidir.

### **2.3.1.2. Aksiller Lenf Nodu Seviyeleri ve Klinik Anatomik Nodal Evreleme**

Aksiller lenf nodlarının seviyeleri pektoralis minör kası ile ilişkisine göre belirlenmektedir. Seviye I, kasın lateral kenarında bulunur. Seviye II; kasın medial ve lateral kenarları arasında kalır. Bu grup lenf nodları aynı zamanda interpektoral lenf nodu olan Rotter's nodunu da kapsar. Seviye III aksiller lenf noduları, kasın medial kenarı komşuluğunda ve klavikulanın inferiorunda yer alırlar.

Klinik anatomik nodal evrelemede cN kullanılır ve cNx'ten cN3'e kadar değişebilir. Burada vurgulanması gereken klinik anatomik nodal evrelemenin patolojik anatomik nodal evrelemeden farklı olabileceğidir. Patolojik evrelemede genellikle daha fazla tutulum gösteren lenf nodu içermektedir. Evrelemede cN0 ise bölgesel lenf nodu tutulumunun olmadığını göstermektedir. cN1 hastalık cN1 (seviye I ve/veya II 'de hareketli ipsilateral lenf nodlarında tutulum) ve cN1mi (mikrometastaz) olarak alt kategorilere ayrılmaktadır. cN2 hastalık cN2a (seviye I ve/veya II 'de fikse ipsilateral lenf nodlarına metastaz) ya da cN2b (aksiller metastaz olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodlarına metastaz) olarak alt kategoriye ayrılabilir. cN3 hastalığın da alt kategorileri vardır. Bunlar cN3a (ipsilateral seviye III lenf nodlarına metastaz, cN3b (ipsilateral internal mammarian lenf nodları ile seviye I ve/veya II aksiller lenf nodlarına metastaz) ve cN3c (ipsilateral supraklavikular lenf nodlarına metastaz)'dir. Meme içi lenf nodları, nodal evrelemede aksiller lenf nodu olarak değerlendirilir. Paragrafta tariflenmeyen servikal lenf nodları, kontralateral internal mammarian aksiller lenf nodları uzak metastaz olarak değerlendirilmektedir.

### **2.3.1.3. Klinik Uzak Metastaz Evreleme**

Uzak metastaz M0 ve M1 olarak iki şekilde sınıflandırılır. M0 uzak metastazın olmadığını, M1 ise olduğunu göstermektedir. Önceden bahsedildiği gibi servikal, karşı internal mammarian ve aksiller lenf nodlarına metastaz, uzak metastaz kabul edilmektedir. En yaygın uzak metastaz kemik, akciğer, beyin ve karaciğerde görülmektedir.

Klinik olarak metastazın olmadığını (M0) söylemek için uzak bölgelerin görüntülenmesi gerekli görülmemektedir. Bu amaçla rutin görüntülemede klinik evre

I hastalarda semptom yoksa gerekli değildir[106]. Semptom varsa ilgili bölgeyi değerlendirmeye yönelik görüntüleme işlemi yapılabilir. Evre IIIA hastalıktan itibaren hastalar toraks BT, abdominal-pelvik BT ya da MRG, kemik sintigrafisi ya da PET/BT ile değerlendirilmelidir.

### **2.3.2. Prognostik Belirteçler ve Prognostik Evreleme**

Bu evrelemede tümör derecesinin yanında hormon reseptör ve onkojen ekspresyonu (ER, PR, HER-2) ile çoklu gen panel sonuçları da incelenmektedir. Düşük dereceli tümörler, ER veya PR pozitif tümörler daha iyi prognozlu olarak değerlendirilse de çoklu gen analizi daha ayrıntılı ve doğru prognostik bilgi sunmaktadır.

#### **2.3.2.1. Tümör Derecesi**

Tümör derecesi, AJCC'nin 8. versiyonuna göre histolojik derecelendirmeye göre yapılır.

#### **2.3.2.2. ER, PR ve HER2 Ekspresyonu ve Gen Ekspresyon Profili**

8. versiyon AJCC'ye göre tüm invaziv karsinomların ER, PR ve HER-2 varlığı belirtilmelidir. Tamoksifen ve diğer hormonal terapiler ER ve PR pozitif tümörlerde progresyonu yavaşlattığı bilinmektedir [107, 108]. Eski HER-2 olarak adlandırılan onkojen ERBB2'nin fazla ekspresyonu nodal durumdan bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir [109]. ERBB2, invaziv lobuler karsinomdan çok, invaziv duktal karsinomda eksprese edilir ancak lobuler karsinomla birlikte görüldüğünde daha kötü prognozlu olarak kabul edilmektedir [110]. Anti-HER2 tedavisi, monoklonal antibiyotik olan transtuzumab da dahil olmak üzere bu hastalarda prognozda fayda sağlar [111].

Tümör belirteçlerine ek olarak, tümör hücrelerin eksprese ettiği binlerce genin ekspresyonuna bağlı prognostik değerlendirme daha da ilerletilebilmektedir. Meme kanserinin ana genomik subtipleri luminal A, luminal B, luminal HER2, HER2 zenginleştirilmiş, basal benzeri ve üçlü negatif (ER negatif, PR-negatif, HER2 negatif)

ile bazal olmayan tümörlerdir. Her subtipin farklı bir prognostik özelliği bulunmaktadır. Luminal A tümör bulunduran hastalar en iyi prognoza sahip olup cerrahiden 10 yıl sonra lokal relaps %8, bölgesel relaps % 3-4 olarak belirtilmektedir [112].

Gen profili sadece primer tümör spesimeni ile sınırlı değildir. Dolaşımdaki tümöral hücrelerde de çalışılmaktadır[113]. Dolaşım sistemindeki tümöral hücre sayısı da prognostik faktör olarak kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre, kanda 5/7.5-30mL veya daha fazla tümöral hücre görülmesi hastaliksız sağ kalım süresini kısalttığı gösterilmiştir[114, 115]. Ön çalışmalarda araştırmacılar, dolaşımdaki tümör hücrelerinden salınan mesajcı RNA (mRNA)'ların metastatik meme kanseri olan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede daha doğru bulgular verdiğini bulmuştur[113].

### **2.3.2.3. Çoklu Gen Paneli**

Gen ekspresyon profili, çoklu gen paneli gelişimine önderlik etmiştir ve birçoğu prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. 'Onkotip DX Meme Rekürrens Skor' testi en güvenilir olup AJCC'nin 8. versiyonunun kapsamı içerisine alınmıştır[116]. Bu test hormon reseptörü pozitif, lenf nodu negatif olan tümörlerde hormonal tedaviye ek olarak adjuvan kemoterapinin faydalarını değerlendirmektedir. Testte kullanılan 16 gen ile 5 referans gen, hormonal tedaviye giden hastaların rekürrensi düşük, orta ya da yüksek olarak tahmin etmek için kullanılır[117, 118]. Buna göre düşük rekürrens skoru olan hastalar (genellikle <18 skoru), kemoterapiden ek fayda sağlamamaktadır. T1 ve T2 hormon reseptörü pozitif, HER2 negatif ve lenf nodu negatif tümörleri olan hastalar için, Oncotype DX nüks skorunun 11'den az olması, tümörü T1aN0M0 veya T1bN0M0 tümörleri ile aynı prognostik kategoriye yerleştirir ve tümör AJCC prognostik evre grubu tablosu ile prognostik evre I olarak evrelendirilir. Diğer çoklu gen paneller EndoPredict, MammaPrint ve Prosigna yeterli çalışma bulunmadığından AJCC prognostik evrelemeye dahil edilmemiştir.

### **2.3.2.4. Evre Değişimi**

Biyobelirteçleri prognostik evreleme sistemine dahil etmek bazı hastalarda evrenin değişmesine sebep olmuştur. Örneğin T2N1M0 bir hasta grade 2-3 ise ve üçlü

negatif ise AJCC'nin anatomik evrelemesine göre evre IIB olurken, AJCC'nin klinik prognostik evrelemesine göre evre IIIB olmaktadır. T3N0M0 bir hasta grade 1-3 ise ve ER, PR ve HER2 ekspresyone ediyorsa AJCC anatomik evrelemesine göre evre II B iken AJCC'nin klinik prognostik evrelemesine göre IB olmaktadır. Genel olarak üçlü negatif tümörler üst evreye atılırken, anti-HER2 tedavisi sebebi ile HER2 ekspresyone eden tümörler bir alt evreye kaymaktadır[119].

#### 2.4. AKSİLLER TUTULUMA GÖRE GENEL YAKLAŞIM

Aksiller lenf nodları tutulumu da tedaviyi etkilemektedir. Aksillada tümöral yükün fazla olması ve cerrahi öncesi tanınması durumunda SLNB yerine doğrudan ALND'ye gidilebilir ve radyoterapi planlanabilir. Benzer şekilde İnternal mammarian, supraklavikular ve infraklavikular lenf nodu tutulumları radyoterapiyi belirlemede etkilidir. Evre T3 olan hastalar neoadjuvan kemoterapiye gider ve cevap alınması sonrasında cerrahiye yönlendirilir. Ek olarak adjuvan radyoterapi ve uygunluk durumuna göre immunoterapi, hormonal terapi kullanılır. Evre III hastalıkta yayılımı değerlendirme için toraks BT, abdominal pelvik BT/MRG, kemik sintigrafisi ya da PET/CT yapılmalıdır.

**Tablo 2: Klinik ve Patolojik olarak Meme Kanserinin Anatomik Evrelemesi**

<b>T Kategorisi</b>	<b>T özellikleri</b>
<b>TX</b>	Tümör değerlendirilemedi
<b>T0</b>	Tümör bulgusu yok
<b>Tis (DKİS)</b>	Duktal karsinoma in situ
<b>Tis (Paget)</b>	Duktal karsinoma in situ ya da invaziv kanserle ilişkisiz paget hastalığı
<b>T1</b>	Tümör boyutu $\leq 20$ mm
<b>-T1mi</b>	Tümör boyutu $\leq 1$ mm
<b>-T1a</b>	1 mm < Tümör boyutu $\leq 5$ mm
<b>-T1b</b>	5 mm < Tümör boyutu $\leq 10$ mm 10 mm < Tümör boyutu $\leq 20$ mm

<b>-T1c</b>	
<b>T2</b>	20 mm <Tümör boyutu ≤ 50 mm
<b>T3</b>	Tümör boyutu > 50 mm
<b>T4</b>	Tümörün göğüs duvarına ya da gözlenebilen değişiklik yaparak cilde invazyonu
<b>-T4a</b>	Göğüs duvarına invazyon yapan tümör
<b>-T4b</b>	Ciltte görülebilir değişiklikle invazyon gösteren tümör (ülserasyon, ödem gibi)
<b>-T4c</b>	T4a ve T4b özellikleri birlikte karşılayan tümör
<b>-T4d</b>	İnflamatuvar karsinom

\*Kaynak [105]

<b>Tablo 3: Klinik Anatomi Bölgesel Lenf Nodu Evrelemesi</b>	
<b>cN Kategorisi</b>	<b>cN özellikleri</b>
<b>cNX</b>	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi (önceden çıkarılmış)
<b>cN0</b>	Bölgesel lenf nodu tutulum bulgusu yok
<b>cN1</b>	Hareketli ipsilateral seviye I ve/veya II aksiller lenf nodu tutulumu
<b>-cN1mi</b>	Mikrometastaz
<b>cN2</b>	Fikse ipsilateral seviye I ve/veya II aksiller lenf nodu tutulumu ya da aksiller tutulum olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumu
<b>-cN2a</b>	Fikse ipsilateral seviye I ve/veya II aksiller lenf nodu tutulumu
<b>-cN2b</b>	Aksiller tutulum olmadan ipsilateral internal mammarian lenf nodu tutulumu

<b>cN3</b>	İpsilateral seviye III aksiller lenf nodu tutulumuna ek olarak seviye I ve/veya II aksiller lenf nodu tutulumu, ya da ipsilateral internal mammarian lenf nodları ile seviye I ve/veya seviye II aksiller tutulumu; ya da ipsilateral supraklavikular lenf nodu tutulumu
<b>-cN3a</b>	İpsilateral seviye III aksiller lenf nodu tutulumuna ek olarak seviye I ve/veya II aksiller lenf nodu tutulumu
<b>-cN3b</b>	İpsilateral internal mammarian lenf nodları ile seviye I ve/veya seviye II aksiller tutulum
<b>-cN3c</b>	İpsilateral supraklavikular lenf nodu tutulumu

\*Kaynak [105]

<b>Tablo 4: Klinik ve Patolojik Olarak Anatomik Evrelemede Uzak Metastaz</b>	
<b>M Kategorisi</b>	<b>M özellikleri</b>
<b>M0</b> <b>-cM0 (i+)</b>	Klinik ya da görüntüleme ile uzak metastaz bulgusu yok Klinik ya da görüntüleme ile uzak metastaz bulgusu yok fakat $\leq 0.2\text{mm}$ tümör hücreleri ya da depozitleri dolaşım sisteminde, kemik iliğinde ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında bulunmakta
<b>cM1</b>	Temel klinik ve görüntüleme bulguları ile uzak metastaz mevcut
<b>pM1</b>	Solid organlarda, bölgesel olmayan lenf nodlarında $<0.2\text{mm}$ ölçülen histopatolojik olarak kanıtlanmış metastaz mevcut.

\*Kaynak [105]

<b>Tablo 5: Anatomik Evreleme Özeti</b>	
<b>Evre</b>	<b>TNM</b>
<b>Evre 0</b>	Tis, N0, M0
<b>Evre IA</b>	T1, N0, M0
<b>Evre IB</b>	T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0
<b>Evre IIA</b>	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
<b>Evre IIB</b>	T2, N1, M0 T3, N0, M0
<b>Evre IIIA</b>	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
<b>Evre IIIB</b>	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
<b>Evre IIIC</b>	Herhangi bir T, N3, M0
<b>Evre IV</b>	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

\*Kaynak [105]

<b>Tablo 6: Evre Değişim Örnekleri</b>			
<b>TNM</b>	<b>Belirteçler</b>	<b>AJCC Anatomik Evre</b>	<b>AJCC Prognostik Evre</b>
<b>T2N0M0</b>	Evre 1–3, ER pozitif, PR pozitif ya da negatif, HER2 negatif, Oncotip DX skor <11	IIA	IA <sup>1</sup>
<b>T2N1M0</b>	Evre 1–3, ER pozitif, PR pozitif, HER2 pozitif	IIB	IB <sup>2</sup>
<b>T2N1M0</b>	Evre 2–3, ER negatif, PR negatif, HER2 negatif	IIB	IIIB <sup>2</sup>
<b>T3N0M0</b>	Evre 1–3, ER pozitif, PR pozitif, HER2 pozitif	IIB	IB <sup>2</sup>
<b>T3N0M0</b>	Evre 2–3, ER negatif, PR negatif, HER2 negatif	IIB	IIIB <sup>2</sup>
<b>T3N2M0</b>	Evre 1–2, ER pozitif, PR pozitif, HER2 pozitif ya da negatif	IIIA	IIA <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Patolojik prognostik evre

<sup>2</sup> Klinik prognostik evre

\*Kaynak [105]

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Hasta Seçimi

Hastanemiz etik kurulu tarafından kabul edilen (E-93471371-514.10) tek merkezli prospektif çalışmamızda, Nisan 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında kliniğimizde meme ultrasonografi incelemesi sırasında aksiller bölgede şüpheli lenf nodu ya da lenf nodları saptanan, 18-74 yaş arasında, dahil etme kriterlerini karşılayan 139 kadın hasta çalışmaya alındı. 13 hasta biyopsi sonucu tanısal gelmediğinden ve hasta tekrar biyopsi yaptırmadığından, takip edilen 20 hasta kontrol takiplerine gelmediğinden ve 4 hasta US görüntüleri yeterli tanısal kalitede olmadığından çalışmadan çıkarıldı. İlk biyopside tanısal gelmeyen 3 hasta ise ikinci biyopside tanı aldı. Sonuçta 37 hastanın çalışmadan çıkarılmasıyla 102 hastanın 108 lenf nodu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya 18 yaş altındakiler, erkek hastalar, aydınlatılmış onam formunu imzalamayan, öncesinde histopatolojik olarak aksiller lenf nodu metastazı tanısı almış olan, bilinen kemoterapi ya da aksiller bölgeye radyoterapi öyküsü olan, aksiller lenf nodu diseksiyonu geçirmiş olan ve aksiller bölgede aktif enfeksiyona sahip olan hastalar dahil edilmedi. Ek olarak patoloji sonucuna ulaşılamayan ya da sonradan araştırmaya dahil olmak istemeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

#### 3.2. Ultrasonografik Değerlendirme

Çalışmaya dahil hastalarda şüpheli aksiller lenf nodları, Toshiba Aplio a (Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan) ultrason (US) cihazı ve 14-18 MHz yüksek frekanslı lineer prob kullanılarak değerlendirildi. İncelemelerde lenf nodlarının gri skala US, Power Doppler US (PDUS) ve SMI (monokrom ve renkli SMI) görüntüleri kaydedildi. Görüntüler alınırken PRF ve gain ayarı artefakt oluşumunu engelleyecek, en yüksek miktarda sinyal elde edilecek şekilde ayarlandı ve her yöntemde sabit tutuldu. SMI ile değerlendirmede, her bir hasta için rutin inceleme süresine 1-2 dakika eklendi. Değerlendirme sonunda klinik şüpheye göre ilgili lenf nodu ya da nodlarından 21G ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya kor biyopsi (16-18G) ile histopatolojik değerlendirme ya da US ile takip gerçekleştirildi. Birden fazla şüpheli lenf nodu olan hastalarda en şüpheli görülen lenf nodlarından biyopsi

yapıldı. Farklı aksiller bölgede şüpheli lenf nodu olması durumunda ayrı ayrı biyopsi işlemi gerçekleştirildi. Takip edilen hastalar ise 1-3 aylık periyotta US kontrolüne çağırıldı ve bu süreçte regresyon gösteren ya da kaybolan lenf nodları benign kabul edildi. Sabit kalan ya da progresyon gösteren lenf nodlarını değerlendirmek için histopatolojik örneklemeden faydalanıldı. Tanısal olmayan biyopsi durumunda hastalar geri çağrılarak İİAB/kor biyopsi tekrar edildi. Sitoloji ve patoloji örnekleri 10 yılı aşkın süredir deneyimi olan bir patolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik tanı öncesinde tüm hastalar prospektif olarak hasta kliniği ve öyküsüne kör bir radyolog tarafından değerlendirildi ve görüntüler alındı. Patoloji sonucu ile PDUS ve SMI görüntüleri tekrar değerlendirildi ve bulgular birbiri ile karşılaştırıldı. Son olarak meme radyolojisinde 22 yıllık ve 4 yıllık tecrübeli iki radyolog, hastanın klinik bilgisini ve patoloji sonucunu bilmeden görüntüleri ayrı ayrı belirlenen özellikler yönünden değerlendirdi. Sonuçları birbiri ile karşılaştırarak gözlemciler arasındaki uyum değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışmamızda SMI ve PDUS incelemesi sırasında ilgili lenf nodlarının internal vaskülaritesi; sayısı, dağılımı (avasküler/santral /periferal/mikst) ve görünümü (normal, displazik, avasküler) özellikleri yönünden değerlendirildi. SMI’ da hem monokrom (mSMI) hem de renkli (cSMI) görüntüler üzerinden inceleme yapıldı. Görüntü değerlendirilmesinde gri skala US’de şüpheli görülen lenf nodunun diffüz kortikal kalınlaşması mevcutsa tüm korteksi kapsayacak şekilde değerlendirme yapıldı. Asimetrik kortikal kalınlaşması olan lenf nodunda ise sadece şüpheli olan bölge değerlendirmeye alındı.

İnternal vaskülarite sayısal olarak belirlenirken; kortikal yerleşimli sinyaller ve hemen korteks komşuluğundaki sinyaller dikkati alındı. Vasküler dağılım belirlenirken; kortekste vasküler sinyalin izlenmediği lenf nodları avasküler, yalnızca periferal vasküler sinyalleri alanlar periferal, hilustan kortekse uzanan vasküler sinyalleri alanlar santral ve hem periferde hem de santralde vasküler sinyalleri görülenler ise mikst olarak raporlandı. Ayrıca vasküler sinyallerin görünümleri de değerlendirmeye alındı. Buna göre düzgün simetrik hiler uzanımlı sinyaller normal, ekzantrik sinyaller displazik olarak belirtilirken, hiç sinyalin alınmadığı lenf nodları avasküler olarak değerlendirildi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada devamlı değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma kullanırken, kategorik değişkenler belirtilirken sıklık ve yüzdelik değerlerden faydalanıldı. Hasta dağılımının homojenliğini değerlendirmeye yönelik Kolmogorov-Smirnov ile Shapiro Wilk testi kullanıldı. Devamlı değişkenler için Student t-testi ve Mann Whitney U testinden faydalanıldı. Kategorik özelliklerin değerlendirilmesi için ki-kare testi ya da Fisher'in kesin ki-kare testinden faydalanıldı.

Doppler yöntemlerinin her bir araştırılan özelliği, benign ve malign lenf nodlarının ayırımında tanısal performansını değerlendirmek için tek tek veya birlikte kullanılma durumuna göre ROC analizi ile eğri altında kalan alan (AUC) ayrı ayrı hesaplandı. Özelliklerin birlikte kullanıldığında anlamlılık değerini saptanmasında lojistik regresyon analizinden faydalanıldı. Ayrıca her bir yöntemin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve tanısal doğruluğu hesaplandı.

Gözlemciler arası uyumun değerlendirilmesi amacı ile hem SMI hem de PDUS'de kategorik özellikler için Kohen Kappa testi uygulandı. Vasküler sayıları karşılaştırmak için grup içi korelasyon katsayı testi kullanıldı. Konsensus sonrası benign ve malign kategorideki gruplar arasında vasküler özelliklerin değerlendirilmesinde ki-kare testi ya da Fisher'in kesin ki-kare testinden yararlanıldı.

Tüm istatistiksel analizler Windows için SPSS versiyon 25.0 kullanılarak hesaplandı (IBM Corp. Armonk, NY: USA. 2017). P değeri  $<0.05$  eşik değer olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

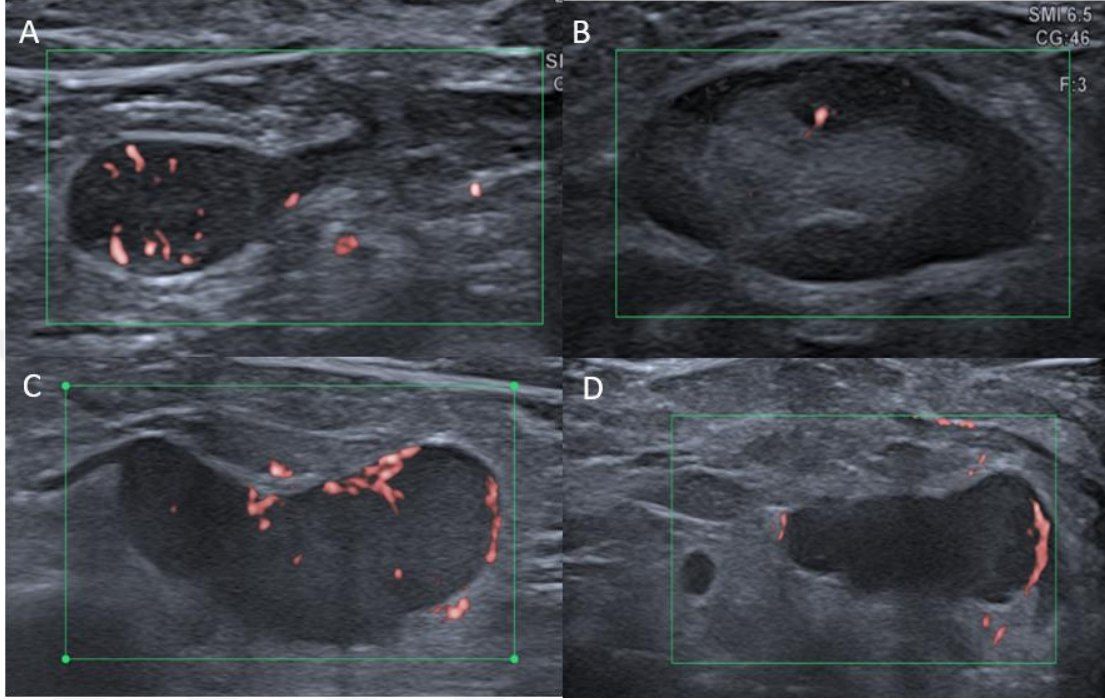
Çalışmamızda 102 hastaya ait 108 lenf nodu değerlendirildi. Malign grupta sitolojik veya patolojik olarak saptanan 41 adet lenf nodu mevcuttu. Benign grupta ise 55 lenf nodu sitolojik veya patolojik olarak, 12 lenf nodu ise en az 3 aylık takiple olmak üzere toplamda 67 lenf nodu yer aldı. Malign grupta, 1 hasta lobüler karsinom ve 37 hasta duktal karsinom tanısı alırken, 3 hastada meme dışı karsinom metastazı olduğu patolojik olarak gösterildi. Benign grupta ise 21 hastada (2 tanesinde memede lobüler karsinom, 19 hastada duktal karsinom) memede malign kitle mevcuttu. 2 hastada kronik granüloamatöz mastit, 1 hastada memede apse ve her iki tarafta birer lenf nodu değerlendirilen 1 hastada ise sistemik lupus eritematozus olduğu görüldü. Takip edilen 12 hastanın 6'sı ise lenf nodunda küçülme olması ve yakın zamanda COVID aşısı öyküsü sebebi ile şüpheli aksiller lenf nodunun aşılarmaya sekonder olduğu düşünüldü. Toplamda 67 lenf nodunun 43'ünde sadece şüpheli aksiller lenf nodu izlenmekte olup memede herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hastaların yaş dağılımı 18-74 arasında olup ortalaması  $50,64 \pm 11,08$  idi. Yaş ortalamaları, malign grupta 54,85, benign grupta 48,06 hesaplanmış olup malign grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,002$ ). Tespit edilen şüpheli aksiller lenf nodlarının 42 tanesi (%38,9) sağda, 66 tanesi (%61,1) solda gözlemlendi. Benign lenf nodlarının dağılımı sağda 31 (%46,3), solda 36 (%53,7), malign lenf nodları sağda 11(%26,8), solda 30 (73,2%) olarak görüldü. Lenf nodlarının aksiller bölgeler arasındaki dağılımı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p=0,08$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7:** Hastaların Patolojik Sonuçlarına Göre Demografik Verileri

Karakteristik özellikler	Benign (n=67)	Malign (n=41)	Toplam (n=108)	P
Yaş	48,06±10,77	54,85±10,39	50,64±11,08	0,002
Aksiller Bölge				0,08
Sağ	31(46,3)	11(26,8)	42(38,9)	
Sol	36(53,7)	30(73,2)	66(61,1)	

İncelemede lenf nodlarının kategorik değişkenler olarak vasküler dağılımı ve görünümü PDUS ve SMI görüntüleme ile incelendi (Şekil 15). Ayrıca bulgular kendi içinde ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Buna göre PDUS inceleme ile benign ve

malign grup arasında vasküler dağılımda ( $p=0.574$ ) ve vasküler yapıların görünümünde ( $p=0.434$ ) anlamlı farklılık saptanmadı. SMI incelemesinde ise gruplar arasında vasküler dağılım ( $p<0.001$ ) ve vasküler görünüm ( $p<0.001$ ) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Tablo 8) (Şekil 16 ve 17).

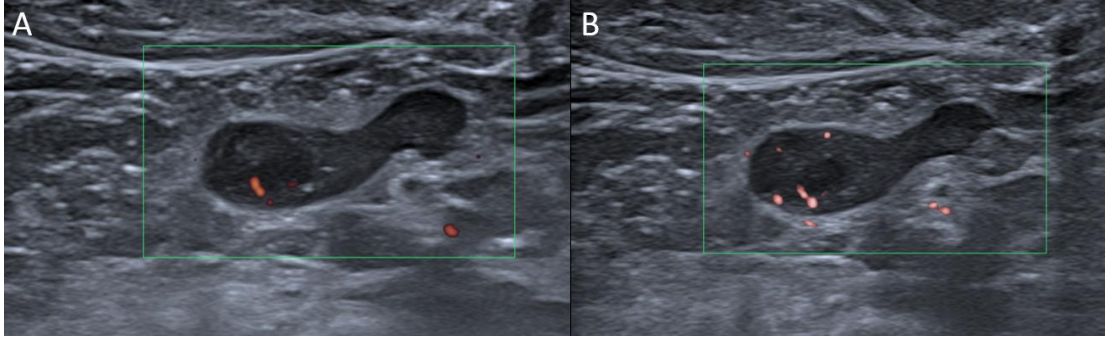


**Şekil 15:** Şüpheli lenf nodları ve vasküler dağılım özellikleri. A) Asimetrik kalınlaşma gösteren lenf nodu SMI’da mikst tipte vaskülarizasyon göstermekte. (İİAB sonucu: Malign sitoloji). B) Lenf nodunda diffüz kortikal kalınlaşma ve santral vaskülarizasyon izlenmekte (İİAB sonucu: Benign sitoloji). C) Diffüz kortikal kalınlaşma izlenen lenf nodunda mikst tipte vaskülarizasyon gösterilmekte (İİAB sonucu: Malign sitoloji). D) Diffüz kortikal kalınlaşma izlenen lenf nodunda periferik tarzda vaskülarizasyon görülmekte (İİAB sonucu: Malign sitoloji).

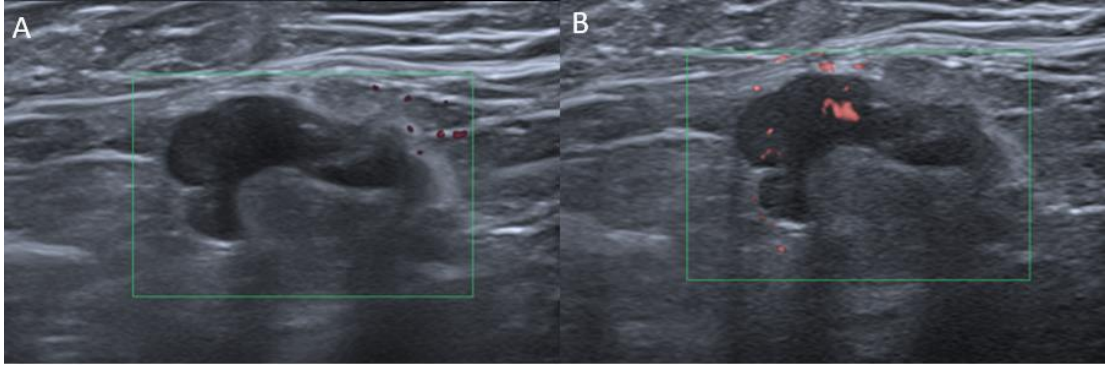
**Tablo 8:** PDUS ve SMI İnceleme Bulgularına Göre Vasküler Yapıların Dağılım, Sayı ve Görünüm Özellikleri

Karakteristik özellikler	PDUS			SMI		
	Benign	Malign	P	Benign	Malign	P
<b>Vasküler Dağılım</b>			0,574			<0,001
<b>Santral</b>	40 (%59,7)	20 (%48,8)		42 (%62,7)	5 (%12,2)	
<b>Periferik</b>	4 (%6)	2 (%4,9)		2 (%3)	1(%2,4)	
<b>Avasküler</b>	12 (%17,9)	8 (%19,5)		8 (%11,9)	4 (%9,8)	
<b>Mikst</b>	11 (%16,4)	11 (%26,8)		15 (%22,4)	31 (%75,6)	
<b>Vasküler Sayı</b>	2,58±2,27	2,85±2,27	0,739	3,41±2,58	5,85±4,04	<0,001
<b>Vasküler Görünüm</b>			0,434			<0,001
<b>Normal</b>	39 (%58,2)	19 (%46,3)		40 (%59,7)	6 (%14,6)	
<b>Ekzantrik</b>	16 (%23,9)	14 (%34,1)		19 (%28,4)	31 (%75,6)	
<b>Avasküler</b>	12 (%17,9)	8 (%19,5)		8 (%11,9)	4 (%9,8)	

Gruplar SMI ve PDUS ile sayılabilen vasküler yapılar yönünden kantitatif analiz ile değerlendirildi. Buna göre PDUS’de benign-malign gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken (p= 0.739), SMI incelemesinde malign grupta daha yüksek sayıda olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p<0.001) (Tablo 8).



**Şekil 16:** PDUS ve SMI karşılaştırması. Asimetrik kortikal kalınlaşma gösteren aksiller lenf nodunda A) PDUS’de hiler 3 adet vaskülarizasyon izlenirken, B) SMI’da 5 adet mikst tipte vaskülarizasyon görülmekte (İİAB sonucu: Malign sitoloji).



**Şekil 17:** PDUS ve SMI karşılaştırması. Diffüz kalınlaşmaya ek fokal asimetrik kalınlaşmanın izlendiği aksiller lenf nodunda A) PDUS’de vasküler akım sinyali izlenmemekte. B) SMI’da periferik tipte ve displazik görünümde vaskülarizasyon izlenmektedir (İİAB sonucu: Malign sitoloji).

Çalışmamızda benign ve malign lenf nodlarında vasküler dağılıma ait santral, periferik, mikst ve avasküler dağılım özellikleri de değerlendirildi. PDUS ile değerlendirilmesinde her iki grupta en sık santral dağılım gözlenmekte olup benign lenf nodlarının 40’inde (40/67, %59,7), malign olanların ise 20’sinde (20/41, %48,8) izlendi. SMI ile değerlendirmede malign lenf nodlarından 31’inde (31/41, %75,6) en sık mikst tipte dağılım izlenirken, benign olanların 42’sinde (42/67, %62,7) en sık santral dağılım gözlenmiştir (Tablo 8).

Çalışmada lenf nodlarındaki vasküler yapılar, görünümleri yönünden incelendi ve normal/santral, ekzantrik ya da avasküler olarak kategorize edildi. Buna göre

PDUS'de benign grupta 39 lenf nodunda (39/67, %58,2) ve malign grupta 19 lenf nodunda (19/41, %46.3) olmak üzere en sık santral/normal vaskülarizasyon gözlenmiştir. SMI görüntülemesinde ise malign grupta 31 lenf nodunda (31/41, %75,6) olmak üzere en sık ekzantrik görünüm mevcutken, benign grupta 40 lenf nodu (40/67, %46.7) ile en sık santral/normal vaskülarizasyon tespit edilmiştir (Tablo 8).

Lenf nodlarının vasküler damar sayısı, görünümü ve dağılımının tanıdaki anlamlılık derecesini belirlemede ROC analizi kullanıldı. Bunun için çalışmamızda kategorik özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı ve en yüksek doğruluk oranına sahip olan mikst tipte dağılım ve ekzantrik tipte görünüm özellikleri kullanıldı. Damar sayısı için ise eşik değer SMI için '3.5' ve PDUS için '4.5' olarak hesaplandı.

ROC analizinde SMI ile dağılım, sayı ve görünüm özelliklerinin ayrı ayrı değerlendirilmesinde AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ) (Tablo 9) (Şekil 18). En yüksek sensitivite değerine (%80,49) SMI ile vasküler sayı ölçümünde, en yüksek spesifite değerine PDUS ile dağılım ve sayı özelliklerinin değerlendirilmesinde (%83,58) olduğu görüldü. Tanısal doğruluk açısından her özellik ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise en yüksek doğruluk değeri %76,85 ile SMI metodunda dağılım özelliklerinin değerlendirilmesi sonucu elde edildi. Diğer veriler ayrıntılı şekilde Tablo 9'da belirtilmektedir.

**Tablo 9:** Benign ve Malign Lenf Nodlarının Ayırımında İncelenen Özelliklere Göre PDUS ve SMI Metotlarının Tanısal Değeri

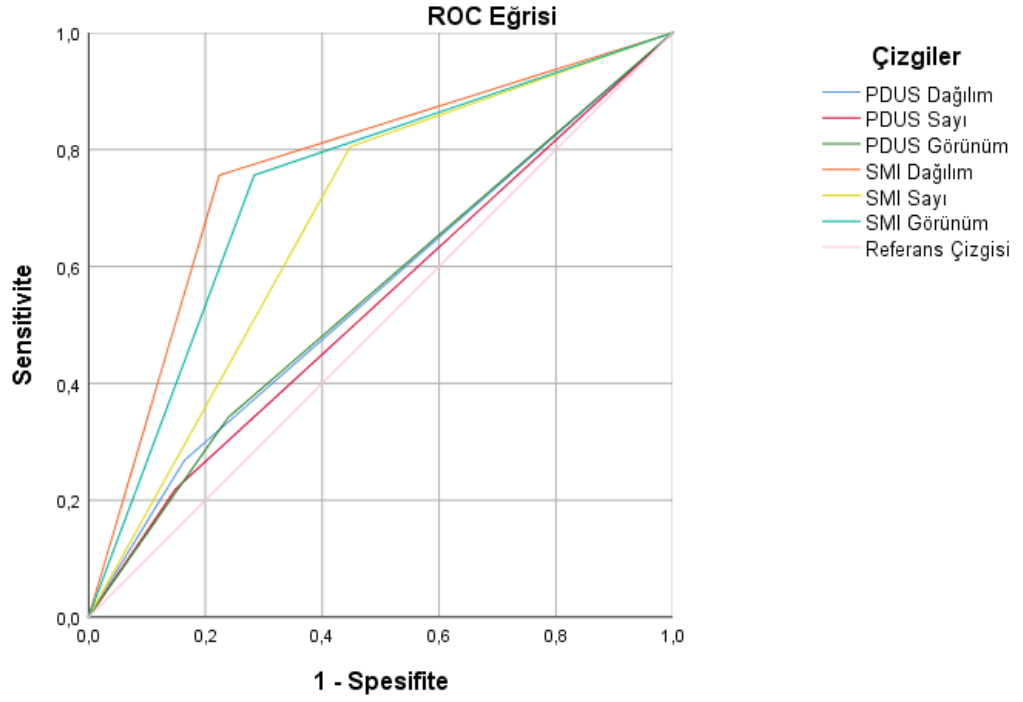
Tanısal USG özellikleri	Sensitivite (%95CI)	Spesifite (%95CI)	PPV (%95CI)	NPV (%95CI)	Tanısal Doğruluk (%95CI)	AUC (%95CI)
<b>PDUS</b>						
<b>Dağılım*</b>	26.83 (14.22-42.94)	83.58 (72.52-91.51)	50 (32.30-67.70)	65.12 (60.12-69.80)	62.04 (52.19-71.20)	0,552 (0,438-0,666)
<b>Sayı**</b>	19.51 (8.82-34.87)	83.58 (72.52-91.51)	42.11 (24.19-62.37)	62.92 (58.53-67.11)	59.26 (49.38-68.62)	0,535 (0,422-0,649)
<b>Görünüm* **</b>	34.15 (20.08-50.59)	74.63 (62.51-84.47)	45.16 (31.32-59.79)	64.94 (58.79-70.62)	59.26 (49.38-68.62)	0,551 (0,438-0,665)
<b>SMI</b>						
<b>Dağılım*</b>	75.61 (59.70-87.64)	77.61 (65.78-86.89)	67.39 (56.15-76.93)	83.87 (74.92-90.05)	76,85 (67.75-84.43)	0,766 (0,670-0,862)
<b>Sayı**</b>	80.49 (65.13-91.18)	55.22 (42.58-67.40)	52.38 (44.76-59.89)	82.22 (70.55-89.93)	64.81 (55.04-73.76)	0,679 (0,576-0,781)
<b>Görünüm* **</b>	75.61 (59.70-87.64)	71.64 (59.31-81.99)	62.00 (51.78-71.26)	82.76 (73.28-89.36)	73.15 (63.76-81.22)	0,736 (0,638-0,835)

\***Kısaltmalar:** AUC, Eğri altında kalan alan; PPV, pozitif prediktif değer; NPV, negatif prediktif değer; PDUS, power Doppler ultrasonografi; SMI, süperb mikrovasküler görüntüleme

\*Dağılım incelemesinde istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu için ‘miks’ dağılım özelliği kabul edilmiştir.

\*\*Vasküler sayı incelmesinde eşik değer PDUS 4.5 ve SMI için 3.5’tir.

\*\*\*Görünüm incelemesinde istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu için ‘ekzantrik’ görünüm özelliği kabul edilmiştir.



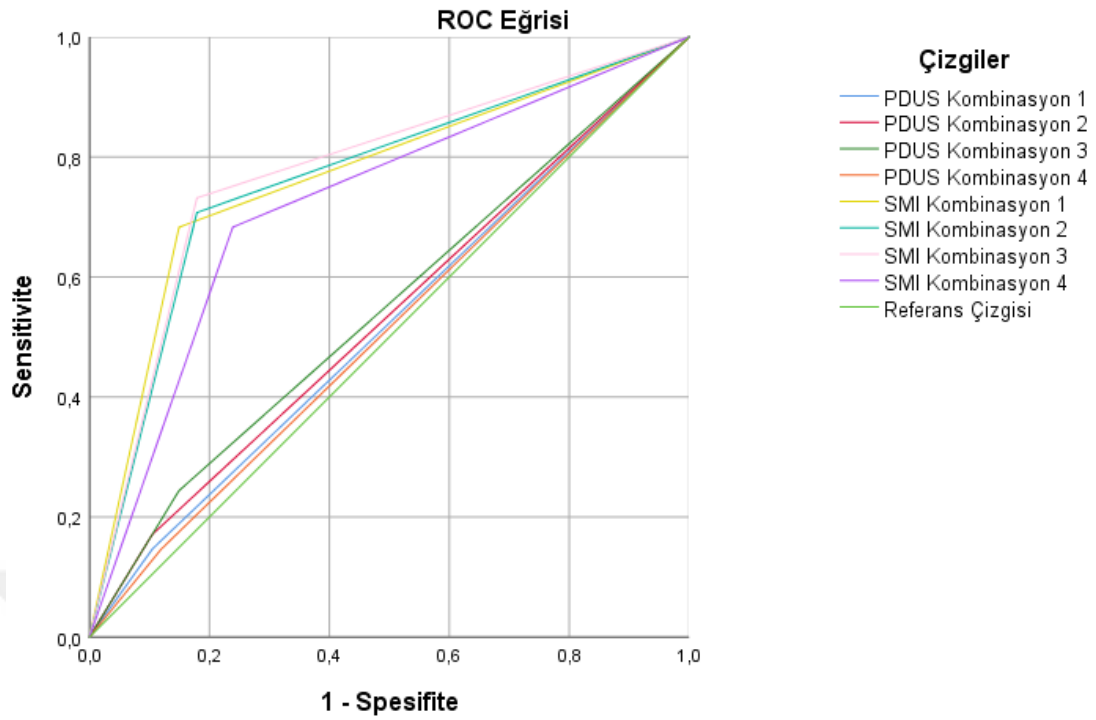
**Şekil 18:** İncelenen vasküler özelliklere göre ROC eğrisinde SMI ve PDUS metotlarının tanısal değerleri

Ayrıca tanımlı özelliklerin kombinasyonlarının da tanıya katkısı incelendi. Çalışma sonucunda SMI yöntemindeki tüm kombinasyonlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmakla birlikte en yüksek AUC değerine dağılım-görünüm kombinasyonu ile elde edildi (AUC: 0,776,  $p < 0,001$ ). En yüksek doğruluk değerlerine ise SMI’da dağılım-görünüm ve dağılım-sayı-görünüm kombinasyonları ile ulaşıldı (%78,70). PDUS metotunda ise kombinasyonlarla da istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmedi (Tablo 10) (Şekil 19).

**Tablo 10:** Benign ve Malign Lenf Nodlarının Ayırımında İncelenen Özelliklerin Kombinasyonlarına Göre PDUS ve SMI Metotlarının Tanısal Değeri

Tanısal USG özellikleri	Sensitivite (%95CI)	Spesifite (%95CI)	PPV (%95CI)	NPV (%95CI)	Tanısal Doğruluk (%95CI)	AUC (%95CI)
<b>PDUS</b>						
<b>Dağılım-Sayı-Görünüm</b>	16.63 (5.57-29.17)	89.55 (79.65-95.70)	46.15 (23.63-70.36)	63.16 (59.58-66.59)	61.11 (51.25-70.34)	0.521 (0.407-0.634)
<b>Dağılım-Sayı</b>	17.07 (7.15-32.06)	89.55 (79.65-95.70)	50.00 (27.43-72.57)	63.83 (60.03-67.46)	62.04 (52.19-71.20)	0.533 (0.419-0.647)
<b>Dağılım-Görünüm</b>	24.39 (12.36-40.30)	85.07 (74.26-92.60)	50.00 (31.31-68.89)	64.77 (60.07-69.21)	62.04 (52.19-71.20)	0.547 (0.434-0.661)
<b>Görünüm-Sayı</b>	14.63 (5.57-29.17)	88.06 (77.82-94.70)	42.86 (17.66-71.14)	62.77 (52.18-72.52)	60.19 (50.32-96.48)	0.513 (0.400-0.627)
<b>SMI</b>						
<b>Dağılım-Sayı-Görünüm</b>	68.29 (51.91-81.92)	85.07 (74.26-92.60)	73.68 (60.37-83.73)	81.43 (73.45-87.42)	78.70 (69.78-86.00)	0.767 (0.669-0.865)
<b>Dağılım-Sayı</b>	70.73 (54.46-83.87)	82.09 (70.80-90.39)	70.73 (58.25-80.71)	82.09 (73.76-88.20)	77.78 (68.76-85.21)	0.764 (0.667-0.862)
<b>Dağılım-Görünüm</b>	73.17 (57.06-85.78)	82.09 (70.80-90.39)	71.46 (59.21-81.20)	83.33 (74.87-89.35)	78.70 (69.78-86.00)	0.776 (0.681-0.872)
<b>Görünüm-Sayı</b>	70.73 (54.46-83.87)	76.12 (64.14-85.69)	64.44 (53.10-74.37)	80.95 (72.16-87.45)	74.07 (64.75-82.03)	0.722 (0.620-0.824)

\***Kısaltmalar:** AUC, Eğri altında kalan alan; PPV, pozitif prediktif değer; NPV, negatif prediktif değer; PDUS, power Doppler ultrasonografi; SMI, süper mikrovasküler görüntüleme



**Şekil 19:** İncelenen vasküler özelliklerin kombinasyonlarının kullanımına göre ROC eğrisinde SMI ve PDUS metotlarının tanısal değerleri

**\*Kombinasyon 1:** Dağılım-Sayı-Görünüm; **Kombinasyon 2:** Dağılım-Sayı; **Kombinasyon 3:** Dağılım-Görünüm; **Kombinasyon 4:** Sayı-Görünüm

Lenf nodlarındaki kanlanmanın kantitatif değerlendirmesinde, SMI' ya göre hesaplanan eşik değeri 3.5 alındığında tek başına kullanıldığında tanısal olarak anlamlı bulunmakla birlikte her iki yöntemde de diğer özelliklerle birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğa katkısının az olduğu ya da hiç olmadığı görüldü (Tablo 10).

İstatistiksel olarak en yüksek doğruluk (%78.70) ve AUC (0,776) değerlerine sahip görünüm-dağılım kombinasyonunun sensitivitesi %73.17, spesifitesi %82.09, pozitif prediktif değeri (PPV) %71.46, negatif prediktif değeri (NPV) %83.33 olarak hesaplandı (Tablo 10).

Çalışmamızda ek olarak, meme kanseri tanısı alan, incelemeye dahil 59 hasta (56 duktal karsinom, 3 lobüler karsinom) aksiller lenf nodları yönünde ayrı olarak da analiz edildi. Buna göre 38 hastada (37 duktal, 1 lobüler karsinom) aksiller lenf nodu metastazı mevcuttu. Bu hastalar hem PDUS hem de SMI yöntemi ile benzer özellikler

yönünden ayrı ayrı incelendiğinde, en yüksek doğruluk (%89.85) ve AUC (0.845) değerlerine SMI’da görünüm özellik incelenmesi ile ulaşılmış olup sensitivitesi 73.68, spesifitesi 95.24, pozitif prediktif değeri (PPV) %83.76, negatif prediktif değeri (NPV) %91.57 olarak hesaplandı (Tablo 11) (Şekil 20).

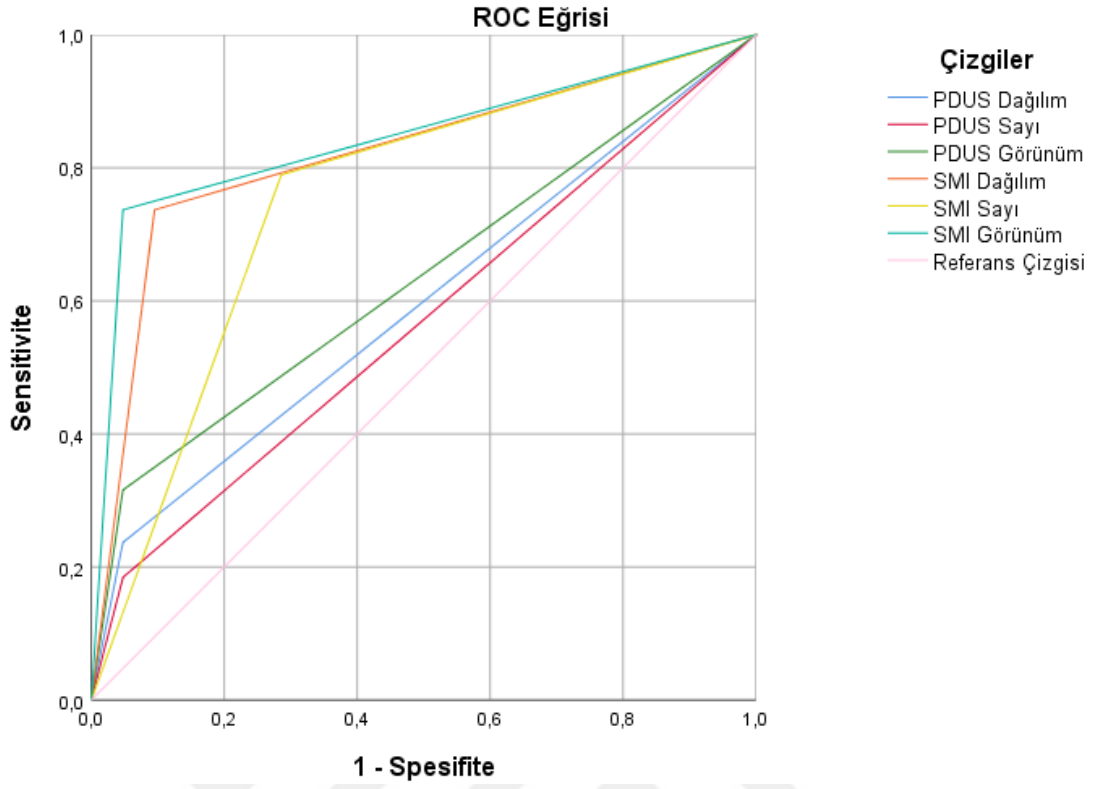
**Tablo 11:** İnceleme Sonrası Meme Kanseri Tanısı Alan Hastaların Aksiller Lenf Nodlarının Değerlendirilmesinde Araştırılan Özelliklere Göre PDUS ve SMI Metotlarının Tanısal Değeri

Tanısal USG özellikleri	Sensitivite (%95CI)	Spesifite (%95CI)	PPV (%95CI)	NPV (%95CI)	Tanısal Doğruluk (%95CI)	AUC (%95CI)
<b>PDUS</b>						
<b>Dağılım*</b>	23.08 (11.13-39.33)	95.58 (75.13-99.87)	60.61 (26.73-88.21)	78.75 (64.71-89.13)	77.02 (64.23-86.97)	0,595 (0,448-0,741)
<b>Sayı**</b>	18.42 (7.74-34.33)	95.24 (76.18-99.88)	56.32 (19.95-88.14)	77.79 (63.96-88.22)	76.03 (63.15-86.19)	0,568 (0,419-0,717)
<b>Görünüm***</b>	31.58 (17.50-48.65)	95.24 (76.18-99.88)	68.85 (38.22-90.69)	80.68 (66.36-90.82)	79.32 (66.79-88.77)	0,634 (0,493-0,776)
<b>SMI</b>						
<b>Dağılım*</b>	73.68 (56.90-86.60)	90.48 (66.62-98.83)	72.06 (52.76-86.79)	91.16 (74.61-98.45)	86,28 (74.83-93.85)	0,821 (0,708-0,933)
<b>Sayı**</b>	78.95 (62.68-90.45)	71.43 (47.82-88.72)	47.95 (31.06-65.19)	91.05 (71.63-98.85)	73.31 (60.19-83.99)	0,752 (0,616-0,888)
<b>Görünüm***</b>	73.68 (56.90-86.60)	95.24 (76.18-99.88)	83.76 (65.40-94.74)	91.57 (75.53-98.55)	89.85 (79.19-96.19)	0,845 (0,742-0,948)

\*Dağılım incelemesinde istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu için ‘miks’ dağılım özelliği kabul edilmiştir.

\*\*Vasküler sayı incelmesinde eşik değer PDUS 4.5 ve SMI için 3.5’tir.

\*\*\*Görünüm incelemesinde istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu için ‘ekzantrik’ görünüm özelliği kabul edilmiştir.

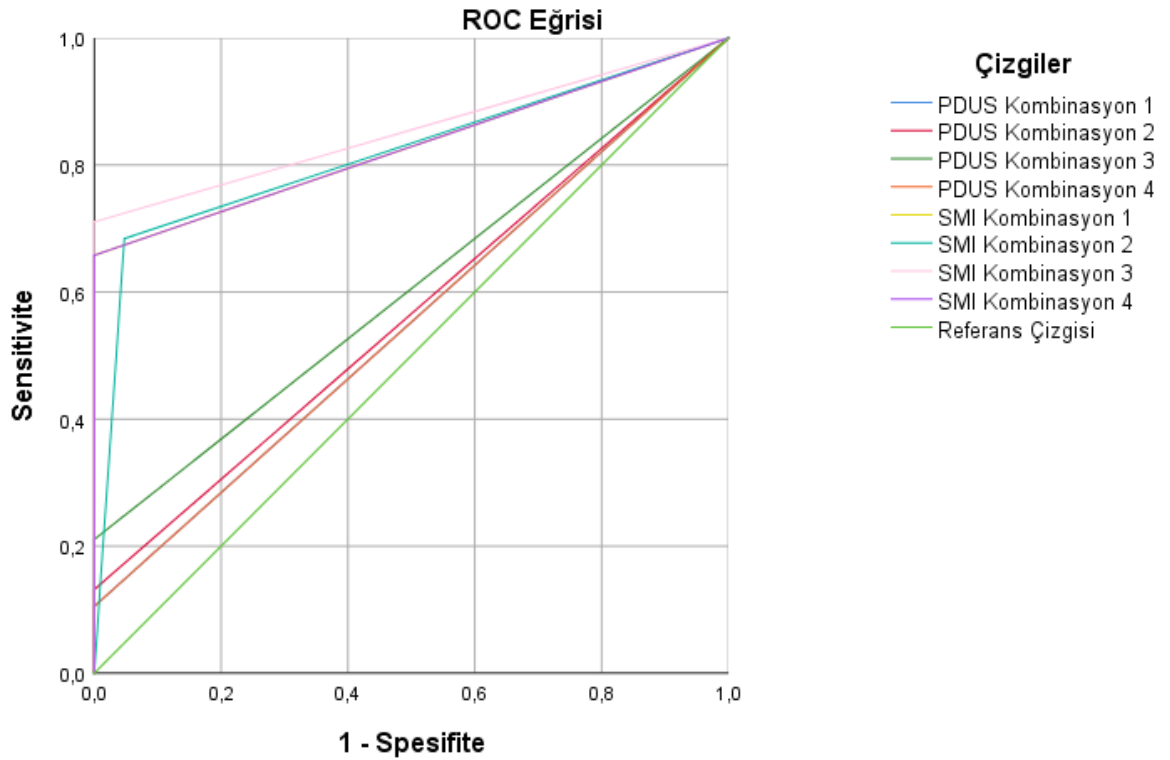


**Şekil 20:** İnceleme sonrası meme kanseri tanısı alan hastaların şüpheli aksiller lenf nodlarının vasküler özelliklerine göre ROC eğrisinde SMI ve PDUS metotlarının tanısal değerleri

İncelenen özelliklerin kombinasyonları ile yapılan değerlendirmede ise en yüksek doğruluk oranı (%92.76) ve AUC değerine (0.855) SMI ile dağılım ve görünüm özelliklerinin birlikte incelenmesi sonucu elde edildi. Ayrıca bu incelemenin sensitivitesi 71.05, spesifitesi 100.00, pozitif prediktif değeri (PPV) %91,20 negatif prediktif değeri (NPV) %92.76 olarak elde edildi. Araştırma sonucunda SMI ile incelenen damarlanma özelliklerinin kantitatif vasküler sayı ölçümü hariç hepsi PDUS metodundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 12) (Şekil 21).

**Tablo 12:** İnceleme Sonrası Meme Kanseri Tanısı Alan Hastaların Aksiller Lenf Nodlarının Değerlendirilmesinde Araştırılan Özelliklerin Kombinasyonu Sonrası PDUS ve SMI Metotlarının Tanısal Değeri

<b>Tanısal USG özellikleri</b>	<b>Sensitivite (%95CI)</b>	<b>Spesifite (%95CI)</b>	<b>PPV (%95CI)</b>	<b>NPV (%95CI)</b>	<b>Tanısal Doğruluk (%95CI)</b>	<b>AUC (%95CI)</b>
<b>PDUS</b>						
<b>Dağılım-Sayı-Görünüm</b>	10.00 (2.79-23.66)	100.00 (82.35-100.00)	100.00 (39.76-100.00)	76.92 (63.60-87.21)	77.50 (64.76-87.35)	0.553 (0.403-0.703)
<b>Dağılım-Sayı</b>	12.82 (4.30-27.43)	100.00 (83.16-100.00)	100.00 (47.82-100.00)	77.48 (64.07-87.73)	78.21 (65.54-87.90)	0.566 (0.417-0.714)
<b>Dağılım Görünüm</b>	21.05 (09.55-37.32)	100.00 (83.89-100.00)	100.00 (63.06-100.00)	79.17 (65.50-89.26)	80.26 (67.85-89.26)	0.605 (0.461-0.749)
<b>Görünüm-Sayı</b>	10.53 (2.94-24.80)	100.00 (83.89-100.00)	100.00 (39.76-100.00)	77.03 (63.71-87.29)	77.63 (64.90-87.45)	0.553 (0.403-0.703)
<b>SMI</b>						
<b>Dağılım-Sayı-Görünüm</b>	65.79 (48.65-80.37)	100.00 (83.89-100.00)	100.00 (86.28-100.00)	89.76 (74.49-97.48)	91.45 (81.22-97.15)	0.829 (0.726-0.932)
<b>Dağılım-Sayı</b>	68.42 (51.35-82.50)	95.24 (76.18-99.88)	82.73 (63.36-94.44)	90.05 (74.23-97.76)	88.53 (77.56-95.35)	0.818 (0.709-0.928)
<b>Dağılım-Görünüm</b>	71.05 (54.10-84.58)	100.00 (83.89-100.00)	100.00 (87.23-100.00)	91.20 (75.73-98.27)	92.76 (82.93-97.88)	0.855 (0.760-0.951)
<b>Görünüm-Sayı</b>	65.79 (48.65-80.37)	100.00 (83.89-100.00)	100.00 (86.28-100.00)	89.76 (74.49-97.48)	91.45 (81.22-97.15)	0.829 (0.726-0.932)



**Şekil 21:** İnceleme sonrası meme kanseri tanısı alan hastaların şüpheli aksiller lenf nodlarının vasküler özelliklerinin kombinasyonuna göre ROC eğrisinde SMI ve PDUS metotlarının tanısal değerleri

**\*Kombinasyon 1:** Dağılım-Sayı-Görünüm; **Kombinasyon 2:** Dağılım-Sayı; **Kombinasyon 3:** Dağılım-Görünüm; **Kombinasyon 4:** Sayı-Görünüm

#### 4.1. Gözlemciler Arası Uyum

4 yıllık ve 22 yıllık tecrübeye sahip iki ayrı radyologun, hastaların klinik ve patoloji sonucunu bilmeden görüntüleri incelemeleri sonucu elde edilen bulgular uyumluluk açısından değerlendirildi.

PDUS dağılım için kapa değeri 0,84 (0,61-0,80) ve vasküler görünüm için kapa değeri 0,82 (0,61-0,80) hesaplanmış olup önemli derecede uyum göstermektedir. Vasküler sayı karşılaştırılmasında sınıf içi korelasyon katsayısı 0.939 hesaplanmış olup mükemmel güvenilirlik seviyesinde bulunmuştur ( $P < 0,001$ ).

SMI için gözlemciler arasında dağılımda kapa değeri 0,75 (0,61-0,80), vasküler görünümde kapa değeri 0,667 (0,61-0,80) önemli derecede uyum göstermektedir. Vasküler sayı karşılaştırılmasında grup içi korelasyon katsayısı 0.918 hesaplanmış olup mükemmel güvenilirlik seviyesinde bulunmuştur ( $P < 0,001$ ).

## 5. TARTIŞMA

Meme kanserlerinde aksiller lenf nodu tutulumu prognozda ve tedavi stratejisini belirlemede kritik bir öneme sahiptir. Tutulumun belirlenmesinde invaziv ve non invaziv metotlar bulunmakla birlikte ultrasonografik değerlendirme en çok uygulanan yöntemlerdendir [15]. Gri skala ultrasonografi incelemesinde malignite açısından kuşkulu bulgular literatürde belirtilmiştir. Bunlar; sferik şekil, asimetrik kortikal kalınlaşma, yağlı hilusun kaybı ve uzun/kısa aksı oranının azalması olarak sıralanabilir [12, 120]. Ancak aksiller lenf nodu metastazı için standardize gri skala kriterleri bulunmamaktadır. Bu sebeple lenf nodlarının ayrımında vasküler yapısının değerlendirilmesi geniş çaplı kabul görmektedir [12, 67]. Periferik vaskülarite varlığı, hiler vaskülaritenin bozulduğuna ve yeni damar oluşumuna işaret etmektedir. Bu özellik metastatik lenf nodlarında iyi bilinen bir özelliktir. Ancak tüberküloz lenfadeniti gibi enfektif süreçlerde de görülebilmektedir [64]. Ayrıca kaba displazik vasküler yapıların varlığının da ayrım için önemli bir kriter olduğu gösterilmiştir [1]. Görüntüleme özelliklerindeki örtüşmeler sebebi ile bir kısım benign/malign lenf nodlarının ayrımında vaskülarizasyonun Doppler USG ile değerlendirilmesi de tek başına tanıya yeterli olamamaktadır [6, 60]. Esen G. ve arkadaşlarının aksiller lenf nodlarının PDUS'de vasküler dağılıma göre değerlendirildiği çalışmasında, PDUS sensitivitesinin düşük (%50.54), spesifitesinin yüksek (%97.14) olduğu gösterilmiştir [121]. Bizim çalışmamızda da PDUS ile vasküler dağılım değerlendirmesinde benzer şekilde sensitivite düşük (%26,83), spesifite yüksek (%83,58) olarak bulunmuştur.

Son zamanlarda birçok hastalık tanısı için yaygın kullanım imkânı bulunan yeni geliştiren Superb Mikrovasküler Görüntüleme yöntemi ile lezyonların damarlanması çok daha efektif olarak değerlendirilebilmektedir [6, 23, 64, 122]. Literatürde SMI ile metastatik lenf nodları ve tüberküloz lenfadenitinin [64] ayrılabilmesini ve pediatrik popülasyonda lenfoma ile lenfadenitin ayrılabilmesini gösteren çalışmalar mevcuttur [73]. Servikal bölge lenf nodlarının değerlendirilmesinde de benign/ malign ayrımında SMI ile değerlendirmenin etkili olduğu gösterilmiştir [6, 26]. Meme kitlelerinin değerlendirilmesi SMI yöntemin kullanıldığı çalışmalar [2, 23, 27, 28] olmakla birlikte şüpheli aksiller lenf nodlarını değerlendiren oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır [72, 123]. Çalışmamız,

bildiğimiz kadarı ile, bu yönden en fazla hasta popülasyonu ile gerçekleştirilen ve kalitatif değerlerin de çalışmaya dahil edildiği ilk çalışma konumundadır.

Uslu H. ve arkadaşları, aksiller lenf nodlarının benign-malign ayrımında SMI' da kantitatif bir analiz olan vasküler indeksin (VI) kullanılabilceğini ve bu indeksin malign lenf nodlarında daha yüksek değerde olduğunu göstermiştir [72]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SMI ile malign lenf nodlarında vasküler sayının istatistiksel olarak benign lenf nodlarına göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiş olup eşik değer 3.5 olarak hesaplanmıştır. Kurt SA ve arkadaşları da şüpheli aksiller lenf nodlarını VI yönünden değerlendirmişler ve bizim çalışmamızdaki vasküler sayıya benzer şekilde malign grupta daha yüksek değerlere ulaşılmışlardır [123]. Ancak çalışmamızda farklı olarak, lenf nodlarında kantitatif damar sayısı hesaplama ile birlikte damarların dağılım ve görünüm gibi kalitatif özellikleri de değerlendirildiğinde tanısal doğruluğun arttığı, hatta kantitatif değerlendirmenin diğer özelliklerle birlikte kullanıldığında tanıya katkısının az olduğu görülmektedir (Tablo 9 ve 10).

Pediyatrik grupta çoğunlukla servikal lenf nodlarının ayrımında SMI ile VI'in kullanıldığı diğer bir çalışmada, malign lenf nodlarında VI daha yüksek bulunmuş olup çalışmamız ile malign lenf nodlarında vaskülarite artışı yönünden benzerdir[73].

Lenf nodlarında benign/malign ayrımında yardımcı olacak diğer vasküler görüntüleme özellikleri birçok yayında belirtilmiştir. Buna göre hiler, uzun aksa paralel seyreden ve hiler damardan orijin alan periferik dallanmalar benign kanlanma özelliği olarak kabul edilmektedir. Hiler kanlanmasına rağmen displazik seyir gösteren, aberran periferik vaskülarizasyon gösteren ve subkapsüler kanlanma gösteren lenf nodları ise malign tutulumu işaret etmektedir [53, 58-62].

Çalışmamızda, Sim ve arkadaşlarının şüpheli servikal lenf nodlarını değerlendirdiği çalışması ile benzer şekilde, malign lenf nodlarında SMI' da içerisinde periferik vaskülarizasyonu da içeren mikst tipte dağılım PDUS'den daha sık gözlenmektedir (SMI %75.6, PDUS %26.8) [6]. Benign lenf nodlarında da önceki incelemeye benzer şekilde her iki yöntem ile santral vaskülarizasyonun daha sık olduğu görülmüştür (SMI'da 31/41, %62.7 iken PDUS'de 11/41, %59.7) [6]. Kurt SA ve arkadaşlarının çalışmasında ise benzer şekilde benign lenf nodlarında hem PDUS

hem de SMI ile en çok santral kanlanma gözlenirken, malign lenf nodlarında ise farklı olarak mikst tipe uyan kanlanma paterni her iki görüntüleme metodu ile de yüksek bulunmuştur [123]. Bizim çalışmamızda ise sadece SMI ile benzer bulgulara erişilmiş olup PDUS ile her iki grup arasında vasküler dağılım özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Sim ve arkadaşları, çalışmalarında her iki yöntem ile şüpheli servikal lenf nodlarındaki vasküler görünüm özellikleri açısından hem benign hem de malign nodüllerde ekzantrik dağılım daha sık bulurken, bizim çalışmamızda farklı olarak her iki yöntemde benign lenf nodlarında ve PDUS' de malign lenf nodlarında santral hiler kanlanma ile karakterize normal vasküler dağılım daha sık bulunmuş olup SMI incelemede malign lenf nodlarında ekzantrik dağılım daha yüksek olduğu görülmüştür (%75,6)[6]. Ayrıca Sim ve arkadaşlarından farklı olarak araştırılan özelliklerin birbirleri ile kombinasyonları da çalışmamızda değerlendirilmiş ve vasküler yapıların görünüm, sayı ve dağılım özelliklerinin birlikte değerlendirilmesi ile tanısal doğruluğun arttığı gösterilmiştir (%78,70).

Son olarak, çalışmamızda literatürdeki servikal ve aksiller lenf nodlarının SMI ile değerlendirilmesine yönelik çalışmalara benzer şekilde SMI'nın, malign lenf nodlarını ayırmada PDUS'den daha üstün olduğu görülmüştür [6, 26, 72, 123].

Bu çalışmanın bazı limitasyonlar bulunmaktadır. İlk olarak aksiller bölgenin göğüs duvarına yakınlığı sebebi ile özellikle nefes kooperasyonu kurulamayan bazı hastalarda görüntülerde harekete bağlı artefaktlar gözlenmiş, bu durum değerlendirmede artefakt ile vasküler sinyal ayrımında zorluğa sebep olmuştur. İnceleme şüpheli lenf nodlarının kesitsel görüntüleri üzerinden değerlendirildiğinden vasküler yapıların birbiri ile ilişkisi gözlemciler tarafından değerlendirme farklılığına sebep olmuştur. Benzer nedenden ötürü hilusu oblitere lenf nodlarında da vasküler yapıların dağılımını değerlendirmede gözlemciler arasında farklılık ortaya çıkmıştır. Lenf nodlarının sonografik değerlendirilmesi altın standart tanı yöntemi olmadığından patoloji ya da takip ile bulgular teyit edilebilmiştir. Ancak patolojik olarak da mikrometastazların gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır. COVID aşısı sonrası gelişen şüpheli lenf nodlarını değerlendirirken uygulanan aşının tipine göre ayrıntılı inceleme yapılmamıştır. Şüpheli lenf nodlarının özellikleri ile kanlanma paternleri

arasında olası bir ilişki üzerine çalışılmamıştır. Yine vasküler sayı değerlendirmesinde daha kantitatif bir yöntem olarak VI hesaplaması yapılmamıştır. Ayrıca çalışmamızda malign lenf noduna sahip hastalarda primer patoloji sonuçları ile görüntüleme bulguları arasında olası bir ilişki varlığı çalışılmamış olup ileri araştırmalar bu konuda daha yol gösterici olacaktır.

## 6. SONUÇ

Aksiller lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi meme kanseri tedavi ve prognozunda oldukça önemlidir. Ancak aşılama çalışmaları, enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklar gibi başka etyolojik sebeplerle de aksiller lenf nodlarında tutulum yönünden kuşkulu fizik muayene ve görüntüleme bulgusu oluşturabilmektedir. Ayrıca histopatolojik değerlendirme en doğru sonuçları vermekle birlikte invaziv yöntemlerin sebep olduğu komorbiditeler ve tanısal maliyet artışı, invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin önemini arttırmıştır. Bu amaçla kullanılan öncelikli görüntüleme yöntemi USG'dir. Literatürde gri skala US incelemesinde aksiller lenf nodlarının benign/malign ayırımına yönelik bazı bulgulardan bahsedilse de duyarlılığı yeterli düzeyde değildir ve Doppler bulguları ile desteklenmesi tanısal doğruluğunu artırır. SMI, tanısal anlamda kullanımı gün geçtikçe artan, kullanım kolaylığı ve yüksek tanısal doğruluk oranı sebebi ile birçok hastalığın tanısında yer almaya başlayan güncel bir Doppler yöntemi olup şüpheli aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde de önemli katkıları olduğu gösterilmiştir. Lenf nodundaki damarlanmanın kantitatif ölçümlerine ek, dağılım ve görünüm özelliklerinin birlikte değerlendirilmesi tanısal doğruluğu önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu sebeple tedavi planlanması öncesinde SMI ile şüpheli lenf nodlarının hem kantitatif hem de kalitatif özellikler yönünden birlikte değerlendirilmesi, tanısal doğruluğu artırarak ek cerrahi işlemler kaynaklı tanısal maliyet ve morbidite artışını engelleyecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Zhu AQ, Li XL, An LW, Guo LH, Fu HJ, Sun LP, Xu HXJJoUiM: Predicting axillary lymph node metastasis in patients with breast invasive ductal carcinoma with negative axillary ultrasound results using conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound. 2020, 39(10):2059-2070.
2. Bian J, Zhang J, Hou XJM: Diagnostic accuracy of ultrasound shear wave elastography combined with superb microvascular imaging for breast tumors: A protocol for systematic review and meta-analysis. 2021, 100(25).
3. Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Ueno S, Natsugoe S: Number of Axillary Lymph Node Metastases Determined by Preoperative Ultrasound is Related to Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Cancers* 2010, 2(1):20-31.
4. Rahbar H, Conlin JL, Parsian S, DeMartini WB, Peacock S, Lehman CD, Partridge SCJAr: Suspicious axillary lymph nodes identified on clinical breast MRI in patients newly diagnosed with breast cancer: can quantitative features improve discrimination of malignant from benign? 2015, 22(4):430-438.
5. Cocco G, Delli Pizzi A, Fabiani S, Cocco N, Boccatonda A, Frisone A, Scarano A, Schiavone CJB: Lymphadenopathy after the anti-COVID-19 Vaccine: Multiparametric ultrasound findings. 2021, 10(7):652.
6. Sim JK, Lee JY, Hong HSJJoUiM: Differentiation between malignant and benign lymph nodes: role of superb microvascular imaging in the evaluation of cervical lymph nodes. 2019, 38(11):3025-3036.
7. Teefey SA, Middleton WD, Turner JS, Ellebedy AH, Suessen T, Wallendorf M, O'Halloran JA, Presti R: SARS-CoV-2 mRNA Vaccination Causes Prolonged Increased Cortical Thickening and Vascularity in Ipsilateral Axillary Lymph Nodes. 2022, 41(11):2849-2858.
8. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, McDermott EW: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *British Journal of Surgery* 2018, 105(12):1541-1552.
9. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, Klimberg VS, Whitworth PW, Taft LC, Edwards MJ: Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *The New England journal of medicine* 1998, 339(14):990-995.
10. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. 2006, 106(1):4-16.
11. Maxwell F, de Margerie Mellon C, Bricout M, Cauderlier E, Chapelier M, Albiter M, Bourrier P, Espié M, de Kerviler E, de Bazelaire C: Diagnostic strategy for the assessment of axillary lymph node status in breast cancer. *Diagnostic and interventional imaging* 2015, 96(10):1089-1101.
12. Yang WT, Chang J, Metreweli CJR: Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. 2000, 215(2):568-573.
13. Swenson KK, Nissen MJ, Ceronsky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM: Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2002, 9(8):745-753.
14. Dubinsky TJ, Revels J, Wang S, Toia G, Sonneborn R, Hippe DS, Erpelding T: Comparison of Superb Microvascular Imaging With Color Flow and Power Doppler Imaging of Small Hepatocellular Carcinomas. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2018, 37(12):2915-2924.
15. Damera A, Evans AJ, Cornford EJ, Wilson AR, Burrell HC, James JJ, Pinder SE, Ellis IO, Lee AH, Macmillan RD: Diagnosis of axillary nodal metastases by ultrasound-

- guided core biopsy in primary operable breast cancer. *British journal of cancer* 2003, 89(7):1310-1313.
16. Arslan S, Karahan AY, Oncu F, Bakdik S, Durmaz MS, Tolu I: Diagnostic Performance of Superb Microvascular Imaging and Other Sonographic Modalities in the Assessment of Lateral Epicondylitis. 2018, 37(3):585-593.
  17. Karahan AY, Arslan S, Ordahan B, Bakdik S, Ekiz T: Superb Microvascular Imaging of the Median Nerve in Carpal Tunnel Syndrome: An Electrodiagnostic and Ultrasonographic Study. 2018, 37(12):2855-2861.
  18. Chen J, Chen L, Wu L, Wang R, Liu J-B, Hu B, Jiang L-X: Value of superb microvascular imaging ultrasonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: Compared with color Doppler and power Doppler. *Medicine (Baltimore)* 2017, 96(21):e6862-e6862.
  19. Ohno Y, Fujimoto T, Shibata YJEJoPS: A new era in diagnostic ultrasound, superb microvascular imaging: preliminary results in pediatric hepato-gastrointestinal disorders. 2017, 27(01):020-025.
  20. Caliskan E, Ozturk M, Bayramoglu Z, Comert RG, Adaletli I: Evaluation of parotid glands in healthy children and adolescents using shear wave elastography and superb microvascular imaging. *La radiologia medica* 2018, 123(9):710-718.
  21. Fu Z, Zhang J, Lu Y, Wang S, Mo X, He Y, Wang C, Chen H: Clinical Applications of Superb Microvascular Imaging in the Superficial Tissues and Organs: A Systematic Review. *Academic Radiology* 2021, 28(5):694-703.
  22. Karaca L, Oral A, Kantarci M, Sade R, Ogul H, Bayraktutan U, Okur A, Yüce IJERMPS: Comparison of the superb microvascular imaging technique and the color Doppler techniques for evaluating children's testicular blood flow. 2016, 20(10):1947-1953.
  23. Ma Y, Li G, Li J, Ren W-D: The Diagnostic Value of Superb Microvascular Imaging (SMI) in Detecting Blood Flow Signals of Breast Lesions: A Preliminary Study Comparing SMI to Color Doppler Flow Imaging. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94(36):e1502-e1502.
  24. Lee DH, Lee JY, Han JK: Superb microvascular imaging technology for ultrasound examinations: Initial experiences for hepatic tumors. *European Journal of Radiology* 2016, 85(11):2090-2095.
  25. Lu R, Meng Y, Zhang Y, Zhao W, Wang X, Jin M, Guo R: Superb microvascular imaging (SMI) compared with conventional ultrasound for evaluating thyroid nodules. *BMC Medical Imaging* 2017, 17(1):65.
  26. Lee S, Lee JY, Yoon RG, Kim J-h, Hong HSJC: The Value of Microvascular Imaging for Triaging Indeterminate Cervical Lymph Nodes in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. 2020, 12(10):2839.
  27. Jiang Zz, Huang Yh, Shen Hl, Liu XtJJJoUiM: Clinical applications of superb microvascular imaging in the liver, breast, thyroid, skeletal muscle, and carotid plaques. 2019, 38(11):2811-2820.
  28. Diao X, Zhan J, Chen L, Chen Y, Cao HJCBC: Role of superb microvascular imaging in differentiating between malignant and benign solid breast masses. 2020, 20(6):e786-e793.
  29. Park A, Seo B, Woo O, Jung K, Cho K, Park E, Cha S, Cha JJCr: The utility of ultrasound superb microvascular imaging for evaluation of breast tumour vascularity: comparison with colour and power Doppler imaging regarding diagnostic performance. 2018, 73(3):304-311.
  30. Di Paola V, Mazzotta G, Pignatelli V, Bufi E, D'Angelo A, Conti M, Panico C, Fiorentino V, Pierconti F, Kilburn-Toppin FJC: Beyond N Staging in Breast Cancer: Importance of MRI and Ultrasound-based Imaging. 2022, 14(17):4270.

31. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, Zeng H, Zhou J, Wei W: Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. 2021, 41(11):1183-1194.
32. Kalimuthu R, Yegiyants SS, Brenzek C: Anatomy of the breast, axilla, and chest wall. In: *Breast Disease*. edn.: Springer; 2015: 1-22.
33. Skandalakis JE: Embryology and anatomy of the breast. In: *Breast augmentation*. edn.: Springer; 2009: 3-24.
34. Pandya S, Moore RGJCo, gynecology: Breast development and anatomy. 2011, 54(1):91-95.
35. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG: The developing human-e-book: clinically oriented embryology: Elsevier Health Sciences; 2018.
36. Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, Pollock R: *Schwartz's principles of surgery*, 10e: McGraw-hill; 2014.
37. Howard BA, Gusterson BAJJomgb, neoplasia: Human breast development. 2000, 5(2):119-137.
38. Kopans DB: *Breast imaging*: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
39. Jesinger RA: Breast Anatomy for the Interventionalist. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 2014, 17(1):3-9.
40. Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Simeone DM, Upchurch GR: *Greenfield's surgery: Scientific principles & practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
41. Drew P, Cawthorn S, Michell M: *Interventional Ultrasound of the Breast*: CRC Press; 2007.
42. Bland KI, Copeland III EMJP, Surgery R: The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 1993, 92(5):973-974.
43. Cooper AP: *On the Anatomy of the Breast*, vol. 1: Longman; 1840.
44. van Deventer PVJAp: The blood supply to the nipple-areola complex of the human mammary gland. 2004, 28(6):393-398.
45. Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, Hartmann PE: Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. 2005, 206(6):525-534.
46. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JMJR: Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. 2013, 33(6):1589-1612.
47. Ching C, Edge S, Krishnamurthy S, Singletary SJKsbsNY, NY: McGraw-Hill: Initial AJCC staging. 2010:141-144.
48. Scatarige JC, Boxen I, Smathers RLJR: Internal mammary lymphadenopathy: imaging of a vital lymphatic pathway in breast cancer. 1990, 10(5):857-870.
49. Chen L, Gu Y, Leaw S, Wang Z, Wang P, Hu X, Chen J, Lu J, Shao ZJBc: Internal mammary lymph node recurrence: rare but characteristic metastasis site in breast cancer. 2010, 10(1):1-8.
50. Arslan G, Altintoprak KM, Yirgin IK, Atasoy MM, Celik LJS: Diagnostic accuracy of metastatic axillary lymph nodes in breast MRI. 2016, 5(1):1-6.
51. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, Bassett Jr RL, Hunt KKJAJoR: Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. 2008, 191(3):646-652.
52. Stavros AT: *Breast ultrasound*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
53. Tschammler A, Heuser B, Ott G, Schmitt S, Hahn D: Pathological angioarchitecture in lymph nodes: underlying histopathologic findings. *Ultrasound in medicine & biology* 2000, 26(7):1089-1097.
54. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés JJAJoR: Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. 2006, 186(5):1342-1348.

55. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GMJR: Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy—clinical experience in 100 patients. 2009, 250(1):41-49.
56. Neal CH, Daly CP, Nees AV, Helvie MAJR: Can preoperative axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? 2010, 257(2):335-341.
57. Oglat AA, Matjafri MZ, Suardi N, Oqlat MA, Abdelrahman MA, Oqlat AA: A Review of Medical Doppler Ultrasonography of Blood Flow in General and Especially in Common Carotid Artery. *Journal of medical ultrasound* 2018, 26(1):3-13.
58. Ying M, Ahuja A, Brook F: Accuracy of sonographic vascular features in differentiating different causes of cervical lymphadenopathy. *Ultrasound in medicine & biology* 2004, 30(4):441-447.
59. Meyer JE: Sonography of Lymph Nodes in the Neck. In: *Ultrasonography of the Head and Neck*. edn.: Springer; 2019: 53-94.
60. Gupta A, Rahman K, Shahid M, Kumar A, Qaseem SM, Hassan SA, Siddiqui FA: Sonographic assessment of cervical lymphadenopathy: role of high-resolution and color Doppler imaging. *Head & neck* 2011, 33(3):297-302.
61. Fischerova D, Garganese G, Reina H, Fragomeni S, Cibula D, Nanka O, Rettenbacher T, Testa A, Epstein E, Guiggi IJUiO *et al*: Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of lymph nodes: Consensus opinion from the Vulvar International Tumor Analysis (VITA) group. 2021, 57(6):861-879.
62. Ahuja A, Ying M, Yuen YH, Metreweli C: Power Doppler Sonography to Differentiate Tuberculous Cervical Lymphadenopathy from Nasopharyngeal Carcinoma. 2001, 22(4):735-740.
63. Teefey SA, Middleton WD, Turner JS, Ellebedy AH, Suessen T, Wallendorf M, O'Halloran JA, Presti R: SARS-CoV-2 mRNA Vaccination Causes Prolonged Increased Cortical Thickening and Vascularity in Ipsilateral Axillary Lymph Nodes. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2022.
64. Ryoo I, Suh S, You SH, Seol HY: Usefulness of Microvascular Ultrasonography in Differentiating Metastatic Lymphadenopathy from Tuberculous Lymphadenitis. *Ultrasound in medicine & biology* 2016, 42(9):2189-2195.
65. Boote EJR: AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: Doppler US techniques: concepts of blood flow detection and flow dynamics. 2003, 23(5):1315-1327.
66. Martinoli C, Pretolesi F, Crespi G, Bianchi S, Gandolfo N, Valle M, Derchi LE: Power Doppler sonography: clinical applications. *Eur J Radiol* 1998, 27 Suppl 2:S133-140.
67. Kwak JY, Kim E-K, Kim MJ, Choi SH, Son E, Oh KJ: Power Doppler sonography: evaluation of solid breast lesions and correlation with lymph node metastasis. 2008, 32(3):167-171.
68. Luo J, Chen J-D, Chen Q, Yue L-X, Zhou G, Lan C, Li Y, Wu C-H, Lu J-QJWJoR: Contrast-enhanced ultrasound improved performance of breast imaging reporting and data system evaluation of critical breast lesions. 2016, 8(6):610.
69. Xia H-S, Wang X, Ding H, Wen J-X, Fan P-L, Wang W-PJEr: Papillary breast lesions on contrast-enhanced ultrasound: morphological enhancement patterns and diagnostic strategy. 2014, 24(12):3178-3190.
70. Hata JNtiviSm-viTMR: Seeing the unseen. 2014:1-8.
71. Park AY, Seo BK, Woo OH, Jung KS, Cho KR, Park EK, Cha SH, Cha J: The utility of ultrasound superb microvascular imaging for evaluation of breast tumour vascularity: comparison with colour and power Doppler imaging regarding diagnostic performance. *Clinical radiology* 2018, 73(3):304-311.
72. Uslu H, Tosun M: The benefit of superb microvascular imaging and shear wave elastography in differentiating metastatic axillary lymphadenopathy from lymphadenitis. *Clin Breast Cancer* 2022, 22(6):515-520.

73. Bayramoglu Z, Caliskan E, Karakas Z, Karaman S, Tugcu D, Somer A, Acar M, Akıcı F, Adaletli I: Diagnostic performances of superb microvascular imaging, shear wave elastography and shape index in pediatric lymph nodes categorization: a comparative study. *Br J Radiol* 2018, 91(1087):20180129.
74. Davis LC, Baumer TG, Bey MJ, Holsbeeck MV: Clinical utilization of shear wave elastography in the musculoskeletal system. *Ultrasonography* 2019, 38(1):2-12.
75. Huang X-W, Huang Q-x, Huang H, Cheng M-Q, Tong W-J, Xian M-F, Liang J-Y, Wang WJFio: Diagnostic performance of quantitative and qualitative elastography for axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. 2020, 10:552177.
76. Luo S, Yao G, Hong Z, Zhang S, Wang W, Zhang J, Zhang Y, Wu J, Zhang L, Cheng HJFio: Qualitative classification of shear wave elastography for differential diagnosis between benign and metastatic axillary lymph nodes in breast cancer. 2019, 9:533.
77. Xu Y, Bai X, Chen Y, Jiang L, Hu B, Hu B, Yu LJSr: Application of real-time elastography ultrasound in the diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. 2018, 8(1):1-10.
78. Baltzer PA, Dietzel M, Burmeister HP, Zoubi R, Gajda M, Camara O, Kaiser WAJAJoR: 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. 2011, 196(5):W641-W647.
79. Murray AD, Staff RT, Redpath T, Gilbert F, Ah-See A, Brookes J, Miller I, Payne SJTBjor: Dynamic contrast enhanced MRI of the axilla in women with breast cancer: comparison with pathology of excised nodes. 2002, 75(891):220-228.
80. Mortellaro VE, Marshall J, Singer L, Hochwald SN, Chang M, Copeland EM, Grobmyer SRJJoMRIAOfotISfMRiM: Magnetic resonance imaging for axillary staging in patients with breast cancer. 2009, 30(2):309-312.
81. Kvistad K, Rydland J, Smethurst H-B, Lundgren S, Fjøsne H, Haraldseth OJER: Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. 2000, 10(9):1464-1471.
82. Korteweg MA, Zwanenburg JJ, Hoogduin JM, Van Den Bosch MA, Van Diest PJ, Van Hillegersberg R, Eijkemans MJ, Mali WP, Luijten PR, Veldhuis WBJR: Dissected sentinel lymph nodes of breast cancer patients: characterization with high-spatial-resolution 7-T MR imaging. 2011, 261(1):127-135.
83. Memarsadeghi M, Riedl CC, Kaneider A, Galid A, Rudas M, Matzek W, Helbich THJR: Axillary lymph node metastases in patients with breast carcinomas: assessment with nonenhanced versus uspio-enhanced MR imaging. 2006, 241(2):367-377.
84. Cheng L, Li X: Breast magnetic resonance imaging: kinetic curve assessment. *Gland surgery* 2013, 2(1):50-53.
85. Choi EJ, Choi H, Choi SA, Youk JH: Dynamic contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging for the prediction of early and late recurrences in breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95(48):e5330.
86. Uematsu T, Sano M, Homma KJAJoR: In vitro high-resolution helical CT of small axillary lymph nodes in patients with breast cancer: correlation of CT and histology. 2001, 176(4):1069-1074.
87. March DE, Wechsler RJ, Kurtz AB, Rosenberg AL, Needleman LJJocat: CT-pathologic correlation of axillary lymph nodes in breast carcinoma. 1991, 15(3):440-444.
88. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DAJR: FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. 2007, 27(suppl\_1):S215-S229.
89. Narayanan D, Madsen KS, Kalinyak JE, Berg WAJAjor: Interpretation of positron emission mammography: feature analysis and rates of malignancy. 2011, 196(4):956-970.

90. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MAJAJoR: 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. 2010, 195(5):1261-1267.
91. Kim MJ, Park B-W, Lim J-B, Kim H-S, Kwak JY, Kim SJ, Park SH, Sohn Y-M, Moon HJ, Kim E-KJR: Axillary lymph node metastasis: CA-15-3 and carcinoembryonic antigen concentrations in fine-needle aspirates for preoperative diagnosis in patients with breast cancer. 2010, 254(3):691-697.
92. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady BJR: Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer—correlation with primary tumor size. 2008, 246(1):81-89.
93. Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, Shimauchi A, Newstead GMJR: US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: why and how to do it. 2007, 27(suppl\_1):S91-S99.
94. Topal U, Punar Ş, Taşdelen İ, Adım SBJEjor: Role of ultrasound-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. 2005, 56(3):382-385.
95. Boughey JC, Moriarty JP, Degnim AC, Gregg MS, Egginton JS, Long KHJAoso: Cost modeling of preoperative axillary ultrasound and fine-needle aspiration to guide surgery for invasive breast cancer. 2010, 17(4):953-958.
96. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJJAos: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. 1992, 127(4):392-399.
97. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, Benson III AB, Bosserman LD, Burstein HJ, Cody III HJJoCO: Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. 2014, 32(13):1365-1383.
98. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LMJTlo: 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. 2010, 11(10):927-933.
99. Abass MO, Gismalla MDA, Alsheikh AA, Elhassan MMA: Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer: Efficacy and Complication in Developing Countries. 2018(4):1-8.
100. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN: Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of surgical oncology* 2018, 25(7):1783-1785.
101. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DPJCacjfc: The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. 2017, 67(2):93-99.
102. Plichta JK, Campbell BM, Mittendorf EA, Hwang ESJSOC: Anatomy and breast cancer staging: is it still relevant? 2018, 27(1):51-67.
103. Kalli S, Semine A, Cohen S, Naber SP, Makim SS, Bahl M: American Joint Committee on Cancer’s Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: What the Radiologist Needs to Know. 2018, 38(7):1921-1933.
104. Edge SB, Hortobagyi GN, Giuliano AEJERoAT: New and important changes in breast cancer TNM: incorporation of biologic factors into staging. 2019, 19(4):309-318.
105. Hortobagyi GN, Edge SB, Giuliano A: New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer. 2018(38):457-467.
106. Moy L, Newell MS, Mahoney MC, Bailey L, Barke LD, Carkaci S, D’Orsi C, Goyal S, Haffty BG, Harvey JAJJotACoR: ACR Appropriateness Criteria stage I breast

- cancer: initial workup and surveillance for local recurrence and distant metastases in asymptomatic women. 2016, 13(11):e43-e52.
107. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes MJAop *et al*: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). 2010, 134(7):e48-e72.
  108. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan H, Taylor C, Wang YJL: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. 2011, 378(9793):771-784.
  109. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GNJTo: The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. 2009, 14(4):320-368.
  110. Rosenthal SI, Depowski PL, Sheehan CE, Ross JSJAI, Morphology M: Comparison of HER-2/neu oncogene amplification detected by fluorescence in situ hybridization in lobular and ductal breast cancer. 2002, 10(1):40-46.
  111. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki MJNEjom: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. 2011, 365(14):1273-1283.
  112. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke HJJoco: Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. 2010, 28(10):1684-1691.
  113. Mostert B, Siewerts A, Kraan J, Bolt-de Vries J, van der Spoel P, van Galen A, Peeters D, Dirix L, Seynaeve C, Jager AJAoO: Gene expression profiles in circulating tumor cells to predict prognosis in metastatic breast cancer patients. 2015, 26(3):510-516.
  114. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, Reuben JM, Doyle GV, Allard WJ, Terstappen LWJNEJoM: Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. 2004, 351(8):781-791.
  115. Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J, Andergassen U, Hepp P, Zwingers T, Friedl TW, Lorenz R, Tesch H, Fasching PAJJotNCI: Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. 2014, 106(5):dju066.
  116. Xin L, Liu Y-H, Martin TA, Jiang WGJWjoo: The era of multigene panels comes? The clinical utility of Oncotype DX and MammaPrint. 2017, 8(2):34.
  117. Goncalves R, Bose RJJotNCCN: Using multigene tests to select treatment for early-stage breast cancer. 2013, 11(2):174-182.
  118. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer Jr CE, Dees EC, Perez EA, Olson Jr JAJNEJoM: Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. 2015, 373(21):2005-2014.
  119. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot TJVA: The new TNM-based staging of breast cancer. 2018, 472(5):697-703.
  120. Choi YJ, Ko EY, Han B-K, Shin JH, Kang SS, Hahn SYJTb: High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. 2009, 18(2):119-122.
  121. Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, Ilvan S, Ulus S, Celik V, Farahmand M, Oz Calay O: Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. *European radiology* 2005, 15(6):1215-1223.
  122. Park AY, Seo BK: Up-to-date Doppler techniques for breast tumor vascularity: superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasonography* 2018, 37(2):98-106.

123. Kurt SA, Eryurekli AE, Kayadibi Y, Samancı C, Velidedeoglu M, Onur I, Arslan S, Taskin F: Diagnostic Performance of Superb Microvascular Imaging in Differentiating Benign and Malignant Axillary Lymph Nodes. *Ultrasound quarterly* 2022.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

### A. KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı soyadı:** Oğuzhan Tokur

**Doğum tarihi:**

**Yabancı dil bilgisi:** İngilizce, Almanca

**Görev yeri:** SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

**E-posta adresi:**

**Telefon:**

### B. EĞİTİM BİLGİLERİ

**Mezun olduğu üniversite/fakülte:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Mezuniyet tarihi:**30.06. 2017

### C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

**Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar:**

SBÜ Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Pratisyen Hekim (6 ay)

Universitäts Klinikum Frankfurt- Gözlemci Doktor (06.03.2023-31.03.2023)

### D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

**Posterler:**

- 1- Erkeklerde Sol Femoral Herni Olgusu- TRD 41. Ulusal Radyoloji Kongresi
- 2- Nadir Bir Olgu: Dev Nazofarenks Hemanjiomu- TRD 41. Ulusal Radyoloji Kongresi
- 3- Dermatofibrosarkomda Dinamik Kontrastlı Perfuzyon Eğrisinin Değerlendirilmesi- TRD 41. Ulusal Radyoloji Kongresi
- 4- Histerosalpingografi Sonrası Bilateral Ovaryan Venlere İlerleyen İntravazasyon Olgusu- TRD 41. Ulusal Radyoloji Kongresi
- 5- Yetişkinde Atretik Sefalosel Olgusu- TRD 41. Ulusal Radyoloji Kongresi

- 6- Nadir Bir Olgu: Rupture Dev Dermoid Kist- TRD 41. Ulusal Radyoloji Kongresi
- 7- Bartolin Glandına Yerleşen Endometriozis: Olgu Sunumu- TRD 43. Ulusal Radyoloji Kongresi
- 8- Medial Kollateral Ligamanın Kalsifik Tendiniti: Nadir Bir Olgu- TRD 43. Ulusal Radyoloji Kongresi
- 9- Penil Mondor Hastalığı: Olgu Sunumu- TRD 43. Ulusal Radyoloji Kongresi
- 10- Üretere Uzanan Üretral Yerleşimli Katater Olgusu- TRD 43. Ulusal Radyoloji Kongresi

### **Sözlü Bildiriler**

- 1- Varyant Covid-19 Olgularında Toraks BT Bulguları Radyolojik ve Klinik Değerlendirme- TRD 42. Ulusal Radyoloji Kongresi (Sözlü Sunum)

### **Bilimsel Çalışmalar**

- 1- A Pediatric Right Lower Quadrant Pain Case- 2021 Journal of Medical Ultrasound; Çiğdem Üner, Oğuzhan Tokur, Sonay Aydın, Fatma Dilek Gökharman
- 2- Pilomatrixoma of the Breast in a Male Patient- Case Report IMAGING AND INTERVENTION 2021;1(2):44-46; Oğuzhan Tokur, Sonay Aydın, Pelin Seher Öztekin, Marlen Süleyman, Serap Erel, Pınar Celepli
- 3- A Rare Cause of Postpartum Vaginal Bleeding- Egypt J Radiol Nucl Med (2021) 52:287; Oğuzhan Tokur, Sonay Aydın, Erdem Fatihoglu and Fatma Dilek Gökharman
- 4- Acute Necrotizing Encephalopathy Associated with COVID-19 Infection in a Child- Journal of Clinical Images and Medical Case Reports; Erdal Karavas; Oğuzhan Tokur; İsmail Topal; Sonay Aydın
- 5- Intrathyroidal Ectopic Thymus: Ultrasonographic Features and Differential Diagnosis- Artif Intell Med Imaging 2021 April 28; 2(2): 32-36; Erdal Karavas, Oğuzhan Tokur, Sonay Aydın, Dilek Gokharman, Cigdem Uner
- 6- Sonographic Findings of COVID-19 Related Acute Scrotal Infection and Associations with Clinical-Laboratory Data- J Clin Ultrasound. 2022;1-6; Sonay Aydın, Oğuzhan Tokur, Omer Kazci, Bunyamin Ece, Erdal Karavas, Mecit Kantarci

- 7- Commentary on "Primary orbital monophasic synovial sarcoma with calcification: A case report"- World J Clin Cases 2022 August 6; 10(22): 8054-8056 ; Oguzhan Tokur, Sonay Aydın, Erdal Karavas
- 8- Evaluation of thorax computed tomographic findings in COVID-19 variant cases- Respiratory Investigation; F. Dilek Gokharman, Gunay Tuncer Ertem, Sonay Aydın, Ayse, Buyukdemirci, Esra Yuksekkaya, Oguzhan Tokur, Pınar N. Kosar
- 9- Pediatric skull fractures: could suture contact be a sign of abuse?- Emergency Radiology; Berna Uçan, Oğuzhan Tokur, Sonay Aydın



## 9. EKLER

### Ek 1. TEZ ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 04.03.2022-109991



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--109991  
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme  
Akademik Kurulu Kararları

04.03.2022

#### DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 03.03.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 93 (doksan üç) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.  
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Cüneyt GÖKSOY  
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına  
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına  
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : \*BSNBFFJ0UP\* Pin Kodu : 95392  
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618  
Etlik/Keçiören/ANKARA  
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90  
Web: http://sbu.edu.tr  
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM  
Unvanı: Uzman



Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

S.No	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	AÇIKLAMA
40	Dr.Gül Özlem AKGÜL	Ankara Şehir SUAM	Spinal Anestezi sonrası gelişen hipotansiyonu öngörmeye dalga değişkenlik indeksi ve internal juguler ven kollapsibilite indeksi ölçümü yöntemlerinin karşılaştırılması	Kabul Edildi.
41	Dr. Seda YILMAZER	Ankara Şehir SUAM	Türkiye'de Aile Hekimliği Asistanları ve uzmanlarının kendi bölümlerine bakışları ve bu bölümü seçerken düşündükleri kariyer planları	Kabul Edildi.
42	Dr.Damla TOSUN	Ankara Şehir SUAM	Femur kırığı Ameliyatlarında Uygulanan Fasya İliaka Kompartman Bloğunda İki farklı yaklaşımın karşılaştırılması	Kabul Edilmedi; Tez Onay Formu ve iki adet Hakem Değerlendirme Formu üst yazı ekinde bulunmadığından değerlendirme yapılamamıştır. Başvurunun ilgili formlarla yeniden yapılması gerekmektedir.
43	Dr.Ali AVŞAR	GTF Aile Hek.AD.Bşk.İği	Diyabetik ayak gelişen hastalarda sağlık okuryazarlığı düzeyi ile diyabetik ayak bilgi, tutum ve davranışı arasındaki ilişkinin incelenmesi	Kabul Edildi.
44	Dr. Zeliha Nur BÜLBÜL	GTF Ruh. Sağ ve Hst AD.Bşk.İği	Bipolar bozukluk tanılı hastalarda erken replaks ile ilişkili klinik ve sosyodemografik özelliklerin belirlenmesi	Kabul Edildi.
45	Dr. Baran BUCAĞA	Ankara Sağlık SUAM	Nazal mukozası hasarlanan rat modelinde topikal antibiyotik emdirilmiş cutanplast'ın yara iyileşmesi üzerine etkisi	Kabul Edildi.
46	Dr. Melike MERT	Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları SUAM	Epitelyal over kanseri hastalarının hastalarında postoperatif ilk 30 gün içinde hastaneye yeniden kabul sebepleri nelerdir ve sağkalım üzerinde etkisi var mıdır?"	Kabul Edildi.
47	Dr. Bekir ÇOKER	GTF Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mik AD Bşk.İği	2018-2022 yılları arasında Covid-19 öncesi ve sonrası dönemde kan kültür isteklerinin ve saptanan üremelerinin çeşitli parametreler yönünden incelenmesi	Kabul Edildi.
48	Dr.Kürşat GÜMÜŞ	GTF Acil Tıp AD.Bşk.k.İği	Santral venöz kateterizasyon işleminde simülasyon destekli tam öğrenmeye dayalı eğitim modelinin etkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
49	Dr.Sıdıka GÜLLÜ	Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi SUAM	Nondiyabetik hipertansif hastalarda spot idrar sodyum potasyum oranının arteriyel stiftiles ve proteinüri ile ilişkisi	Kabul Edilmedi; Tez Onay Formu ve iki adet Hakem Değerlendirme Formu üst yazı ekinde bulunmadığından değerlendirme yapılamamıştır. Başvurunun ilgili formlarla yeniden yapılması gerekmektedir.
50	Dr. Burak KAYA	GTF Adli Tıp AD.Bşk.İği	İşitme kayıplarının Adli Tıp açısından değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
51	Dr. Oğuzhan TOKUR	Ankara Sağlık SUAM	Maliğnite açısından şüpheli aksillar lenf nodlarının değerlendirilmesinde Super Mikrovasküler Görüntüleme (SMI) yönteminin katkısı	Kabul Edildi.
52	Dr. Fatih SERİN	Ankara Sağlık SUAM	Sağlıklı erişkin bireylerde tükürük kortizolünün biyolojik varyasyonunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
53	Dr. Çağrı ÖZCAN	Ankara Sağlık SUAM	Normal popülasyonda yaş ve cinsiyete göre mikokardiyal T1,T2, T2* zamanları ile sentetik ECV değerlerinin belirlenmesi ve fonksiyonel analiz verileri ile ilişkisinin araştırılması	Kabul Edildi.
54	Dr. Didem ÖZKAN	Ankara Yıldırım Beyazıt SUAM	2018-2021 yılları arasında hastanemiz yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kan kültürü ve alt solunum yolu örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılık verileri ve direnç profiline Covid-19 pandemisinin etkisi	Kabul Edildi.
55	Dr. Ayşe ERSOY	Ankara Yıldırım Beyazıt SUAM	Akut dekompanse karaciğer yetmezliği ile acil servise başvuran siroz hastalarında mortalite öngörücü olarak 4 farklı skorlama sisteminin karşılaştırılması:MELD, CHLD, PUGH, CLIF-C, ACLF, ve CLIF, SOFA	Kabul Edildi.



## Ek 2. AYDINLANTILMIŞ ONAM FORMU

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi öğretim üyelerinden Doç. Dr. Pelin Seher Öztekin sorumluluğunda yürütülecek olan "Malignite açısından şüpheli aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde Süperb Mikrovasküler Görüntüleme (SMI) yönteminin katkısı" başlıklı araştırmaya davet edilmiş bulunuyorsunuz.

Çalışmamızın amacı; US' de saptanan kuşkulu aksiller lenf nodlarının benign –malign ayrımında yeni bir Doppler yöntemi olan Süperb Mikrovasküler Görüntüleme (SMI) yönteminin tanıya olan katkısını ortaya koymaktır. İkincil amacı ise diğer bir vasküler görüntüleme yöntemleri olan Renkli Doppler USG ve Power Doppler Ultrasonografi ile etkinliklerini karşılaştırmaktır. Bu sayede SMI'nın tanısal anlamda üstünlüğünü değerlendirilecektir.

Araştırmaya katılmayı kabul etmek suretiyle bu araştırmaya önemli bir katkı sağlamış olacaksınız. İş birliği ve katılımınız için şimdiden teşekkür ederiz.

Bu çalışmaya Ankara EAH Etik Kurulu, 30.06.2021 tarih ve E-93471371-514.10 sayılı kararı ile gerekli izin verilmiştir.

Bizimle paylaşacağımız bilgiler yalnızca bu araştırma amacıyla kullanılacak kişisel verilerinizin gizliliği protokol numarası ile korunacaktır. Katılımcı olmayı kabul etmeme ya da araştırma sürecinin bir aşamasında araştırmadan çekilme hakkınız vardır. Bu durumda sizden elde edilen veriler kullanılmayacaktır. Bu koşullarda araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, lütfen aşağıdaki bölümü doldurup imzalayınız.

Ben, ..... yukarıda yazılanları okudum ve anladım. Çalışma ile ilgili olarak araştırmacılara soru sorma olanağı buldum ve sorduğum sorulara doyurucu yanıtlar aldım. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya gönüllü olarak katılmayı ve katılımımdan elde edilen verilerin araştırma ekibince kullanılmasını, araştırma süresince herhangi bir aşamada çekilme hakkım saklı kalmak koşuluyla hiçbir baskı altında olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum.

PROTOKOL NUMARASI:

Katılımcı Araştırmacı

Adı-Soyadı:

İmza:

Tarih:

**Not:** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' nun doldurulması sırasında araştırma ekibinde yer alan Dr. Oğuzhan TOKUR katılımcılara yardımcı olacaktır. Katılımcıların konu ile ilgili ihtiyaç duyacakları her türlü bilgi için yardımcı araştırmacının iletişim bilgileri aşağıda yer almaktadır:

Araştırmacı: Dr. Oğuzhan TOKUR

E-posta:

Telefon

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

