



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKSİLLER BENİGN MALİGN LENF NODU AYIRIMINDA
SUPERB MICROVASCULAR IMAGING (SMI)
METHODUNUN ROLÜ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Elif Hazal KARLI

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ravza Yılmaz

İSTANBUL- 2022

ÖNSÖZ

Bu çalışma süresince danışmanlığımı yürüten, gerekli bilimsel zeminin hazırlanmasının yanı sıra, çalışmanın tüm aşamalarında bilgisini, tecrübesini ve değerli desteğini benden esirgemeyen hocam Doç. Dr. Ravza YILMAZ'a çok teşekkür ederim.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince derin bilgi ve tecrübelerini paylaşarak, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Serra Sencer olmak üzere; Prof. Dr. Bülent ACUNAŞ, Prof. Dr. Atadan TUNACI, Prof. Dr. Kubilay AYDIN, Prof. Dr. Arzu Armağan POYANLI, Prof. Dr. Şükrü Mehmet ERTÜRK, Prof. Dr. Artür SALMASLIOĞLU, Prof. Dr. Barış BAKIR, Doç. Dr. M. Gülbiz KARTAL, Doç. Dr. Mesut BULAKÇI, Doç. Dr. Zuhul BAYRAMOĞLU ve Dr. Öğr.Üyesi Mehmet BARBUROĞLU'na teşekkür ediyor ve saygılarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitimimde büyük katkıları olan kıymetli hocam Prof. Dr. Memduh DURSUN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan ve kendilerini tanımaktan mutluluk duyduğum, iyi ve kötü günleri paylaştığımız değerli asistan arkadaşlarıma, anabilim dalımızda görev yapan tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan, sevgisini ve desteğini esirmeyen annem Emine SARIÇAM, babam Yavuz SARIÇAM, kardeşlerim Sabire Sitare SARIÇAM ve İdil Mine SARIÇAM'a ve hayat arkadaşım Emre Deniz KARLI'ya teşekkür ederim.

Dr.Elif Hazal KARLI
İstanbul- 2022

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	III
TABLO DİZİNİ	V
1. ÖZET	1
2. GİRİŞ VE AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLER	8
3.1 MEME EMRİYOLOJİSİ VE GENEL ANATOMİSİ	8
3.1.1 Memenin Kan Dolaşımı	9
3.1.2 Memenin Sınırları	10
3.2 AKSİLLA	10
3.3 MEMENİN LENFATİK SİSTEMİ	11
3.4 AKSİLLER LENFADENOPATİ	14
3.5 MEME KANSERİNDE PROGNOSTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER	16
3.6 MEME KANSERİNDE İMMUNOHİSTOKİMYASAL PARAMETRELERE BAĞLI ALT TİPLENDİRME	19
3.7 MEME KANSERİNDE EVRELEME	20
3.8 GRANULOMATÖZ MASTİT	23
3.9 AKSİLLAR LENF NODLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	25
3.9.1 Mamografi	25
3.9.2 Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme	26
3.9.3 Ultrasonografi (US)	28
3.9.4 Doppler Ultrasonografi	29
3.9.5 Ultrason Elastografi	30
3.9.6 Superb Microvascular Imaging (SMI)	31
3.9.7 Toraks BT ve PET/BT	33
4. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.1 ÇALIŞMA TASARIMI	34
4.2 GRİ SKALA US VE SMI İNCELEMESİ	35
4.3 ARAŞTIRMA VERİLERİN DÜZENLENMESİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	35
5. BULGULAR	37
5.1 OLGU ÖRNEKLERİ	52
6. TARTIŞMA	54
7. SONUÇLAR	62
8. KAYNAKLAR	63
9. ÖZGEÇMİŞ	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ACR:** American College of Radiology
ARFI: Acoustic Radiation Force Impulse
ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
AUC: Area Under the Curve
BCG: Bacillus Calmette-Guerin
BI-RADS: Breast Imaging-Reporting and Data System
BT: Bilgisayarlı Tomografi
DKIS: Duktal Karsinoma İn-situ
EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EMK: Enflamatuvar Meme Kanseri
ER: Östrojen Reseptörü
HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
IR: Inversion Recover
IV: İntravenöz
İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsi
GM: Granulomatöz Mastit
HPV: Human Papilloma Virus
kPA: Kilopascal
LVI: Lenfovasküler İnvazyo
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
M/s: Metre / saniye
MHz: Megahertz
PACS: Picture Archiving and Communication Systems
PET-BT: Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi
PR: Progesteron Reseptörü
RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi
ROC: Receiver Operating Characteristic
ROI: Region of Interest
SR: Strain Ratio
SLE: Sistemik Lupus Eritematosus
SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsi
SMI: Suberb Microvascular Imaging

SWE: Shear Wave Elastografi

SUVmax: Standardize Edilmiş Maksimum Tutulum Değeri

TN: Triple negatif (Bazal benzeri)

US: Ultrasonografi

VI: Vaskülarite İndeksi



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Embriyolojik Dönemde Meme Dokusu Gelişiminin Evreleri

Tablo 2. Aksiller Lenfadenopati Sebepleri

Tablo 3. Meme Kanseri Moleküler Subtipleri

Tablo 4. Strain Elastografide Kullanılan Tsukaba Skorlama Sistemi

Tablo 5. Lenf Nodu Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tablo 6. Benign ve Malign Lenf Nodu Grubuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tablo 7. Malign ve Benign Lenf Nodu Grubunda Lenf Nodu Kısa Uzun Çap Oranı, Kortikal Kalınlık ve Vaskülarite İndeksi İçin ROC Curve Sonuçları

Tablo 8. Malign ve Benign Lenf Nodlarında Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı, Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı ve Vaskülarite İndeksi için Tanı Tarama Testleri

Tablo 9. Enflamatuar ve Malign Lenf Nodu Grubunda Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

Tablo 10. Malign ve Enflamatuar Lenf Nodu Grubunda Lenf Nodu Kısa Uzun Çap Oranı, Kortikal Kalınlık ve Vaskülarite İndeksi İçin ROC Curve Sonuçları

Tablo 11. Malign Grupta Vaskülarite İndeksi ile Yaş, Lenf Nodu Sayısı, En Uzun Çapı, Kısa/Uzun Çap Oranı, Kortikal Kalınlığı ve Ki-67 Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Tablo 12. Malign Grupta Vaskülarite İndeksine İlişkin Karşılaştırmalar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aksiller Lenf Nodları Şematik Gösterimi

Şekil 2. Superb Microvascular Imaging(SMI) icelemenin görüntüleme prensipleri

Şekil 3. Lenf Nodu Kısa/Uzun Aks oranına İlişkin ROC Eğrisi

Şekil 4. Lenf Nodu Kortikal Kalınlığına İlişkin ROC Eğrisi

Şekil 5. Lenf Nodu Vaskülarite İndeksine İlişkin ROC Eğrisi

Şekil 6. Enflamatuar -Malign Lenf Nodlarında Kısa/Uzun Çap Oranına İlişkin ROC Eğrisi

Şekil 7. Enflamatuar -Malign Lenf Nodlarında Kortikal Kalınlığına İlişkin ROC Eğrisi

Şekil 8. Enflamatuar -Malign Lenf Nodlarında Vaskülarite İndeksine İlişkin ROC Eğrisi

Şekil 9. Olgu Örneği

Şekil 10. Olgu Örneği

Şekil 11. Olgu Örneği

Şekil 12. Olgu Örneği

1. ÖZET

Aksiller Benign Malign Lenf Nodu Ayırımında Superb Microvascular Imaging (SMI) Methodunun Rolü

Amaç: Bu çalışmada, aksiller lenf nodlarında B-mode ultrason (US)'a ek olarak SMI (Superb Microvascular Imaging) incelemenin, malign benign lenf nodu ayırımında ve lenfadenopati ayırıcı tanısında katkısının araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2020- Mart 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Meme Görüntüleme Birimine başvuran ve aksiller lenf nodlarına yönelik US yapılan 155 hasta, 170 lenf nodu çalışmaya dahil edildi. Gri skala US incelemede, lenf nodlarının en büyük çapı, kısa-uzun çap oranı, kortikal kalınlığı, lenf nodu şekli, yağlı hilus bulunup bulunmaması incelendi. Sonrasında SMI incelemede elle çizim ile lenf nodunun sınırları işaretlendi ve cihaz tarafından vaskülarite indeksi otomatik olarak hesaplandı. Çalışmada incelenen aksiller lenf nodları, meme kanserine bağlı metastatik lenf nodları, granulatöz mastit (GM) hastalarında görülen lenf nodları, Covid-19 aşılmasına bağlı izlenen lenf nodları ve benign özellikteki lenf nodları olmak üzere dört gruba ayrıldı. Elde edilen Gri Skala US ve VI değerleri istatistiksel olarak değerlendirildi ve tanısal değeri araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen lenf nodlarında gri skala US değerlendirmede kortikal kalınlık artışı, sferik şekle sahip olma, kısa-uzun çap oranı yüksekliği, yağlı hilus kaybı malign lenf nodlarında benign lenf nodlarına kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). SMI incelemede malign lenf nodlarında ölçülen ortalama ve ortanca VI değerleri benign lenf nodlarına göre anlamlı olarak yüksekti saptandı ($p=0,001$, $p<0,05$). Malign ve benign lenf nodları ayırımında, vaskülarite indeks kesme değeri %4,2 ve üstü alındığında, duyarlılık %58,82 olarak, özgüllük %100 olarak, pozitif kestirim değeri %100 ve negatif kestirim değeri %52,5 olarak saptanmıştır.

GM'e bağlı lenfadenopati ve malign lenf nodları ayırımında VI değeri kullanıldığında, gri skala US bulgularına kıyasla yüksek özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değeri olduğu görülmüştür. Metastatik ve GM'e bağlı lenf nodu ayırımında vaskülarite indeksi %5,2 kesme

değeri için; duyarlılık %57,35 olarak, özgülük %91,84 olarak, pozitif kestirim değeri %90,70 ve negatif kestirim değeri %60,80 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Araştırmamız sonucunda yeni bir Doppler yöntemi olan SMI inceleme ile gri skala US bulguları birlikte değerlendirildiğinde benign- malign lenf nodu ayırımında tanısal olarak değerli olabileceği gösterildi. Ayrıca GM ve aşılanmaya sekonder oluşan lenfadenopatilerde izlenen yüksek VI değerlerinin uygun klinik durumda malign lenf nodlarından ayırımında kullanılabileceği düşünölmektedir.

Aksiller lenf nodları ayırıcı tanısında gri skala US bulgularıyla SMI kombine edildiğinde, diagnostik performansın arttığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Lenf nodu, SMI, ultrasonografi, meme kanseri, granulomatöz mastit

ABSTRACT

The role of Superb Microvascular Imaging (SMI) method in differentiation of axillary benign-malignant lymph nodes

Objective: In this study, it is aimed to determine the contribution of vascularity index via SMI (Superb Microvascular Imaging) in axillary lymph nodes in addition to B-mode ultrasound (US) in the differentiation of malignant and benign lymph nodes.

Material and methods: We performed a retrospective study between January 2020 and March 2022, at the Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Radiology Department, Breast Imaging Unit. 155 patients, 170 lymph nodes were included in the study. Axillary lymph nodes examined in the study were divided into four subgroups as metastatic lymph nodes due to breast cancer, lymph nodes seen in granulomatous mastitis (GM), lymph nodes observed due to Covid-19 vaccination, and benign lymph nodes. In gray scale US examination, the largest diameter of the lymph nodes, short-long diameter ratio, cortical thickness, lymph node shape, and presence of fatty hilus were examined. Afterwards, the borders of the lymph nodes were marked by hand drawing in the SMI examination and the vascularity index was calculated automatically by the device. The data obtained from the gray-scale US and VI values were evaluated statistically and their diagnostic value was investigated.

Results: In the gray scale US evaluation of the lymph nodes included in the study, increased cortical thickness, spherical shape, increased short-long diameter ratio, fatty hilum loss were found significantly higher in malignant lymph nodes compared to benign lymph nodes ($p<0.05$). In the SMI examination, mean and median VI values measured in malignant lymph nodes were found to be significantly higher than in benign lymph nodes ($p=0.001$, $p<0.05$). In the differentiation of malignant and benign lymph nodes, when the vascularity index cut-off value was set to 4.2% and higher, the sensitivity, spesificity, positive predictive value, negative predictive value was found to be 58.82%, 100%, 100%, 52.5% respectively.

When the VI value was used to differentiate GM-related lymphadenopathy and malignant lymph nodes, it was found to have higher specificity, positive and negative predictive value compared to Gray Scale US findings. Optimal cut-off value set to 5.2% for the vascularity index in the differentiation of metastatic and GM-related lymph nodes; sensitivity was 57.35%, specificity was 91.84%, positive predictive value was 90.70% and negative predictive value was 60.80%.

Conclusion: Vascularity index values obtained with superb microvascular imaging would be beneficial to differentiate between malignant and benign lymph nodes. In addition, it is thought that high VI values observed in lymphadenopathies secondary to GM and vaccination can be used in the differentiation of malignant lymph nodes in appropriate clinical setting.

In the evaluation of axillary lymph nodes, when gray scale US findings are combined with SMI, it has been shown that the diagnostic performance is increased in the differential diagnosis of axillary lymph nodes.

Keywords: Lymph node, SMI, ultrasonography, breast cancer, granulomatous mastitis

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en yüksek sıklıkta görülen malignitedir ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %15'ini oluşturma olup, önde gelen nedenlerindedir. (1) Meme kanserinde uzak metastaz bulunmayan hastalarda en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumudur. Tanı anında aksiller lenf nodu durumun değerlendirilmesi, tedavi planı oluşturmada önemli bir role sahiptir (2).

Aksillada pek çok sebebe bağlı lenfadenopati görülebilir. En başta gelen etyoloji meme kanseri metastazına bağlı lenfadenopatidir. Metastaz dışında memede görülen enflamatuvar, enfeksiyöz süreçlere bağlı olarak da lenfadenopati olabileceği gibi, bağ doku hastalıkları, hematolojik hastalıklar, meme dışı enfeksiyöz durumlar da önde gelen sebeplerdendir. Çeşitli aşılara sekonder, özellikle de son zamanlarda sıklıkla bildirilen Covid-19 aşısına bağlı görülen lenfadenomegalilerle de karşılaşılmaktadır.

Geçmiş dönemde lenf nodu metastazı değerlendirmesinde aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) altın standart olarak kullanılmaktaydı (3). Ancak seroma, ipsilateral kolda his kaybı, lenfödem gibi komplikasyonlar nedeniyle günümüzde yerini daha az morbidite yaratan sentinel lenf nodu biyopsisine (SLNB) bırakmıştır. (4) American College of Surgeons Oncology Group (ACO-SOG) Z0011 çalışmasında, SLNB ile sınırlı sayıda lenf nodunda metastaz saptanan ve sonrasında aksiller diseksiyon yapılan ve yapılmayan hastalar arasında 10 yıllık survilerinde anlamlı farklılık saptanmadığı ortaya kondu. (5)

SLNB'nin yaygın kullanımı nedeniyle operasyon toplam maliyeti, preoperatif lenfosintigrafi ihtiyacı ve intraoperatif prob kullanımı sebebiyle artmıştır. Ayrıca frozen section sonuçlarını bekleme süresi nedeniyle operasyon süreleri de uzamıştır.

Preoperatif aksiller görüntüleme malign lenf nodlarının ortaya konması ile SLNB'yle oluşabilecek olası komplikasyonları ve maliyet artışlarını engellemede yardımcı olabilir. Klinik muayenenin, aksiller lenf nodlarının preoperatif planlanmasında yetersiz olduğu

gösterilmiştir (6). Aksilla lenf nodu tutulumunun ortaya konmasında aksiller US önemli bir role sahiptir, ancak aksiller lenf nodu metastazını ekartasyonunda ek modalitelere ihtiyaç duyulmaktadır (7,8).

GM memede nadir görülen enflamatuar bir hastalıktır ve etyolojisi net olarak ortaya konmamıştır, granulomatoz hastalık yapan diğer sebeplerin dışlanması ile tanı konur. Klinik ve radyolojik olarak meme maligniteleri ile karışabilir (9). Kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekir (10). IGM hastalarında büyümüş ve kalın kortekse sahip aksiller lenf nodları görülebilebilir (11).

Aksiller lenfadenopati influenza ve human papilloma virüs (HPV) aşılı sonrası bildirilmiştir. Ancak günümüzde sıklıkla COVID-19 aşısından sonra tarama amacıyla yapılan incelemelerde ve ağrı şikayetiyle gelen hastalarda lenfadenopati tespit edildiği bildirilmektedir (12). Yapılan güncel araştırmalara göre çoğunlukla Pfizer-BioNTech ve Moderna COVID-19 aşılına bağlı olarak ipsilateral lenfadenopati geliştiği gösterilmiştir. Önerilere göre ikinci doz aşından 4-12 hafta sonra görülen lenfadenopatilerin kontrolü ve sebat etmesi halinde doku örnekleme düşünülebileceği söylenmektedir (13).

Aksiller lenf nodlarını değerlendirmek için non-invaziv görüntüleme yöntemlerine sıklıkla başvurulur. US başta olmak üzere, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), mamografi ve pozitron emisyon tomografi- bilgisayarlı tomografi (PET-BT) tanıda kullanılır.

Ultrasonografide 3 mm üstü ölçülen artmış kortikal kalınlık, eksantrik kortikal kalınlaşma, santral hiperekoik hilus silinmesi, kısa-uzun çap oranının 0.5'ten büyük olması gibi morfolojik kriterler kullanılmaktadır. (7,14) Görüntülemeye color Doppler ve power Doppler incelemenin eklenmesiyle vasküler patern analizi yapılır ve patolojik lenf nodu tayininde doğruluk oranı artmaktadır (15).

SMI özellikle yavaş akımı göstermede üstünlüğü olan yeni bir Doppler tekniğidir. Mikrodamarları görüntüleme duyarlılığını, yüksek rezolüsyon sahip olması ve daha az hareket artefaktı oluşturması nedeniyle arttırmıştır. Küçük çaptaki damar yapılarında akım tespit ederek renkli ve gri skala akım haritaları oluşturur (16). Meme lezyonlarına yönelik yapılan

çalışmalarda SMI incelemenin color Doppler methoduna gore malign lezyonları saptamadaki tanısal performansının yuksek olduğu gosterilmiştir (17).

Bu çalışmada, aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde konvansiyonel ultrasonografi ve SMI incelemenin benign, malign lenf nodlarının ayırımına katkısı araştırıldı.



3. GENEL BİLGİLER

3.1 Meme Emriyolojisi ve Genel Anatomisi

Embriyogenezin 5-6. haftasında embriyonun ventral yüzünden iki adet süt çizgisi gelişir ve aksilladan uyluk medialine kadar uzanım gösterir. Sonrasında süt çizgilerinin memelerin gelişeceği torasik kısım harici atrofiye olur. Atrofi gelişmemesi durumunda aksesuar meme dokusu izlenir. Aksesuar meme dokusunun en sık görüldüğü bölge aksilladır.

Gestasyonun 12-16. haftası itibariyle mezenkimal hücreler düz kas hücrelerine farklılaşmaya başlar. 15-17. gestasyon haftasında ise epitelyal tomurcuklar gelişir ve dallanır. İlerleyen dönemde maternal seks hormonları epitelyal tomurcukların dallanmasını indükler. Birincil tomurcuktan 15-20 ikincil tomurcuk gelişir ve bunlar laktifer kanallara ve dallarına dönüşür. Lobuller ve alveoller ise gestasyonun son haftalarında gelişir.

Doğumda sadece ana laktifer kanallar bulunur. Pre-pubertal dönemde kanallarda az miktarda büyüme olur. Puberte ile birlikte seks hormonlarının etkisiyle memede büyüme ve maturasyon devam eder. Östojen hormonu ile meme dokusunda duktuslar büyür ve terminal duktus tomurcuklarının oluşumu sağlanır. Yağ depolanması artar. Progesteron etkisi ile lobuller oluşum indüklenir. Ayrıca periduktal vaskülarizasyon artışına da katkıda bulunur (18,19).

Tablo 1. Embriyolojik Dönemde Meme Dokusu Gelişiminin Evreleri

Kabartı evresi (<5mm embriyo)	Ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvise dek uzanır.
Galaktik bant evresi (7-8. Hafta, 5-10 mm embriyo)	<ul style="list-style-type: none"> Fetal yaşamın 5-6. Haftasında ektodermal bir kabartı olarak aksilladan pelvise dek uzanan bir süt çizgisi (=galaktik bant) şeklinde belirir. 9. haftada pektoral bölgedeki meme kabartısı dışındaki kısımlar atrofiye uğrar.
Meme diski evresi (10 mm embriyo)	Göğüs duvarı mezenkimine invajinasyon
Lobul evres (11-25 mm embriyo)	Üç boyutlu büyüme
Koni evresi (10-14 hafta, 25-30 mm embriyo)	Kabartının düzleşmesi
Tomurcuklanma evresi(12-16 hafta, 3-7 cm embriyo)	<ul style="list-style-type: none"> Mezenkimal hücreler memebaşı ve areolanın düz kas hücrelerine farklılaşır.

	• Epitelyal tomurcuklar gelişir.
Çukurlaşma evresi (7-10 cm)	
Dallanma evresi (16. Hafta, 10 cm fetüs)	<ul style="list-style-type: none"> • Epitelyal tomurcuklar 15-25 epitelyal şeride dallanır • Kıl foliküllerinin, sebace bez ve ter bezlerine farklılaşması • Apokrin bezler meme başı etrafındaki Montgomery bezlerini oluşturur.
Kanal formasyonu evresi (20-32 hafta)	Plesental seks hormonlarının etkisiyle dallanmış epitelyal dokuların kanalizasyonu
Olgun vezikül evresi (yenidoğan)	Kolostrum içeren lobuloalveol yapıların gelişmesi

(‘Anatomy and Physiology of the Breast’: MS Sabel, Essentials of Breast Surgery, Mosby Elsevier 2009’dan alınmıştır [147].)

Meme bezleri modifiye apokrin bezlerdir. Meme dokusu subkutan yağlı doku içerisinde toraks ön duvarında, pektoral kas üzerinde yerleşim gösterir. 2-6. interkostal aralık, sternum lateral kesimi ve orta aksiller hatta yer alır. Meme dokusunun üçte ikisi majör pektoral kas üzerinde bulunur, diğer kısmı serratus anterior kası, eksternal oblik kası üst kesimine uzanır. Üst dış kadranda aksiller tepeye uzanan bölümüne aksiller kuyruk adı verilir.

Memeyi saran yüzeysel ve derin pektoral fasyalar bulunur. Yüzeysel fasyadan areola ve cilde uzanan Cooper ligamanları orijin alır. Meme kanserinde bu ligamanların etkilenmesi sonucunda ciltte çekinti, meme başında retraksiyon görülebilir.

Meme dokusunda epitelyal parankimal ve stromal olmak üzere iki farklı doku bulunur. Meme hacminin büyük kısmını stromal doku oluşturmaktadır. Asinüsler epitel ile döşeli olup salgıyı oluşturan birimlerdir. Asinüsler lobulusleri, lobulusler de lobları meydana getirir. Her bir memede ortalama 15-20 lob vardır ve her lob bir laktifer kanala boşalır. Laktifer kanallar birleşerek areolara posterirounda laktifer sinusa açılır (20,21).

3.1.1 Memenin Kan Dolaşımı

Meme iyi vaskülarize olan ve pek çok damar ile beslenen bir yapıdır. Memenin beslenmesi internal torasik arter ve interkostal arterlerden gelen dallar, ayrıca aksiller arterin superior torasik arter, lateral torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalları aracılığıyla sağlanır.

Memenin venöz drenajı ise arterlere eşlikçi venlerle olur. Subareolar venöz pleksustan başlayan ve memeyi drene eden venler interkostal ven, aksiller ven, internal mammarian venin perforan dallarına dökülür.

3.1.2 Memenin Sinirleri

Memenin innervasyonu esas olarak 2-6. interkostal sinirler ile sağlanır. N. torasicus longus siniri Bell siniri olarak da adlandırılmaktadır ve serratus anterior kasını innerve eder. Aksiller diseksiyonda hasarlanması durumunda serratus anteriorun motor siniri olduğundan, kasta felç medana gelir ve scapula alata deformasyonu oluşur. Kol omuz üstüne kaldırılırken zorlanılır ya da kaldırılamaz.

3.2 Aksilla

Aksilla toraks üst kesimi ve üst ekstremiteler arasında yerleşen, vasküler yapılar ve sinirler için bir geçiş görevi gören bölgedir. Anatomik olarak apeks, taban ve dört duvardan oluşur (22,23).

Apeks (Servikoaksiller kanal): Aksillanın en süperior kısmı ile servikal bölge alt kesimi arasındaki bölgedir. Sınırlarını birinci kot, skapulanın üst kesimi, spakula korakoid proçes mediali ve klavikula oluşturur. Boyundan gelen vasküler ve nöral yapılar bu düzeyden geçer.

Taban: Anteriorda majör pektoral kas ön kenarı, posteriorda latissimus dorsi kası ve aksiller fasya arasında kalan hayali bir plandır.

Ön duvar: Major ve minör pektoral kaslardan meydana gelir.

Arka duvar: Subskapularis kası, teres majör ve latissimus dorsi kasları oluşturur.

Medial duvar: Serratus anterior kası üst kesimi, 1-4. kotlar ve interkostal kaslardan oluşur

Lateral Duvar: Biceps braki kasının uzun başı ve korakobrakial kası tendonu tarafından oluşturulur.

Aksiller bölgede üst ekstermite ve toraks duvarına giden damarlar, sinirler, brakial pleksus ve dalları, lenf nodları ve yağ dokusu bulunur. 1.kosta ve kalivkula arasında fascia clavipectoralis'in yaprağı ligamentum costoclaviculare'yi oluşturur. Bu ligaman ve latissimus dorsi tendonu arasında aksiller arter ve ven uzanır (24).

3.3 Memenin Lenfatik Sistemi

Lenf sıvısı, intersistiyel boşluktan kör uçlu lenfatik kapillerler tarafından emilir. Lenfatik kapillerler, lenfatik damarlar yoluyla lenf nodlarına drene olur. Affarent damar, marjinal sinuse ve sonrasında meduller sinuse drene olur. Burada çok sayıda fagositik hücre bulunur. Lenf nodu içerisindeki pleksus, efferent damarı oluşturur; hilustaki arter ve ven ile birleşir (25).

Ludwig (26) tarafından lenf damarları ve lenf nodları arasında iki farklı ilişki gösterilmiştir. İlk ilişkide, lenf nodu afferent duktusla gelen lenf sıvısını filtreler ve efferent kanala verir. Diğer durumda ise lenfatik damar lenf nodundan geçer ancak içeriğini drene etmez. Drenajın olduğu ilk lenf nodu her zaman tümör hücrelerini içermeyebilir. Yanlış negatif SLNB sebeplerinden birinin bu olduğu düşünülmektedir.

Yüzeyel lenfatikler

Memede epidermisin hemen altında lenfatik kapiller ağ, subdermal alanda yerleşen lenfatik pleksus ile bağlantılıdır. Subdermal lenfatikler subkutan dokuda yerleşim gösteren bölgesel lenf düğümlerine drene olur. Bu bağlantı en belirgin olarak subareolar alanda gerçekleşir. Özel olarak Sappey lenfatik pleksus olarak da adlandırılır ve meme kanser cerrahisinde sentinel lenf nodu işaretlemesinde önemlidir. Subareolar pleksustan ve pektoral bölge derisinden gelen lenfatikler aksillada pektoral lenf nodlarına drene olur. Sternum lateraline yakın deri lenfatikleri ise parasternal lenf nodlarında sonlanır (27).

Derin Lenfatikler

Memenin lenfatik drenajı büyük oranda aksiller lenf nodlarına olur ancak yapılan çalışmalara göre sadece aksillaya drenaj %80-97 oranında, aksilla ve mamma interna lenf nodlarına eş zamanlı drenaj %20-25 oranında ve tek başına mamma internaya drenaj ise %3-6 oranında görülmektedir (28).

A. Aksiller Lenf Nodları

Aksilada lenf nodları sayısı yaklaşık 20-40 adettir ve aksiller lenfatik sistem 6 gruba ayrılarak incelenir (29).

Aksiller Ven Grubu: Üst ekstremité lenfatik drenajı bu grup lenf nodlarıdır.

Eksternal Mammarian (Anterior ya da Pektoral) Grup: Pektoralis minör kas alt sınırı boyunca yerleşen lenf nodları, memenin büyük oranda lenfatik drenajını gerçekleştirir. Çoğunlukla santral lenf nodlarına bazen de direk olarak subklavikuler lenf nodlarına drenaj olabilir.

Skapular (Posterior ya da Subskapular) Grup: Boyun inferior ve posteriorundan, gövde ve omuz posteriorundan drenajı sağlar. Skapulanın lateral sınırı boyunca yerleşim gösterir. Drenajı santral ve subklavikular lenf nodlarına olur.

Santral grup: Pektoralis minor kas posteriorunda lokalize lenf nodlarından oluşur. Yukarıda tariflenen diğer üç lenfatik gruptan ve direk memeden lenfatik drenaj alır. Bu lenf nodları yüzeysel yerleşim gösterdiklerinden palpasyonda önemlidir. Subklavikular nodlarına drene olur.

Subklavikular (Apikal) Grup: Pektoralis minör kas üst kenarında yerleşim gösterir. Diğer aksiller lenfatik gruplardan drenaj alır.

İnterpektoral (Rotter's) Grup: Pektoral majör ve pektoralis minör kasları arasında lokalizedir. Drenajı santral ya da subklavikuler lenfatiklere doğrudur.

Aksiller lenf nodları, pektoral minör kas komşuluklarına göre sınıflandırılır.

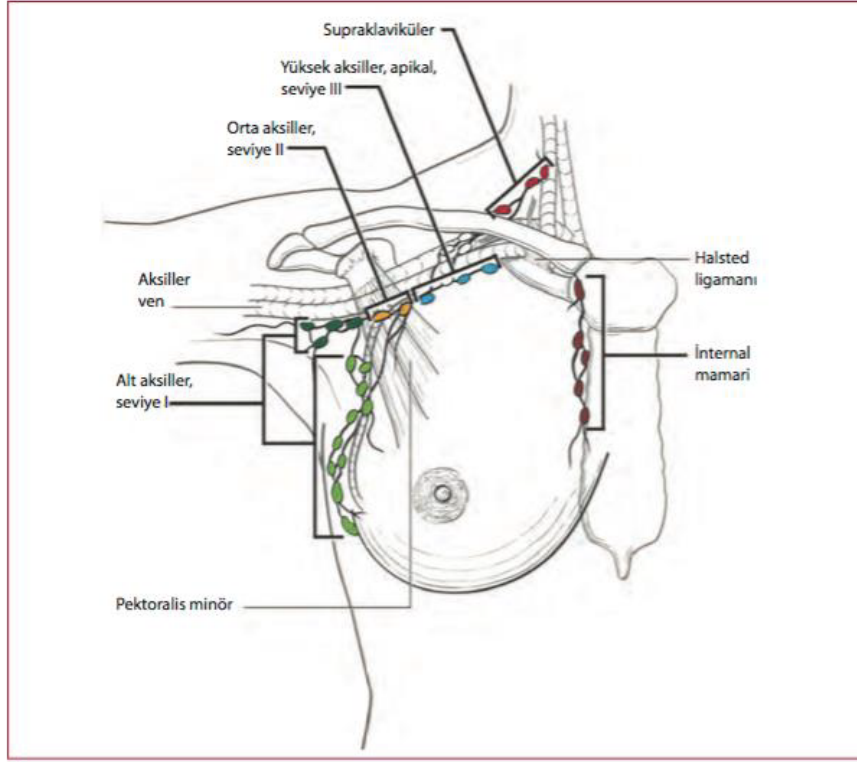
Level 1: Pektoralis minör alt sınırının lateralinde veya inferiorunda lokalize lenf nodlarıdır. Eksternal mamarian, aksiller ven ve skapuler lenf nodu gruplarını barındırır.

Level 2: Pektoralis minör kas posteriorunda lokalize lenf nodlarıdır. Bu grupta santral ve bazı subklavikuler lenf nodları bulunur.

Level 3: Pektoralis minör kas üst sınırının mediali veya süperiorundaki lenf nodlarını içerir. Bu düzeyde subklavikuler lenf nodları yer almaktadır.

B. İnternal Mammarian Lenf Nodları

Parasternal bölgede, ikinci ve altında interkostal aralıkta yerleşim gösteren lenf nodlarıdır.



Şekil 1. Aksiller Lenf Nodları Şematik Gösterimi (AJCC Kanser Evreleme Atlası, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Sabri Ergüney)

3.4 Aksiller Lenfadenopati

Tablo 2. Aksiller Lenfadenopati Sebepleri

Benign Reaktif Hiperplazi

Karsinom

Lenfoma

Enfeksiyon Granulomatöz Hastalıklar

Toksoplazmozis

Tuberküloz

Kedi-Tırmığı Hastalığı

Granulatoz Dışı Enfeksiyöz Hastalıklar

İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV)

Sifiliz

Otoimmün

Romatolojik

Sistemik Lupus Eritamatozis (SLE)

Romatoid Artrit

Skleroderma

Lenfadenopati çoğu zaman benign etyolojilere bağlı olup, kendini sınırlayıcıdır. Altta yatan sebepler malignite, enfeksiyöz, enflamatuar durumlar, otoimmün hastalıklar, ilaçlar ve iyatrojenik sebepleri içerir. Çoğunlukla fizik muayene ve anamnez ile etyolojik sebep bulunabilir. Lokalize lenfadenopati bulunması durumunda lenfatik drenaj göz önünde bulundurulmalıdır. Generalize lenfadenopati ise iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesini içeren patolojik lenf nodu tutulumu olarak tanımlanır ve genellikle altta yatan sistemik hastalıklara sekonder olarak görülür.

Tek taraflı aksiller lenfadenopati çoğunlukla aynı tarafı meme kanseri metastazı sonucu görülür. Mamografi incelemesinde herhangi bir patoloji bulunmayan olan hastalarda, unilateral aksiler lenfadenopatinin sebebinin meme kanseri metastazı olma riski düşüktür (30).

Reaktif Lenfadenopati

Normal nodal ovoid şekli ve hilumu tipik olarak korunmuş boyut ve sayıca artmış lenf nodları görülür. Klinik incelemede aynı taraflı meme, aksilla ve üst ekstremitede enfeksiyöz ve enflamatuar sebepler sorgulanır.

Hidranetivis supuritiva, kedi-tırmığı hastalığı, streptokokal yumuşak doku enfeksiyonlarına bağlı aynı taraflı lenfadenopatilerle sıklıkla karşılaşılır.

Metastaz/ Lenfoma

Lenfoma ve metastaza sekonder görülen lenfadenopati sıklıkla bilateraldir. Meme kanseri haricinde aksiller lenf nodlarına metastaz yapan ek sık maligniteler tiroid, akciğer, pankreas, over ve mide kaynaklıdır (31).

Granulomatöz Hastalıklar

Sarkoidoz ve ülkemizde sık görülen tüberkuloza bağlı aksiller lenf adenopati saptanabilir. Bazen lenf nodlarında kaba kalsifikasyonlar bulunması yönlendirici olabilir.

Romatolojik hastalıklar

Otoimmün hastalıklarda en sık lupus, romatoid artrit ve sklerodermada lenfadenopati oluşabilir. Tedavi etiyolojiye bağlı değişkenlik gösterir.

Aşı ve İlaçlar

İlaç anamnezinin sorgulanması aksiller lenfadenopati ile hastalarında önem taşır çünkü başta allopuriol, carbamazepin, penisilin, trimetoprim/sulfometaksazol başta olmak ilaçlar lenfadenopatiye yol açabilir.

Aşı sonrası lenfadenopati çiçek aşısında sıklıkla, şarbon aşısında ise nadir olmayan sıklıkta görülür. Ayrıca kızamık ve Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısında eşlik eden büyümüş lokal lenf nodları bulunabilir. BCG aşısı sonrası oluşan lenfadenopatilerde biyopsi sonrası M.Bovis izole edilebilir (32).

Günümüzde ise Covid-19 aşılama çok geniş bir popülasyonda yapılmaktadır. Yapılan klinik araştırmalarda enjeksiyon yapılan kol ile ipsilateral tarafta lenfadenopati özellikle mRNA bazlı COVID aşılarında sık görülen yan etkilerdendir (33). Özellikle onkolojik takip hastalarında US ve FDG PET-BT incelemede lenf nodu metastazı ile karışabilir.

Araştırmalara göre 70 güne kadar süren yüksek FDG tutulumu bildirilmiştir (34). Günümüzde özellikle enjeksiyonların büyük çoğunlukla sol taraflı yapıldığı varsayılarak sol taraflı aksiller lenfadenopati görülen hastalarda aşı anamnezi sorgulanmalı, şüpheli lenf nodu bulunması halinde histopatolojik verifikasyon öncesinde 6-8 hafta sonrasına kontrol US ile değerlendirme yapılabileceği düşünülmektedir (35).

3.5 Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Mamografi taramasının hayata geçmesiyle, meme kanserleri daha az agresif ve düşük evrede yakalanmaya başlamıştır. Son yıllarda endüstriyel ülkelerde meme kanserlerine bağlı ölümlerde azalma izlenmektedir (36).

Meme kanseri hastaya ait faktörler, genetik mutasyonlar, epigenetik faktörler ve tümör biyolojisinde farklılıklar olması nedeniyle oldukça heterojen bir grup hastalıktır. Hasta popülasyonunu farklı davranış gösteren tümörlere göre ayırarak, tedavi etkinliğinin artması üstüne çalışmalar yapılmaktadır. Ondokuzuncu yüzyıldan itibaren doktorlar meme kanserinde yaşam sürelerinin klinik muayenede tespit ettikleri tümör boyutu ve patolojik lenf nodlarının bulunup bulunmadığıyla ilişkisi olduğunu gözlemlemeye başlamışlardır (37). Moleküler biyolojinin son elli yılda büyük gelişme göstermesiyle, laboratuarda ve klinikte araştırma yapan pek çok bilim insanı moleküler prognostik faktörler üstünde çalışmaktadır (38).

Prognostik faktörler, hastalığın tedaviden bağımsız olarak beklenen sonuçlarını gösteren belirteçlerdir. Klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlar. Prediftif faktörler ise tedaviye yanıtı gösterir. Meme kanserinde bilinen ve aksiller lenf nodu metastazı ile ilişkili olabilecek majör prognostik ve prediktif faktörler aşağıda belirtilmiştir.

1. Tümör boyutu

Tümör boyutu 20 yıllık takipli hastalarda bile en güçlü prognostik belirteçlerden biridir (39). Tümör boyutu büyüklüğü pozitif lenf nodu bulunmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu durumundan bağımsız olarak da hastaların survinde önemli bir göstergedir. Yapılan araştırmada lenf nodu negatif olan 1 cm altı ve 2-5 cm arası tümörü bulunan hastalarda 10 yıllık surv oranı sırasıyla %79 ve %66 olarak bulunmuştur (40).

2. Histolojik Tümör Tipi-Tümör Derecesi

Meme kanseri histolojik özellikleri prognostik olarak öneme sahiptir ancak klinik evre, lenf nodu durumu ve tümör boyutuyla kıyaslandığında daha düşük ilişki olduğu gösterilmiştir. Pür tübüler, müsinöz, papiller kanserler oldukça iyi prognoza sahiptir (41,42) Duktal, solid lobular, mikst duktal- lobular karsinomlarda ise 10- yıllık surv %50 'nin altındadır. Enflamatuvar meme kanseri ise oldukça kötü prognoza sahiptir. (43)

Meme kanserinde en sık kullanılan tümör derecelendirme sistemi Scarff-Bloom-Richardson sınıflandırmasıdır (44). Mitotik indeks, tübül formasyonu ve nükleer pleomorfizm puanlanır ve iyi, orta ve kötü diferansiyel olmak üzere üç derecelendirme yapılır. Uzun dönemli yapılan araştırmalarda, yüksek dereceli tümörlerde, daha kısa surv oranları gösterilmiştir (39).

3. Hormon Reseptörleri

Östrojen (ER) ve progesteron(PR) reseptörleri varlığı hormonal tedavinin uzun dönem sonuçlarını belirler. Bu yüzden prognostik belirteç yerine sıklıkla prediktif belirteç olarak kullanılır. Tamoksifen gibi spesifik antiöstrojen tedavisi bulunması nedeniyle ER pozitif olan hastalarda ER negatif olan hastalara kıyasla daha iyi prognoz olduğu görülmüştür (45).

4. HER-2 Ekspresyonu

HER-2 insan epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) ailesi üyesi bir onkogendir. Aşırı ekspresyonu bulunması durumunda meme kanserinin proliferatif, invaziv ve metastatik potansiyelini artırır. Önemli bir prognostik ve prediktif bir faktördür. Lenf nodu pozitif meme kanseri hastalarında 10 yıllık surv oranı, tümör hücrelerinde HER-2 geni ve/veya yüksek derecede ekspresyonu olanlarda olmayanlara kıyasla daha düşük olup sırasıyla %50 ve %65 olarak belirtilmiştir. HER-2 aşırı ekspresyonu olan tümörlerde p53 anormallikleri, hormon reseptör ve bcl-2 negatifliği, lenfoid infiltrasyon ve yüksek mitotik indeks gibi kötü prognostik faktörler daha sıklıkla bulunur (46). Ancak yapılan bazı çalışmalarda lenf nodu negatif hasta grubunda HER-2 gen durumunun uzun dönem survi çok belirgin olarak etkilemediği görülmüştür (46,47).

5. Ki-67 Proliferasyon İndeksi

Hücre siklusunda, dinlenme fazı (G₀) harici tüm proliferatif fazlarda (G₁, S, G₂ ve M) Ki-67 görev alır. Histokimyasal değerlendirmeler ile kanser hücrelerinde izlenen Ki-67 durumu proliferasyon özelliği hakkında bilgi vericidir (48). Uzun zamandır meme kanserinde

kullanılmakta olup, esas olarak ER+/HER-2 (-) meme kanseri hastalarında Luminal A ve Luminal B grubu ayırımında yardımcıdır (49).

Ki-67 ile diğer prognostik faktörler arasında ilişki net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda Ki-67 indeksi ile hormon reseptör durumu arasında ilişki araştırılmıştır. Çoğu çalışma hormon reseptörleri ile ki-67 değerleri ile negatif ilişki olduğunu ortaya koymuştur (50,51).

Kanyılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada yüksek Ki-67 ekspresyonu bulunan hastalarda yüksek pT, pN evresi, yüksek tümör derecesi, ER/PR negatifliği ve HER-2 pozitifliği, lenfovasküler invazyon pozitifliği ve ekstrakapsüler yayılım olduğu tespit edilmiştir (52).

6. Lenfovasküler İnvazyon (LVI)

2005'te gerçekleşen St. Gallen toplantısında, LVI nod-negatif hastalarda prognostik faktörlere eklendi (53). Nod-negatif hasta grubunda LVI bulunan hastalarda bulunmayanlara kıyasla mortalitede %60 artışı izlenmektedir (54).

3.6 Meme Kanserinde İmmunohistokimyasal Parametrelere Bağlı Alt Tiplendirme

Meme kanseri çok sayıda subtipi ve değişik morfolojileri içeren heterojen bir hastalıktır. Mikroarray analizi ile birlikte meme kanseri subtiplendirmesinde gen ekspresyon profilleri ortaya çıkarılmıştır. Östrojen reseptör durumuna göre iki majör subtip luminal A ve luminal B tümörlerdir. Luminal A tümörlerde ER ekspresyonu ve daha düşük proliferasyon genleri ekspresyonu görülür.

ER negatif tümörlerde ise iki majör subtip, HER2 pozitif ve triple-negatif subtiptir. Triple-negatif (TN) tümör grubunda ER, PR ve HER-2'de düşük ekspresyon görülür (55) TN

tümör grubu daha genç yaşta tanı alır ve BRCA-1 mutasyonu ile olanlarda daha sık rastlanan bir alt tiptir.

HER-2 pozitif grupta ise hormon reseptörleri negatif olup HER-2 ekspresyonu bulunur. Yüksek proliferasyon indikatörü bulunmasından dolayı, agresif seyirlidir, lenf nodu metastaz riski daha yüksektir (56).

Tablo 3. Meme Kanseri Moleküler Subtipleri (57)

Moleküler Subtip	ER	PR	HER-2	PI(Ki-67)
Luminal A	+ veya +	+	-	<%14
Luminal B	Her 2 negatif	+ veya +	-	≥ %14
	Her-2 pozitif	+ veya +	+	%1-100
Her-2 yüksek ekspresyonu	-	-	+	%1-100
Triple Negatif	-	-	-	%1-100

ER: Östrojen Reseptörü, PR: Progesteron Reseptörü; Her-2: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü, PI: Proliferasyon İndeksi, +: Pozitif, -: Negatif

3.7 Meme Kanseri Evreleme

Meme kanserinde evreleme klinik ve patolojik olarak yapılmaktadır. Klinik evrelemede muayene yöntemleri ve radyolojik görüntüleme kullanılır. Patolojik evreleme tümörün ve bölgesel lenf nodlarının cerrahi sonrası incelenmesi ile belirlenir.

Evreleme, tedavi seçimi planlanması, prognoz durumunda öngörü sağlama açısından önemlidir. Meme kanseri evrelemede günümüzde UICC (Union International Contre le Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından kabul edilen TNM sınıflaması kullanılır. Bu sınıflandırmada primer tümör boyutuna (T), bölgesel lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M) durumuna göre aşamalı gruplandırılır (58,59).

T Kategorisi	T Kriteri
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı bulunmadı
Tis (DKIS)	Duktal karsinoma in situ
Tis (Paget)	İnvaziv kanser ve DKIS ile ilişkili olmayan Paget hastalığı
T1	Tümör boyutu ≤ 20 mm
T1mi	Tümör boyutu ≤ 1 mm
T1a	Tümör boyutu > 1 mm ancak ≤ 5 mm
T1b	Tümör boyutu > 5 mm ancak ≤ 10 mm
T1c	Tümör boyutu > 10 mm ancak ≤ 20 mm
T2	Tümör boyutu > 20 mm ≤ 50 mm
T3	Tümör boyutu > 50 mm
T4	Göğüs duvarına tümörün direkt uzanımı ve/veya makroskopik değişikliklerle birlikte cilt değişiklikleri
T4a	Göğüs duvarı invazyonu
T4b	Makroskopik cilt değişiklikleri (ülseasyon ve/veya satelit cilt nodülleri ve/veya ödem)
T4c	T4a ve T4b kriterleri olan tümör
T4d	Enflamatuar karsinom

cN Kategorisi	cN Kriteri
cNx	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor (önceden çıkarılmış)
cNo	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
cN1	İpsilateral level I ve/veya level II'de hareketli aksiller lenf nodları metastazı
cN1mi	Mikrometastaz
cN2	İpsilateral level I ve/veya level II'de fikse veya gruplaşmış aksiller lenf nodları metastazı; veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mamarian lenf nodlarına metastaz
cN2a	İpsilateral level I ve/veya level II fikse veya gruplaşmış aksiller lenf nodları metastazı
cN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmadan ipsilateral internal mamarian lenf nodlarına metastaz
cN3	Level I ve/veya level II lenf nodlarına metastazı ile birlikte ya da olmadan, ipsilateral level III aksiller lenf nodu metastazı; veya level I ve/veya level II aksiller lenf nodu metastazıyla beraber ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı; veya ipsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı
cN3a	Level I ve/veya level II lenf nodlarına metastazı ile birlikte ya da olmadan, ipsilateral level III aksiller lenf nodu metastazı
cN3b	Level I ve/veya level II aksiller lenf nodu metastazıyla beraber ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı
cN3c	İpsilateral supraklavikuler lenf nodu metastazı

M Kategorisi	M Kriteri
M0	Klinikte ve görüntüleme bulgularında uzak metastaz yok
cM0(i+)	Klinikte ve görüntüleme bulgularında uzak metastaz yok, ancak kan dolaşımında, kemik iliğinde veya reyonel olmayan nodal dokuda ≤ 0.2 mm tümör hücreleri veya depozitleri
cM1	Klinik ve görüntüleme bulgularında uzak metastaz
pM1	Solid organlarda histopatolojik olarak kanıtlanmış uzak metastaz; veya reyonel olmayan lenf nodlarında >0.2 mm metastaz

Evre	TNM
Evre 0	Tis, N0, M0
Evre IA	T1, N0, M0
Evre IB	T0, N1mi, M0 T1, N1mi, M0
Evre IIA	T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0
Evre IIB	T2, N1, M0 T3, N0, M0
Evre IIIA	T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
Evre IIIB	T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0
Evre IIIC	Herhangi T, N3, M0
Evre IV	Herhangi T, Herhangi N, M1

(132)

3.8 Granulomatöz Mastit

Granulomatöz mastit, meme lobul ve duktuslarının çevresinde gelişen kronik granulomatöz enflamasyon ile karakterize tekrarlayabilen ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. İlk olarak Kessler ve Wolloch tarafından 1972 yılında tanımlanmıştır (60). Oldukça heterojen bir hastalık olup klinik prezentasyon ve semptomların süresi farklılık göstermektedir. Etnik olarak yatkınlık kanıtlanmamıştır ancak özellikle Akdeniz ve Asya ülkelerinde daha sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir (61,62).

Otoimmün ilişkili olduğu öne sürülmüştür ancak kanıtlanamamıştır. Ayrıca emzirme, oral kontraseptif kullanımı ile de belirgin bir ilişki bulunmamaktadır. Ancak uzun süreli emziren hastalarda, meme duktus ve asinüslerinde gelişen uzun süreli distansiyonunun, bu yapılarda granulamotoz reaksiyonu tetikleyen rüptürü kolaylaştırdığı öne sürülmektedir (63). Yapılan araştırmada, tek memeden emziren kadınlarda, karşı memede tek taraflı IGM gelişebildiği gösterilmiştir (64). GM hastalarının çoğunda 5 yıl içerisinde olan gebelik hikayesi mevcuttur. GM hastalarının küçük bir kısmının dopamin antagonistlerine, pituitar adenomlara bağlı hiperprolaktinemi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Yüksek prolaktin(PRL) düzeyleri tespit edilen hastalarda bromokriptin tedavisi sonrasında semptomların regrese olduğu görülmüştür (65).

GM idiopatik ve sekonder olarak iki gruba ayrılabilir. Sekonder granulomatöz mastit tüberküloz, bruselloz, fungal hastalıklar ayrıca sarkoidoz ve Wegener hastalığına bağlı oluşabilir (9). Bir alt grubu olan idiopatik granulomatöz mastitlerde ise etyoloji belirsizdir. Sekonder nedenler dışlandıktan sonra tanı konur.

GM kitle, meme başında çekinti, peau d'orange benzeri semptomlar oluşturduğunda klinik olarak malignite ile karışabilir. En yaygın klinik bulgu tek taraflı, ağrılı meme kitlesi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca enflamatuvar durumun sonucu olarak ciltte kızarıklık, ödem sıklıkla görülür.

İpsilateral lenf nodu sık olmamakla birlikte görülür. Yapılan araştırmalara göre büyük oranda GM hastalarında boyut artışı gösteren, simetrik ya da asimetrik kalın kortekse sahip çoğunlukla yağlı hilusunun seçilebildiği lenf nodları izlenir (11).

Görüntüleme Bulguları

GM görüntüleme bulguları non-spesifiktir ve memenin malign lezyonlarını taklit edebilir.

Mamografi Bulguları

Mamografi meme lezyonlarının tarama ve tanısında kullanılan, yüksek tanısal değere sahip bit görüntüleme yöntemidir. 'American Collage of Radiology' palplabl meme kitlesi bulunan 40 yaş üstündeki hastalarda ilk değerlendirme methodu olarak mamografi önermektedir. 30-40 yaş arasındaki hastalarda ise US ya da mamografi kullanılabilir (66)

Mamografide en sık görülen bulgular fokal asimetrik dansite artışı, belirsiz sınırlı nodüler opasiteler olarak tanımlanmaktadır. Meme dansitesinde diffüz artış da sıklıkla karşılaşılabilen görüntüleme bulgularındandır (67).

Granulomatöz mastitte kalsifikasyon beklenen bir bulgu değildir. Ancak aktif dönemde GM hastalarında yoğun meme dansitesi, heterojenite ve yoğun ödem nedeniyle mamografi incelemesinin yeterli olmayabileceği ve tedavi ile semptomlar geriledikten sonra tekrar edilmesi gerektiğini savunan yayınlar mevcuttur (68)

Ultrasonografi bulguları

Ultrason bulgular sıklıkla belirsiz sınırlı hipokeoik lezyonlar ve eşlik eden tubuler uzanımlar şeklindedir. Ayrıca heterojen hipokeoik, sınırları belirsiz kitle formasyonları, eşlik eden fistüller ve ciltte kalınlaşma da görülebilen sonografik bulgular olarak tanımlanmaktadır (67,68).

Oztekin ve ark'ının yaptığı çalışmada hastaların %41 (12/29)'inde ipsilateral tarafta ekojenik hilusu seçilebilen hafif-orta dereceli büyümüş lenf nodları tariflenmiştir. Lenf

nodlarında eşlik eden simetrik /asimetrik kalın korteks bulunmaktadır. Hastaların 1 tanesinde (%3,4) yağlı hilusu seçilemeyen belirgin kalın korteksli lenf nodu mevcuttur (11).

Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Hastaların büyük kısmında mamografi ve ultrasonografi tanıda yeterli olarak tanımlanmıştır, ancak medikal tedaviye yanıt vermeyen, şüpheli olgularda MRG ile değerlendirme tanıda yarar sağlayabilir (69).

MRG 'de irreguler sınırlı birbirleriyle birleşme eğiliminde, apse formasyonlarının eşlik ettiği lezyonlar şeklinde görülür. Nispeten iyi sınırlı tek lezyon da sıklıkla tarif edilen bulgulardandır. Intravenöz (IV) gadolinium enjeksiyonu sonrası lezyonlarda belirgin halkasal tarzda kontrastlanma izlenir. T2 ağırlıklı incelemede hiperintens, T1 ağırlıklı incelemede ise hipointensdir. Segmentel ve bölgesel tipte kitlesel olmayan kontrastlanma görülebilir. Dinamik incelemede ise zaman/sinyal eğrileri sıklıkla giderek artan tarzda olan benign tip 1 olmakta beraber bazı olgularda tip 2 ve 3 de görülebildiği tanımlanmıştır (68-70).

Tedavi Yöntemleri

GM tedavisinde hastanın klinik bulgularına göre özelleştirilerek uygulanır. Tedavisiz izlem, semptomatik tedavi, kortikosteroid ve/veya metotreksat ile medikal tedavi, cerrahi eksizyon yapılabilir. Klinik ve radyolojik takip ile hastalardan bir kısmında gerileme olduğu bildirilmektedir (71).

3.9 Aksillar Lenf Nodlarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

3.9.1 Mamografi

Mamografi meme hastalıkları tanısında kullanılan standart görüntüleme modalitesidir. Aksiller lenf nodlarının çoğunluğu, standart pozisyonlama sebebiyle görüntüleme alanında yer almaz sadece inferior kısımda yer alanlar görüntülenebilir (72). Bu sebeple mamografi aksiller lenf nodu görüntülenmesinde güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmez (73).

Mamografide normal aksiller lenf nodları, lüsen santrali veya hiler çentiği görülebilen genellikle 2 cm altında lenf nodlarıdır. Benign ve metastatik lenf nodları ayırımı için mamografide kesin kabul edilen kriter yoktur. Bazı yazarlarca boyut, yuvarlaklaşmış şekil, yağlı hilus kaybı, düzensiz kontur özellikleri ve intranodal kalsifikasyon bulunması gibi kriterler kullanılır (74).

3.9.2 Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG yüksek kontrast rezolusyonu, iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle meme görüntüleme başta tümör yayılım değerlendirilmesi ve neoadjuvan tedavi takibinde önemli yer tutar.

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından belirlenen Meme MRG endikasyonları (75):

1. Tarama

- Yüksek riskli hastalar: Yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %20 ve üstünde olan hastalarda MRG önerilmektedir.
- Orta riskli hastalar: Yaşam boyu riski %15-20 olan hastalarda mamografi taramasına meme MRG incelemesi eklenebilir. Dens memesi ve meme kanseri hikayesi olan hastalarda ve 50 yaş altı meme kanseri olan hastalarda meme MRG ile yıllık tarama önerilmektedir.

2. Hastalık Yayılımı

- Invaziv meme kanserinde ve duktal karsinoma in situ'da (DKIS) multifokalite ve multisentrisite değerlendirilmesinde
- Derin fasya invazyonu araştırılmasında
- Lumpektomi sonucu pozitif cerrahi sınır değerlendirmesinde

-Neoadjuvan Kemoterapi alan meme kanseri hastaların değerlendirilmesinde: Meme MRG kemoterapi öncesi, esnasında ve/veya sonrasında tedavi yanıtı incelenmesinde ve cerrahi öncesinde reziduel hastalık yayılım tespitinde kullanılır.

3. Klinik ve görüntüleme bulgularına ek olarak

- Meme kanseri rekürrensi: Geçmişte meme kanseri olan ve klinik, mamografik ve/veya sonografik olarak kesin tanı konulamayan olgularda meme MRG faydalı olabilir.
- Primeri bilinmeyen malignitesi olan ve meme kaynaklı malignite şüphesi hastalar: Aksillada lenf nodu metastazı veya uzak metastazı bulunan hastalarda klinik ve görüntüleme bulgularında patoloji bulunamayan hastalarda kullanılır.
- Lezyon karakterizasyonu
- Postoperatif doku renkonstruksiyonu değerlendirilmesi
- MRG eşliğinde biyopsi amacıyla kullanılır.

MRG incelemede lenf nodu korteksi T1A incelemede düşük sinyalli, T2A ve İnversiyon recovery (IR) sekanslarda ise ara ve yüksek sinyal intansitesindedir. Dinamik görüntülemede hem benign hem de malign lenf nodları yoğun olarak kontrastlanır. Meme MRG protokolünde en azından bir tane yağ baskılı olmayan T1 ya da T2 ağırlıklı bir sekans mevcuttur, lenf nodunun yağlı hilus değerlendirmesine olanak tanır (76). İntramamarian lenf nodlarının yağlı baskısız bir sekansta yağlı hilusları ve morfolojileri değerlendirilmez ise, kontrast maddenin hızlı tutulması ve hızlı yıkanması nedeniyle malign lezyonlar ile karışabilir. Tip III yıkanma kinetik paterni normal lenf nodlarının da korteksinde görülebilir ve metastaz ayırımında kullanışlı değildir (77).

Yapılan çalışmalara göre 3 mm altı kortikal kalınlığın metastatik tutulum açısından yüksek negatif kestirim değeri olduğu gösterilmiştir (78). Kortikal kalınlaşma, yağlı hilus kaybı, heterojen kontrastlanma, kısa uzun aks oranının 2'den büyük olması ve heterojen kontrastlanma metastatik lenf nodlarında görülebilen morfolojik özellikler olarak kabul edilir (78,79). Lenf nodu çevresinde yağlı dokuda T2A hiperintens olarak izlenen 'perifokal ödem' ve dinamik kontrastlı incelemelerde kontrast madde infuzyonun 11 dakika sonrasında periferik sinyal intansitesinde belirginleşme 'rim kontrastlanma' işaretlerinin tanıda potansiyel olarak önemli oldukları gösterilmiştir (79).

3.9.3 Ultrasonografi (US)

Ultrasonografi iyonizan radyasyon içermemesi, kolay ulaşılabilir olması nedeniyle meme görüntülemeye diğer modalitelere göre daha ucuz ve etkili bir yöntemdir. Bu sebeple gebe, laktasyondaki ve genç hastalarda güvenle kullanılabilir.

Günümüzde aksiller US aksiller lenf nodlarını değerlendirmede en yaygın kullanılan yöntemdir. US incelemede level 2 ve 3 lenf nodları değerlendirilmesi anatomi nedeniyle güç olsa da level 1 düzeyindeki patolojik görünümde olan kalın korteksli lenf nodları çoğunlukla tespit edilebilir (80).

Aksiller US görüntüleme supin pozisyonda, kollar baş üstünde eksternal rote ve abduksiyonda olacak şekilde görüntülenir. Level I lenf nodları aksiller damarlar çevresinde, anteromedialde pektoralis kası, posterolateralde ise latissius dorsi ve teres majör kas kenarı boyunca taranır. İnferiorda aksiller çizgi boyunca taramak önem arz eder çünkü çoğunlukla patolojik lenf nodları bu lokalizasyonda yer alır. Level I düzeyinde patolojik lenf nodu bulunması durumunda supraklavikuler alan ve internal mamarian arteri takip ederek sternum marjini de internal mamarian zincirde patolojik lenf nodları açısından incelenir.

Meme US'de olduğu gibi aksiller lenf nodları da yüksek frekanslı (11-15 mHz) multiarray transdüser ile görüntülenir. Düşük frekanslı ayarlar, aksiller yağ dokusu fazla olan ya da derinde yerleşimli lenf nodlarının görüntülenmesinde gerekebilir.

Çalışmalara göre non-palpabl lenf nodlarının morfolojik görünümü, tutulum kriteri olarak değerlendirildiğinde aksiller US inceleme orta dereceli duyarlı ve yüksek dereceli özgül olarak bulunmuştur (8). Boyut kriteri oldukça düşük tanısal kesinlik göstermektedir ve eşlik eden diğer bulguların bulunmaması durumunda pozitif kriter olarak kabul edilmemelidir (8,81). Reaktif lenf nodlarında boyut 2,5 cm ye kadar ulaşabildiği gibi, 1 cm altı lenf nodları da mikrometastaz içerebilir.

Erken dönem lenf nodu metastazında, tariflenen morfolojik kriterler karşılanmayabilir ve asimetrik kortikal kalınlaşma, yağlı hilusta kısmi silinme kafa karıştırıcı olabilir.

Eksantrik kortikal kalınlaşma bulunması (asimetrik kalınlaşma olan lokalizasyondaki kalınlığın, korteksin en ince lokalizasyona göre en az iki kat olması) reaktif lenf nodlarında da görülebilen, diffüz kortikal kalınlaşmaya göre daha yüksek kuşku oluşturan bir bulgudur. Daha ileri dönemde nodal tutulumda görülebilen yağlı hilus silinmesi ve yuvarlanmış hipoekoik lenf nodu daha yüksek pozitif kestirim değerine sahiptir (82). Lenf nodlarının morfolojik kriterleri arasında maligniteyle en yüksek korelasyon hiperekoik olan hilusun kaybı ve artmış kortikal kalınlık olduğu gösterilmiştir (83).

Lenf nodu korteks konturlarında fokal ya da diffüz olan düzensizlik, spikülasyon bulunması ekstrakapsüler yayılım anlamına gelebilir (84).

Yapılan araştırmalara göre anormal US bulguları bulunan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi ile verifikasyon yapılırsa, özgüllük ve pozitif kestirim değerinin neredeyse %100 'e ulaştığı bulunmuştur (85).

3.9.4 Doppler Ultrasonografi

Lenf nodlarının morfolojik değerlendirilmesi gri skala ultrasonografi ile yapılmaktadır. Renkli Doppler sonografi(RDUS) ve Power doppler ile lenf nodlarının vaskülaritesi gösterilmesi mümkündür. Malign lenf nodlarında normal nodal yapıda ve vasküler yapıda distorsiyon gerçekleşir ve anjiojenik faktörlerle neovaskülarizasyon oluşur. Nodal yapılardaki vasküler hemodinamikler lenf adeopati sebepleriyle değişiklik gösterebilir.

Power Doppler yönteminin renkli Doppler'e göre çeşitli avantajları vardır. Açık bağımlı bir teknik değildir ve daha az 'alising 'artefaktı oluşturur. RDUS'ye göre daha düşük akımlı hızlar saptanabilir ancak hareket artefaktlarına daha duyarlı hale gelir.

Doppler incelemede benign lenf nodları santral, santral perihiler vaskülarite gösterirken, malign lenf nodlarında ise periferik ve mikst tip vaskülarizasyon saptanır. RDUS'de hilusla belirgin bağlantısı olmadan izlenen periferik vasküler akım tipi, aynı taraflı meme kanseri bulunan hastalarda metastaz saptamada yüksek pozitif kestirim değeri göstermektedir (86).

Enflamatuar/enfeksiyöz patolojiler bağı büyüyen lenf nodlarında vasodilatasyona sekonder artmış nodal perfüzyon izlenir. Power Doppler incelemede hiler vaskülarizasyonun tersine setripedal tarzda aberan akım sinyali gösteren vaskülarizasyon görülebilir (83).

3.9.5 Ultrason Elastografi

Elastografi incelemeleri doku sertlik düzeyini tespitinde kullanılan, son zamanlarda yaygın olarak kullanıma giren US tekniğidir. Strain ve shear wave elastografi olarak iki yöntem kullanılmaktadır.

İncelenen dokuya uygulanan kompresyon ile dokuda oluşan yer değiştirme ve deformasyon derecesi belirlenir. Sertlik haritaları ve elastisite skorları ile kalitatif, lezyon ile referans noktanın gerinim oranı hesaplanarak ise yarı kantitatif değerlendirme yapılır (87).

Tablo 4. Strain Elastografide Kullanılan Tsukaba Skorlama Sistemi (88)

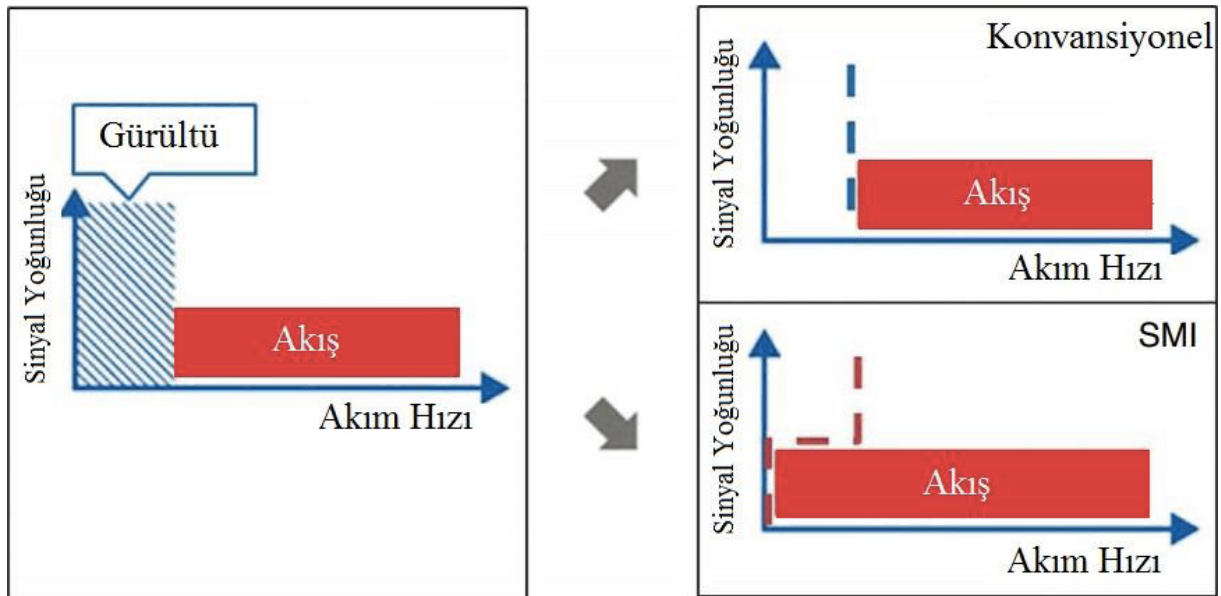
Tsubaka Skorlama Sistemi	
Skor 1	Saptanan lezyonda homojen, tümü ile yeşil renk kodlaması (tamamen esnek)
Skor 1	'BGR' (blue-green-red) paterni; kiste özgül üç tabakalı renk kodlamasından (mavi-yeşil-kırmızı) oluşan artefakt
Skor 2	Saptanan lezyonun çoğunluğu yeşilden oluşani mavi- yeşil rek mozaiği ile oluşan renk kodlaması (çoğu esnek)
Skor 3	Saptanan lezyonda sntralde mavi oeriferde yeşil renk kodlaması (Merkezi sert, çevresi esnek)
Skor 4	Septanan lezyon tümünde mavi renk kodlaması (Çoğu sert)
Skor 5	Saptanan lezyonunun tümünde ve çevre dokuda mavi renk kodlaması (Tümüyle sert)

Shear wave elastografi(SWE) yönteminde ise dokuya akustik itici radyasyon kuvveti (Acoustic Radiation Force Impulse, ARFI) uygulanır ve buna bağlı 'shear wave' dalgaları meydana gelir. Bu dalgalar prob tarafından algılanır ve kantitatif değerlendirme yapılarak doku elastisitesi (kPa) ya da hız (m/sn) ile belirtilir (89).

Yapılan araştırmalara göre tanısal performans açısından kantitatif ve kalitatif elastografi yöntemleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Metastatik lenf nodu tutulumunda tüm elastisite değerleri benign lenf nodlarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yanlış negatif sonuçlar lenf nodunda nekroz olması, derin yerleşim ve dokunun shear wave dalga üretimindeki fiziksel faktörlere bağlı olarak görülebileceği belirtilmiştir (90). Bu sebeple kortikal kalınlık artışı benzeri gri skala ultrasonografi kriterleri ile kombine edildiğinde aksillar lenf nodu metastaz duyarlılığında artış görülmektedir (91,92).

3.9.6 Superb Microvascular Imaging (SMI)

SMI özellikle yavaş akımı göstermeye yarayan yeni bir Doppler tekniğidir. Mikrodamarları görüntüleme duyarlılığını, yüksek rezolusyon ve daha az hareket artefaktı ile arttırmıştır. Konvansiyonel Doppler incelemede elde edilen sinyallerde, doku hareketinden kaynaklı artefaktlar (clutter) da kodlanır. Artefaktın giderilmesi için tek-boyutlu duvar filtresi uygulanır ve bu durum yavaş akımlı komponentlerin kaybına sebep olur. SMI ise çok-boyutlu filtrasyon sayesinde yavaş kan akım sinyalleri ile hareket artefatlarını birbirinden ayırabilir ve sadece yavaş akım sinyallerini gösterir. SMI'nın yüksek ereve hızı ile mikrovasküler damarların yavaş akımlarının görüntülenmesi belirgin hale gelir (93,94).



Şekil 2. Superb microvascular imaging (SMI) görüntüleme prensipleri (95)

SMI görüntülemenin colour SMI (cSMI) ve monochrome SMI (mSMI) olmak üzere iki formu vardır. cSMI modunda gri skala ultrason ile birlikte renkli-kodlanmış Doppler bilgilerini eş zamanlı gösterir. mSMI ise arka plan sinyallerini substrakte ederek sadece vasküler yapıları gösterir. mSMI'da ekran ikiye bölünerek, ekranın sağ kesiminde gri skala ultrason görüntüsü izlenirken, sol tarafta ise mSMI görüntüleri bulunur. mSMI incelemede mikrovasküler yapılar, arka plan görüntüler silinerek iskelet yapısı şeklinde gösterilir.

Vaskülarite index (VI) SMI incelemede düşük akım sinyalini otomatik olarak hesaplayan bir parametredir. VI, kodlanan vaskülarite sinyallerini, kutu ROI ya da elle çizilen işaretleme ile yapılan serbest ROI Doppler içerisindeki alana bölerek hesaplanır ve bu sayede kantitatif bir ölçüm elde edilir. VI değeri 0 ile 100 arasında değişim gösterir (96).

Doppler görüntüleme ve SMI görüntülemeye, görüntü kalitesini etkileyen faktörleri bilmek önemlidir. Renk kazancı akım sinyalinin duyarlılığını arttırmak için yüksek tutulmalıdır. İncelenen alan (ROI) ise olabildiğince düşük tutulmalıdır. Çerçeve hızı ROI arttırıldıkça azalır. Flaş artefaktlar renk kazancı arttırıldığında ve ROI genişliği azaltıldığında ortaya çıkabilir, bu sebeple uygun aralığı bulmak gereklidir. ROI derinleştikçe pencere hızında azalma olur, bu sebeple rezolusyonu arttırmak için ROI olabildiğinde küçük ve yüzeyel tutulmalıdır (82).

Geçtiğimiz yıllarda SMI inceleme, meme lezyonları, tiroid nodülleri, karaciğer lezyonları karakterizasyonunda, servikal lenf nodları değerlendirilmesinde, testis torsiyonu gibi çeşitli hastalıkların incelenmesinde kullanılmaktadır (98-101).

Yapılan bir çalışmada parotis tümörü bulunan 62 hastada mikrovasküler görüntüleme ve power doppler incelemede izlenen vasküler patern (vasküler dağılım ve internal vaskülarite) farklılıkları araştırılmıştır. Tanısal performans, gri skala ultrason incelemeye power doppler eklendiğinde %72,9, mikrovasküler görüntüleme eklendiğinde ise %79 olarak bulunmuştur (102).

Yapılan çalışmalarda meme lezyonlar SMI inceleme ile değerlendirildiğinde, RDUS'a göre mikrovasküler akımı ve malign meme tümör vaskülarizasyonunu göstermede daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (93, 100, 103).

Amerikan Radyoloji Koleji (ACR), standart raporlama sistemi olan Meme Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (BI-RADS) sınıflandırması geliştirilmiştir ve 2013 yılında beşinci edisyon kılavuzu yayınlanmıştır. 5. edisyonda meme kitleleri değerlendirmesinde US bulgularıyla birlikte elastografi ve vaskülarite özelliklerinin de değerlendirilmesi önerilmektedir (104).

3.9.7 Toraks BT ve PET/BT

F-18 Florodeoksiglukoz PET/BT kanser hücrelerinde normal hücelere göre daha fazla olan glikolitik hızı gösteren moleküler inceleme yöntemidir (105). Aksiller metastatik lenf nodlarında çevre dokuya kıyasla daha fazla tutulum olur ve maksimum standardize tutulum değeri (SUVmax) değeri yüksekliği ile gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda, PET-BT'nin metastatik lenf nodlarını saptamadaki duyarlılık ve özgüllük değer aralığı %50-80 ve %90-100 olarak bildirilmiştir (106-109).

Kutluturk ve ark'ları PET-BT'nin aksiller metastatik lenf nodlarını saptanmadaki keskinliği büyük tümör boyutu ve yüksek SUVmax değerleri ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Küçük boyutu olan tümörlerde rutin olarak kullanılmamasını önermiştir (110).

FDG PET/BT ileri evre meme kanseri hastalarında, ekstra-aksiller lenf nod metastazını göstermede ek görüntüleme yöntemi olarak katkı sunabilir ve adjuvan radyoterapi yönetiminde kullanılabilir.

Farklı meme kanseri subtiplerinde, metastatik lenf nodlarında belirgin metabolik aktivite farklılığı saptanmıştır. Straver ve ark'larının yaptığı çalışmada ortalama SUVmax değeri ER pozitif, TN, HER-2 pozitif tümörlerde sırasıyla 6,6, 11,6 ve 6,6 saptanmıştır (111).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ataştırmalar Etik Kurulu tarafında 2022/75 protokol numarası ile onaylandı.

4.1 Çalışma Tasarımı

Bu çalışma Ocak 2020-Mart 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Meme Radyolojisi Ünitesine başvuran, histopatolojik tanı/cerrahi öncesi aksiller US ve SMI ile incelenen hastaların görüntüleme bulguları, klinik kayıtları, patoloji sonuçları ve ameliyat raporları PACS (Picture Archiving and Communication Systems) ve hastane sisteminden elde edildi ve değerlendirildi. İncelenen lenf nodları klinik ve histopatolojik duruma göre 4 ay gruba ayırdı. Malign olarak tanımlanan grupta, meme kanseri ve aksiller lenf nodu metastazı bulunan ve histopatolojik olarak verifiye edilmiş hastalar dahil edildi. Histopatolojik tanı öncesi tedavi görmüş hastalar, US ve SMI inceleme öncesi histopatolojik tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Benign olarak tanımlanan diğer grupta, tarama amacıyla kliniğimize başvurmuş, herhangi bir şikayeti olmayan hastalarda, ovoid şekilli, yağlı hilusu seçilen ve 3 mm altında kortekse sahip 31 lenf nodu çalışmaya dahil edildi.

Granulomatöz mastit lenf nodları grubunda, kliniğimizde meme lezyonlarına yönelik histopatolojik verifikasyonu yapılmış ve patoloji sonucunda GM tanısı konmuş, eş zamanlı aksiller lenfadenopatisi olan hasta grubu dahil edildi. Bu grupta incelenen 49 lenf nodunun 29'unda (%59,18), meme lezyonu ile eş zamanlı olarak lenf nodu İİAB ile histopatolojik verifikasyon olarak verifiyeydi. Patoloji sonucu özellik göstermeyen lenfoid hücreler olarak sonuçlanmıştır.

Aşıya bağlı lenf nodlarında, 30 gün içerisinde aynı koldan aşı anamnezi olan ve tek taraflı aksiller lenfadenopatisi olan 21 hastada 22 lenf nodu incelendi. Meme kanseri tedavisi sonrası kliniğimizde takiplerinde 10 hastada aksiller lenfadenopati fark edildi. 8-10 haftalık takipte 10 hastanın 8'inde lenf nodu kortikal kalınlığında değişiklik izlenmemesi nedeniyle

İİAB verifikasyonu yapılmıştı ve reaktif lenfoid proses olarak sonuçlandı. Histopatolojik tanısı olmayan diğer hastalarda sonografik kontrolde lenf nodlarında stabil görünüm ya da kortikal incelme tespit edilmesi üzerinde aşırıya sekonder olarak kabul edildi.

4 subgrupta toplamda 155 hastada 170 lenf noduna yönelik yapılan ölçümler istatistiki olarak analiz edildi.

4.2 Gri Skala US ve SMI İncelemesi

Gri skala US ve SMI incelemeleri 16 yıllık deneyime sahip meme radyoloğu (R.Y) ve 5 yıllık deneyimine sahip radyolog (E.H.K.) tarafından değerlendirildi. Gri skala US ve SMI incelemesi Aplio i800 (Canon Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan) cihazında 5-18 mHz yüksek frekanslı lineer prob ile yapıldı. Aksiller lenf nodları, hastalar supin pozisyonda kollar baş altında olacak şekilde konumlandırılarak görüntülendi. Lenf nodlarının sayısı, uzun aks çapı, kısa uzun aks oranı, kortikal kalınlığı değerlendirildi.

Gri skala US de tespit edilen lenf nodlarının SMI inceleme ile vaskülarite özelliklerine bakıldı. Prob lenf nodunun üzerinde iken dik tutularak, mümkün olduğunca mikrovasküler yapıları komprese etmeden hareketsiz tutularak şekilde inceleme yapıldı. SMI incelemede hız aralığı 0,7- 0.9 cm/sn, çerçeve yenileme hızı ise 13-48 frames per second , dinamik aralık 21-65 dB olarak ayarlandı.

SMI inceleme esnasında en yüksek doppler sinyali alınan bölgede, elle lenf nodu çevresi çizilerek serbest ROI yöntemi ile işaretleme yapıldı. Kodlanan vaskülarite ile ROI içerisinde kalan alan bölünerek cihaz tarafından otomatik olarak VI hesaplandı.

4.3 Araştırma Verilerin Düzenlenmesi ve İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-

Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher-Freeman-Halton test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Parametreler için kestirim değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



5. BULGULAR

Çalışma Ocak 2020- Mart 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Meme Görüntüleme Birimi'nde, yaşları 21 ile 92 arasında değişen, ortalama 46,43±13,97 yaşlı olan toplam 170 olguyla yapılmıştır.

Tablo 5: Lenf Nodu Gruplarına Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Gruplar				p
		Granulomatöz Mastit(G.M.)	Malign	Aşı	Benign	
Yaş	Ort±Ss	38,55±7,47	52,16±13,95	44,18±14,89	48,00±15,55	^a0,001**
	Medyan (Min-Maks)	38 (27-66)	48 (28-92)	47 (21-70)	47 (25-73)	
Lenf Nodu Sayısı	Ort±Ss	3,31±1,90	3,88±2,47	2,55±1,68	-	^a0,056
	Medyan (Min-Maks)	3 (1-10)	3,5 (1-10)	2,5 (1-7)	-	
Lenf Nodu En Uzun Çapı (mm)	Ort±Ss	18,54±5,74	18,11±8,19	14,08±4,72	15,10±5,66	^a0,014*
	Medyan (Min-Maks)	18 (7,1-32,3)	16,5 (7-47)	13,6 (6,3-24)	15,5 (6-26)	
Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı	Ort±Ss	0,51±0,17	0,68±0,64	0,53±0,12	0,47±0,17	^a0,001**
	Medyan (Min-Maks)	0,48 (0,14-0,89)	0,61 (0,28-5,7)	0,53 (0,32-0,74)	0,46 (0,24-0,9)	
Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı (mm)	Ort±Ss	5,57±2,11	7,72±3,80	4,13±1,11	1,89±0,64	^a0,001**
	Medyan (Min-Maks)	4,9 (3,1-13)	6,85 (2,8-19)	4,15 (2,50-5,8)	1,9 (1-3)	
Vaskülarite İndeksi (VD)(%)	Ort±Ss	8,93±3,89	5,51±3,98	6,80±3,84	2,56±0,96	^a0,001**
	Medyan (Min-Maks)	8,2 (2,7-19,9)	4,65 (0,5-25,5)	5,75 (1,4-13,9)	2,5 (0,6-4,1)	
Lenf Nodu Şekli	Sferik	4 (8,2)	20 (29,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	^b0,001**
	Ovoid	45 (91,8)	46 (67,6)	22 (100,0)	31 (100,0)	
	Spiküle	0 (0,0)	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Lenf Nodu Hilusu	Yok	2 (4,1)	24 (35,3)	3 (13,6)	0 (0,0)	^c0,001**
	Var	47 (95,9)	44 (64,7)	19 (86,4)	31 (100,0)	
Gözlemci	I.Gözlemci	13 (26,5)	25 (36,8)	7 (31,8)	9 (31,0)	^c0,708
	II.Gözlemci	36 (73,5)	43 (63,2)	15 (68,2)	20 (69,0)	

^aKruskal Wallis Test

^bFisher Freeman Halton Test

^cPearson Chi-Square Test

*p<0,05

**p<0,01

Tablo 1a: Post-Hoc Değerlendirmeler

	Gruplar	p
Yaş	G.M. - Malign	^a0,001**
	G.M. - Benign	^a0,015*
Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı	Malign - G.M.	^a0,016*
	Malign - Benign	^a0,001**
Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı	Benign - G.M.	^a0,001**
	Benign - Malign	^a0,001**
	Benign - Aşı	^a0,002**
	Aşı - Malign	^a0,001**
Vaskülarite İndeksi	Benign - G.M.	^a0,001**
	Benign - Malign	^a0,001**
	Benign - Aşı	^a0,001**

	Malign - G.M.	0,001**
<i>Dunn-Bonferroni Test</i>	<i>*p<0,05</i>	<i>**p<0,01</i>

Gruplara göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; enflamatuar grubu olguların yaşları, malign grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,05$).

Gruplara göre olguların lenf nodu sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Gruplara göre olguların lenf nodu kısa/uzun çap oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; malign grubu olguların kısa/uzun çap oranı, G.M. ve benign grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,016$; $p=0,001$; $p<0,05$).

Gruplara göre olguların lenf nodu kortikal kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; benign lenf nodu grubu olguların kortikal kalınlıkları, G.M., malign ve aşya bağlı lenf nodu grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,002$; $p<0,01$). Aynı şekilde aşı grubu olguların kortikal kalınlıkları, malign grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Gruplara göre olguların vaskülarite indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; benign lenf nodu grubu olguların vaskülarite indeksleri, G.M., malign ve aşya bağlı lenf nodu grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Aynı şekilde G.M. lenf nodu grubu olguların vaskülarite indeksi, malign lenf nodu grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Gruplara göre olguların lenf nodu şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Malign lenf nodu grubu olguların lenf nodu şeklinin sferik

olma oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, ovoid olması oranı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Gruplara göre olgularda lenf nodu hilusu görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Malign lenf nodu grubu olgularda lenf nodu hilusu görülme oranı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Gruplara göre gözlemcilerin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 6: Benign ve Malign Lenf Nodu Grubuna Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Grup		<i>p</i>
		Benign (n=31)	Malign (n=68)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	48,00±15,55	52,16±13,95	^d 0,179
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	47 (25-73)	48 (28-92)	
Lenf Nodu En Uzun Çapı (mm)	<i>Ort±Ss</i>	15,10±5,66	18,11±8,19	^d 0,148
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	15,5 (6-26)	16,5 (7-47)	
Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı	<i>Ort±Ss</i>	0,47±0,17	0,68±0,64	^d 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,46 (0,24-0,94)	0,6 (0,3-5,7)	
Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı (mm)	<i>Ort±Ss</i>	1,89±0,64	7,72±3,8	^d 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,9 (1-3)	6,9 (2,8-19)	
Vaskülarite İndeksi (VI)(%)	<i>Ort±Ss</i>	2,55±0,96	5,51±3,98	^d 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	2,5 (0,6-4,1)	4,7 (0,5-25,5)	
Lenf Nodu Şekli	Sferik	0 (0,0)	20 (29,4)	^b 0,001**
	Ovoid	31 (100,0)	46 (67,6)	
	Spiküle	0 (0,0)	2 (2,9)	
Lenf Nodu Hilusu	Yok	0 (0,0)	24 (35,3)	^c 0,001**
	Var	31 (100,0)	44 (64,7)	

^bFisher Freeman Halton Test

* $p<0,05$

** $p<0,01$

^cPearson Chi-Square Test

^dMann Whitney U Test

Gruplara göre olguların yaş ve lenf nodu en uzun çapları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Malign grubu olguların lenf nodu kısa/uzun çap oranları ve lenf nodu kortikal kalınlıkları, benign grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Malign grubu olguların vaskülarite indeksi, benign grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Gruplara göre olguların lenf nodu şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Malign grubu olgularda lenf nodu şeklinin sferik olması oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, ovoid olması anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

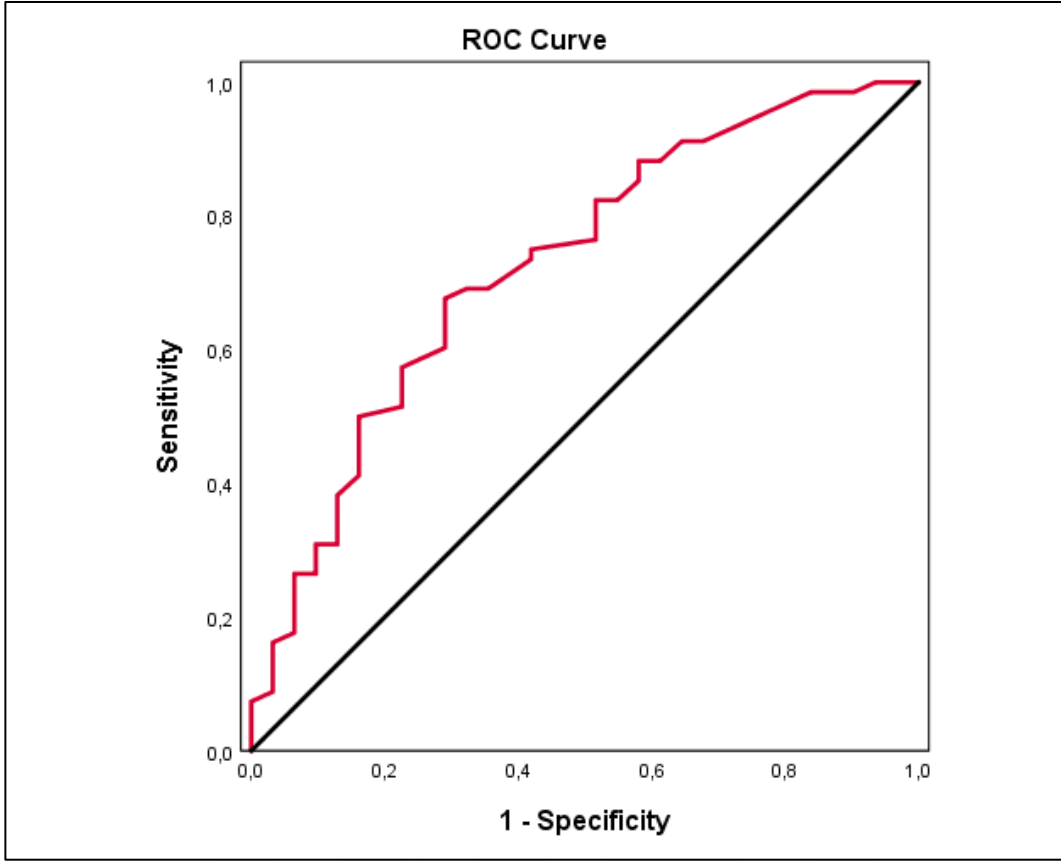
Malign grubu olgularda lenf nodu hilusu görülme oranı, benign grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 7: Malign ve Benign Lenf Nodu Grubunda Lenf Nodu Kısa Uzun Çap Oranı, Kortikal Kalınlık ve Vaskülarite İndeksi İçin ROC Curve Sonuçları

	ROC Curve				<i>P</i>
	Cut off	Area	Std. Error	95% Confidence Interval	
Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı	$\geq 0,51$	0,727	0,055	0,619-0,835	0,001**
Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı(mm)	$\geq 3,4$	0,997	0,003	0,991-1,000	0,001**
Vaskülarite İndeksi(%)	$\geq 4,2$	0,798	0,043	0,714-0,882	0,001**

** $p<0,01$

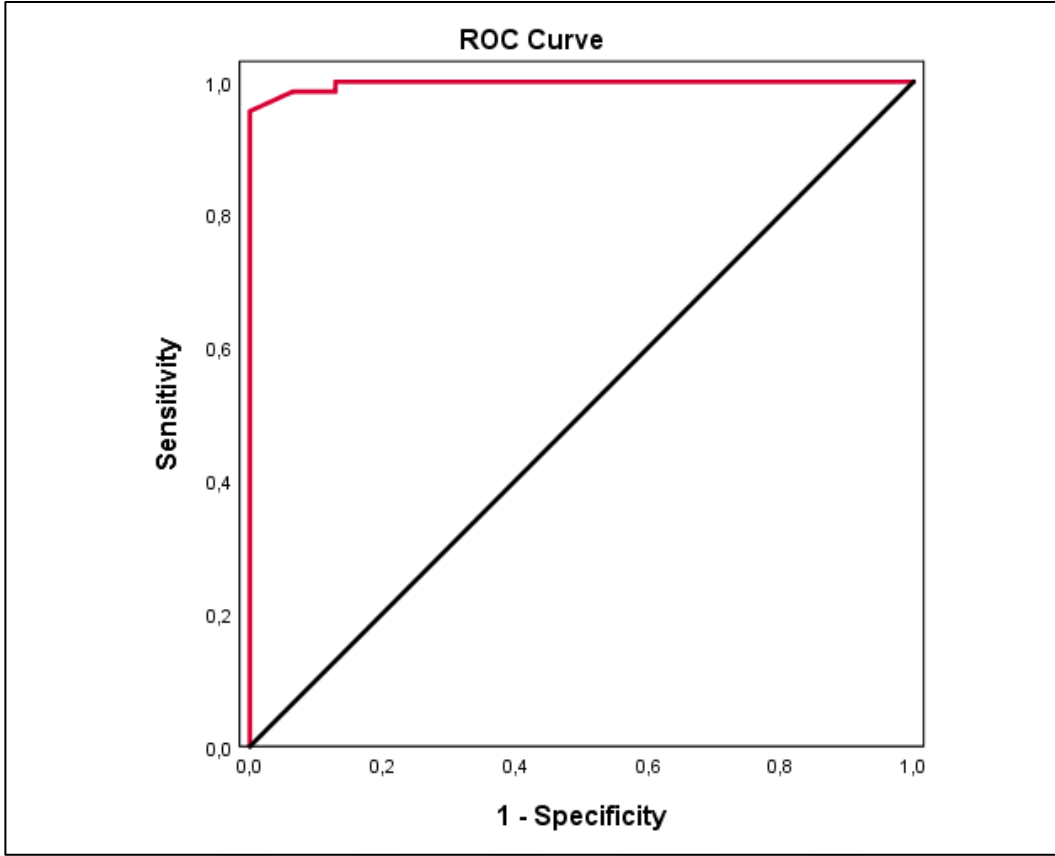
Lenf nodlarında malign/benign ayırımındaki geçerliliğin incelenmesi için ROC eğrisi kullanıldı. Analiz sonucunda lenf nodu kısa/uzun çap oranları için kesme değeri 0,51 ve üstü olarak saptandı. Lenf nodu kısa/uzun çap oranınının 0,51 kesme değeri için; elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %72,7 standart hatası %5,5 olarak elde edildi.



Şekil 3: Lenf Nodu Kısa/Uzun Aks oranına İlişkin ROC Eğrisi

Lenf nodunun malign olma durumu ile lenf nodu kısa/uzun çap oranının 0,51 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Lenf nodu kısa/uzun çap oranı 0,51 ve üzerinde olan olgularda malign olma riski 5,111 kat fazladır diyebiliriz. LN kısa/uzun çap oranı için ODDS oranı 5,111 (%95 CI: 2,022-12,917)'dir.

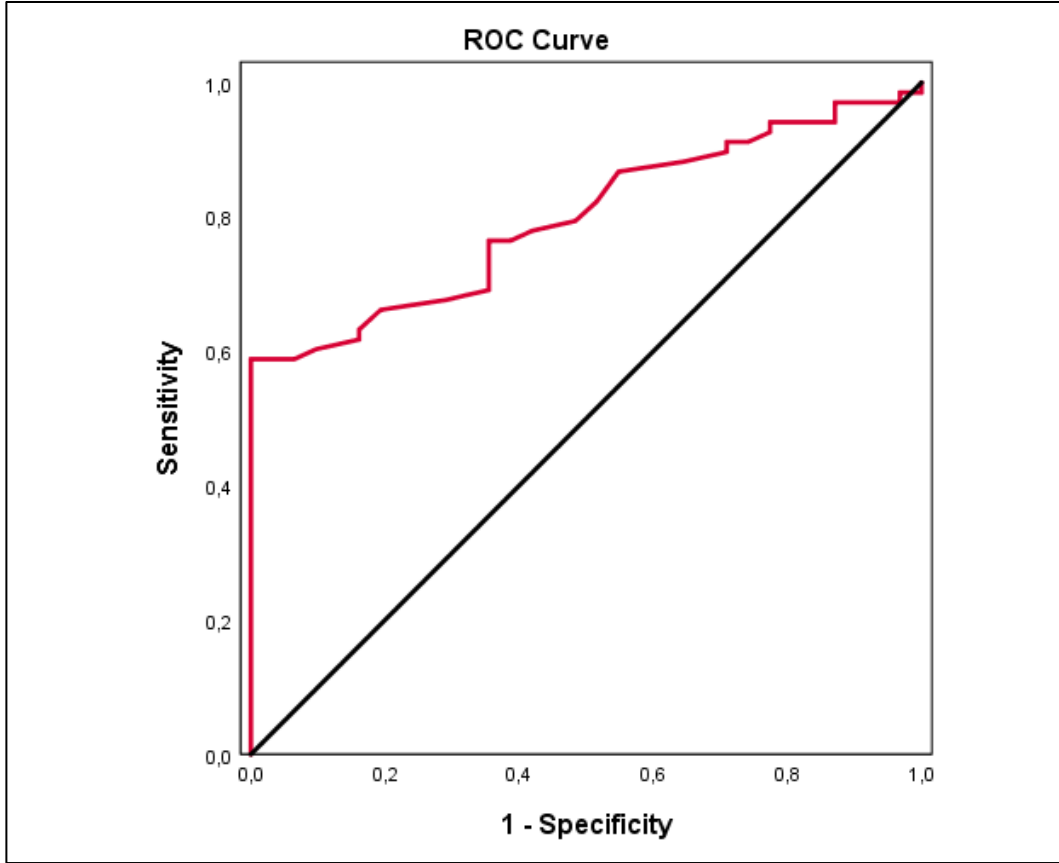
Malign benign lenf nodu ayırımında lenf nodu kortikal kalınlık için kesme değeri 3,4 mm ve üstü olarak saptanmıştır. Lenf nodu kortikal kalınlığının 3,4 mm kesme değeri için; elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %99,7 standart hatası %0,3 olarak saptandı.



Şekil 4: Lenf Nodu Kortikal Kalınlığına İlişkin ROC Eğrisi

Lenf nodunun malign görülme durumu ile lenf nodu kortikal kalınlığının 3,4 mm kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Lenf nodu kortikal kalınlığı 3,4 mm ve üzerinde olan olgularda malign olma riski 22,667 kat fazladır diyebiliriz. Lenf nodu kortikal kalınlığı için ODDS oranı 22,667 (%95 CI: 7,497-68,528)'dir.

Malign benign lenf nodu ayırımında vaskülarite indeksi için kesme değeri %4,2 ve üstü olarak saptandı. Vaskülarite indeksinin %4,2 kesme değeri için; elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %79,8 standart hatası %4,3 olarak bulundu.



Şekil 5: Lenf Nodu Vaskülarite İndeksine İlişkin ROC Eğrisi

Lenf nodunun malign olma durumu ile vaskülarite indeksinin %4,2 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Vaskülarite indeksi %4,2 ve üzerinde olan olgularda malign olma riski 2,429 kat fazladır diyebiliriz. Vaskülarite indeksi için ODDS oranı 2,429 (%95 CI: 1,828-3,226)'dur.

Tablo 8: Malign ve Benign Lenf Nodlarında Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı, Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı ve Vaskülarite İndeksi için Tanı Tarama Testleri

	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı	67,65	70,97	83,60	50,0

Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı(mm)	95,59	100,0	100,0	91,20
Vaskülarite İndeksi(%)	58,82	100,0	100,0	52,5
Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı & Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı(mm)	95,59	70,97	87,84	88,0
Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı & Vaskülarite İndeksi(%)	86,76	70,97	86,76	70,97
Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı(mm)& Vaskülarite İndeksi(%)	100,0	100,0	100,0	100,0
Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı & Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı(mm)& Vaskülarite İndeksi(%)	100,0	70,97	88,31	100,0

Lenf nodu malign benign ayırımında, lenf nodu kısa/uzun çap oranının 0,51 kesme değeri için; duyarlılık %67,65 olarak, özgüllük %70,97 olarak, pozitif kestirim değeri %83,60 ve negatif kestirim değeri %50 olarak saptanmıştır.

Lenf nodu malign benign ayırımında, lenf nodu kortikal kalınlığının 3,4 mm kesme değeri için; duyarlılık %95,59 olarak, özgüllük %100 olarak, pozitif kestirim değeri %100 ve negatif kestirim değeri %91,2 olarak saptanmıştır.

Lenf nodu malign benign ayırımında, vaskülarite indeksinin 4,2 kesme değeri için; duyarlılık %58,82 olarak, özgüllük %100 olarak, pozitif kestirim değeri %100 ve negatif kestirim değeri %52,5 olarak saptanmıştır.

Lenf nodu malign benign ayırımında, lenf nodu kısa/uzun çap oranı ve kortikal kalınlık için duyarlılık %95,59 olarak, özgüllük %70,97 olarak, pozitif kestirim değeri %87,84 ve negatif kestirim değeri %88 olarak saptanmıştır.

Lenf nodu kısa/uzun çap oranları ve vasküler indeks için duyarlılık %86,76 olarak, özgüllük %70,97 olarak, pozitif kestirim değeri %86,76 ve negatif kestirim değeri %70,97 olarak saptanmıştır.

Lenf nodu kortikal kalınlık ve vasküler indeks için duyarlılık %100 olarak, özgüllük %100 olarak, pozitif kestirim değeri %100 ve negatif kestirim değeri %100 olarak saptanmıştır.

Lenf nodu kısa/uzun çap oranları ve lenf nodu kortikal kalınlık ve vasküler indeks için duyarlılık %100 olarak, özgüllük %70,97 olarak, pozitif kestirim değeri %88,31 ve negatif kestirim değeri %100 olarak saptanmıştır.

Tablo 9: G.M. ve Malign Lenf Nodu Grubunda Tanımlayıcı Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Grup		p
		G.M. (n=49)	Malign (n=68)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	38,55±7,42	52,16±13,95	^d 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	38 (27-66)	48 (28-92)	
Lenf Nodu Sayısı	<i>Ort±Ss</i>	3,31±1,90	3,88±2,47	^d 0,318
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	3 (1-10)	3,5 (1-10)	
Lenf Nodu En Uzun Çapı (mm)	<i>Ort±Ss</i>	18,54±5,74	18,11±8,19	^d 0,309
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	18 (7,1-32,3)	16,5 (7-47)	
Lenf Nodu Kısa/Uzun Çap Oranı	<i>Ort±Ss</i>	0,51±0,17	0,68±0,64	^d 0,003**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,48 (0,14-0,89)	0,61 (0,28-5,7)	
Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı (mm)	<i>Ort±Ss</i>	5,57±2,11	7,72±3,80	^d 0,002**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	4,9 (3,1-13)	6,85 (2,8-19)	
Vaskülarite İndeksi (VI)(%)	<i>Ort±Ss</i>	8,93±3,89	5,51±3,98	^d 0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8,2 (2,7-19,9)	4,65 (0,5-25,5)	
Lenf Nodu Şekli	Sferik	4 (8,2)	20 (29,4)	^b 0,005**
	Ovoid	45 (91,8)	46 (67,6)	
	Spiküle	0 (0,0)	2 (2,9)	
Lenf Nodu Hilusu	Yok	2 (4,1)	24 (35,3)	^c 0,001**
	Var	47 (95,9)	44 (64,7)	

^bFisher Freeman Halton Test
*p<0,05 **p<0,01

^cPearson Chi-Square Test

^dMann Whitney U Test

Malign lenf nodu grubu olguların yaşları, G.M. lenf nodu grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Gruplara göre olguların lenf nodu sayısı ve lenf nodu en uzun çapları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Malign lenf nodu grubu olguların lenf nodu kısa/uzun çap oranları ve lenf nodu kortikal kalınlıkları, G.M. grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,003; p=0,002; p<0,01).

G.M. grupta olguların vaskülarite indeksi, malign grup olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Gruplara göre olguların lenf nodu şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,01$). Malign grupta lenf nodu şeklinin sferik olması oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, ovoid olması anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

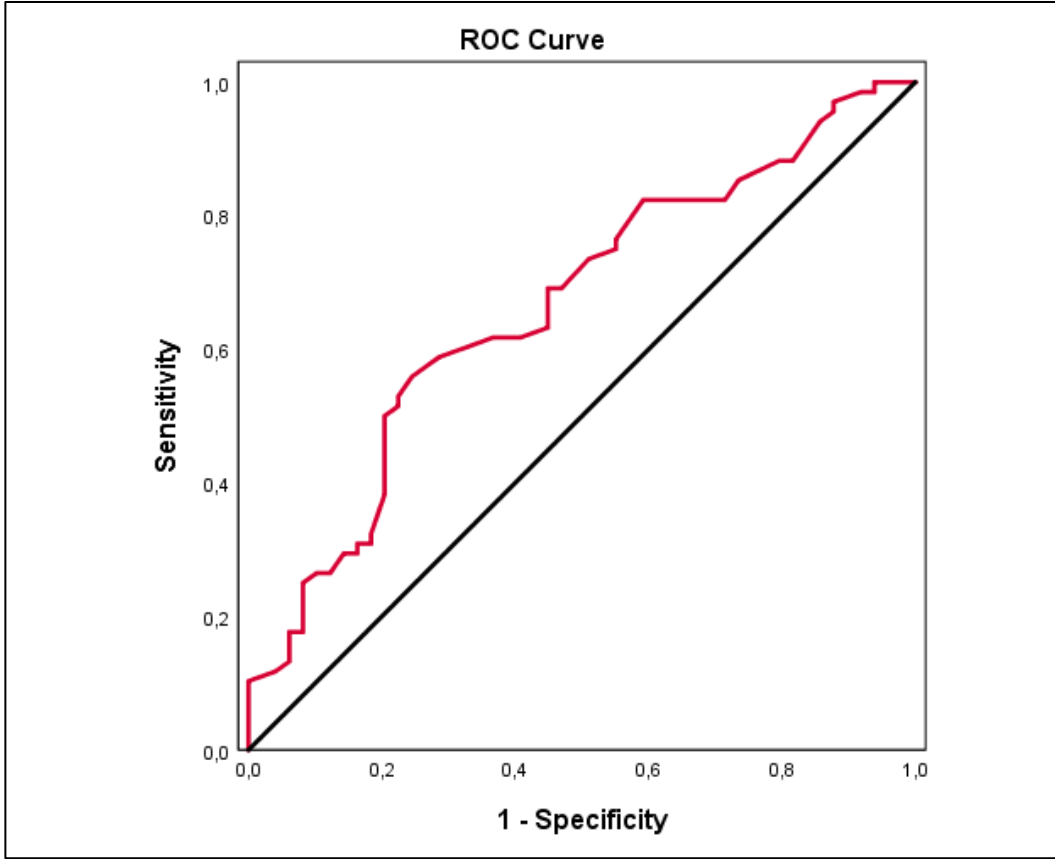
Malign grupta olgularda lenf nodu hilusu görülme oranı, G.M. grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 10: Malign ve G.M. Lenf Nodu Grubunda Lenf Nodu Kısa Uzun Çap Oranı, Kortikal Kalınlık ve Vaskülarite İndeksi İçin ROC Curve Sonuçları

	ROC Curve				<i>P</i>
	Cut off	Area	Std. Error	95% Confidence Interval	
Lenf Nodu Kısa Uzun Çap Oranı	$\geq 0,58$	0,664	0,051	0,565-0,763	0,003**
Lenf Nodu Kortikal Kalınlığı (mm)	$\geq 6,3$	0,666	0,050	0,568-0,763	0,002**
Vaskülarite İndeksi(%)	$\leq 5,2$	0,792	0,042	0,710-0,874	0,001**

** $p<0,01$

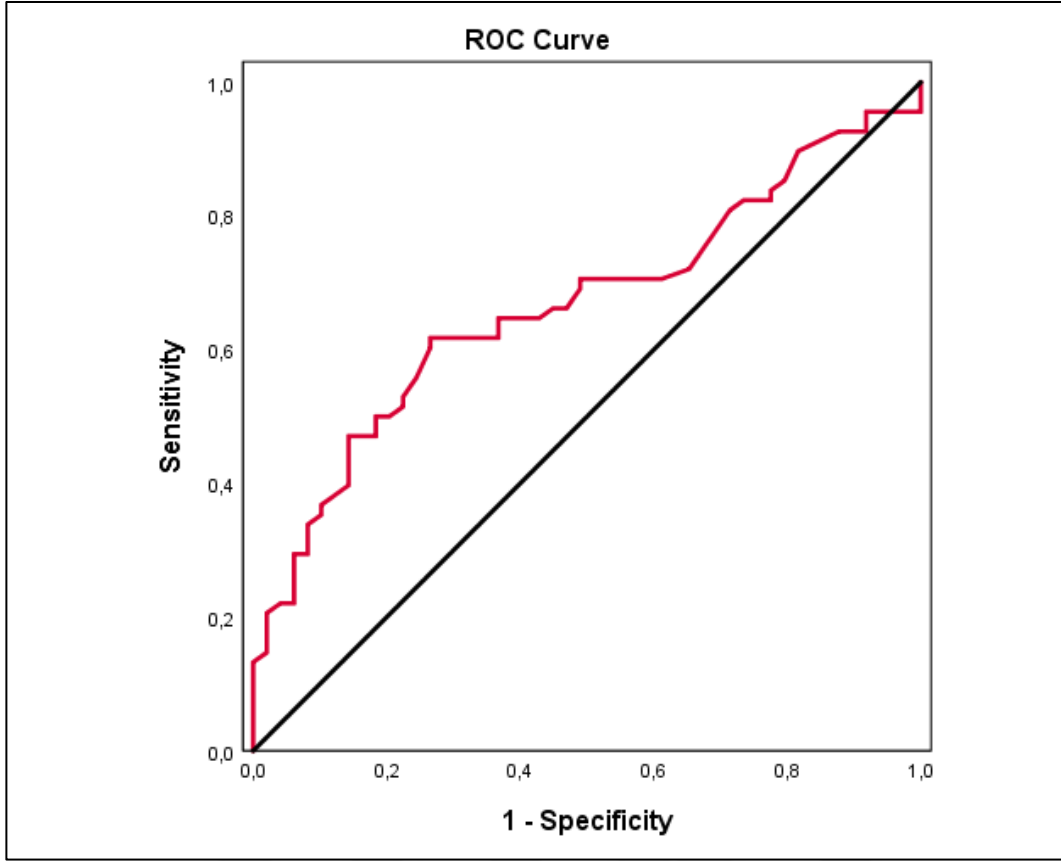
G.M./malign lenf nodu ayırımında lenf nodu kısa/uzun çap oranları için kesme değeri 0,58 ve üstü olarak saptanmıştır. Lenf nodu kısa/uzun çap oranının 0,58 kesme değeri için; elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %66,4 standart hatası %5,1 olarak saptanmıştır.



Şekil 6: G.M. -Malign Lenf Nodlarında Kısa/Uzun Çap Oranına İlişkin ROC Eğrisi

Lenf nodunun malign olma durumu ile lenf nodu kısa/uzun çap oranının 0,58 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Lenf nodu kısa/uzun çap oranı 0,58 ve üzerinde olan olgularda malign olma riski 3,906 kat fazladır diyebiliriz. Lenf nodu kısa/uzun çap oranı için ODDS oranı 3,906 (%95 CI: 1,741-8,763)'dir. Lenf nodu kısa/uzun çap oranının 0,58 kesme değeri için; duyarlılık %55,88 olarak, özgüllük %75,51 olarak, pozitif kestirim değeri %76 ve negatif kestirim değeri %55,2 olarak saptanmıştır.

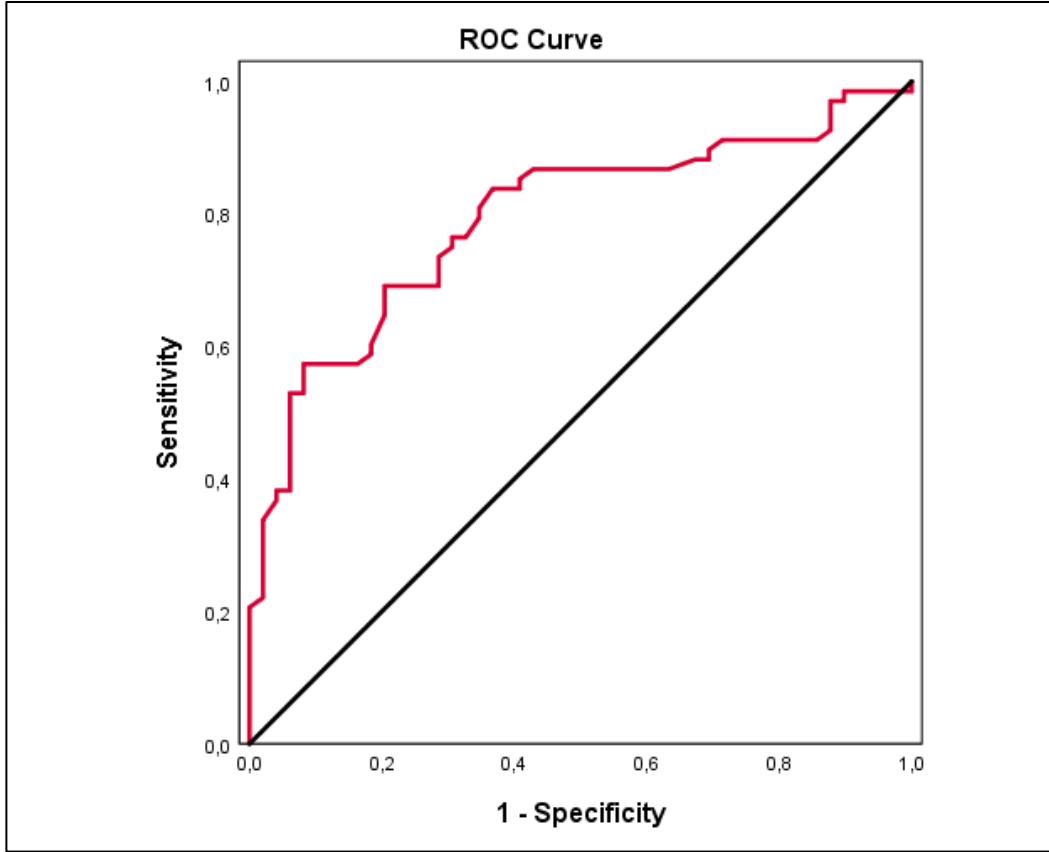
G.M./malign lenf nodu ayırımında lenf nodu kortikal kalınlığı için kesme değeri 6,3 mm ve üstü olarak saptanmıştır. Lenf nodu kortikal kalınlığının 6,3 mm kesme değeri için; elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %66,6 standart hatası %5 olarak saptanmıştır.



Şekil 7: G.M. -Malign Lenf Nodlarında Kortikal Kalınlığına İlişkin ROC Eğrisi

Lenf nodunun malign olma durumu ile lenf nodu kortikal kalınlığının 6,3 mm kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Lenf kortikal kalınlığı 6,3 mm ve üzerinde olan olguların malign olma riski 4,473 kat fazladır diyebiliriz. Lenf nodu kortikal kalınlığı için ODDS oranı 4,473 (%95 CI: 2,008-9,964)'tür. 6,3 mm kesme değeri için; duyarlılık %61,76 olarak, özgüllük %73,47 olarak, pozitif kestirim değeri %76,40 ve negatif kestirim değeri %58,10 olarak saptanmıştır.

G.M. /malign lenf nodu ayırımında vaskülarite indeksi için kesme değeri %5,2 ve altı olarak saptanmıştır. Vaskülarite indeksinin %5,2 kesme değeri için; elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %79,2 standart hatası %4,2 olarak saptanmıştır.



Şekil 8: Enflamatuvar -Malign Lenf Nodlarında Vaskülarite İndeksine İlişkin ROC Eğrisi

Lenf nodunun malign olma durumu ile vaskülarite indeksinin 5,2 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Vaskülarite indeksi 5,2 ve altında olan olgularda malign olma riski 15,129 kat fazladır diyebiliriz. Vaskülarite indeksi için ODDS oranı 15,129 (%95 CI: 4,888-46,831)'dur. %5,2 kesme değeri için; duyarlılık %57,35 olarak, özgüllük %91,84 olarak, pozitif kestirim değeri %90,70 ve negatif kestirim değeri %60,80 olarak saptanmıştır.

Tablo 11: Malign Grupta Vaskülarite İndeksi ile Yaş, Lenf Nodu Sayısı, En Uzun Çapı, Kısa/Uzun Çap Oranı, Kortikal Kalınlığı ve Ki-67 Ölçümleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

	Vaskülarite İndeksi	
	r	p
Yaş	-0,102	0,408
Lenf nodu sayısı	-0,094	0,445
Lenf nodu en uzun çapı	-0,199	0,104
Lenf nodu kısa/uzun çap oranı	0,095	0,442
Lenf nodu kortikal kalınlığı	-0,187	0,127
Ki-67	0,019	0,881

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı

Çalışmaya katılan olguların vaskülarite indeksi ile yaş, lenf nodu sayısı, lenf nodu en uzun çapı, lenf nodu kısa/uzun çap oranı, lenf nodu kortikal kalınlığı ve Ki-67 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12: Malign Grupta Vaskülarite İndeksine İlişkin Karşılaştırmalar

		Vaskülarite İndeksi		p
		Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)	
Lenf Nodu Şekli	Sferik (n=20)	5,07±2,53	5,3 (0,5-12,3)	^a0,967
	Ovoid (n=46)	5,88±4,45	4,65 (1,5-25,5)	
	•Spiküle (n=2)	1,35±0,64	1,35 (0,9-1,8)	
Lenf Nodu Hilusu	Yok (n=24)	4,87±3,15	4,05 (0,5-13,2)	^a0,426
	Var (n=44)	5,86±4,36	5 (1,5-25,5)	
Grade	Evre I (n=4)	7,08±4,56	5,7 (3,4-13,5)	^a0,218
	Evre II (n=29)	5,55±3,09	5,6 (0,5-13,2)	
	Evre III (n=28)	5,09±4,85	3,7 (0,9-25,5)	
Meme kanseri moleküler alt tipi	Luminal a (n=25)	4,86±2,75	4,8 (0,5-13,5)	^a0,733
	Luminal/b-her2 negatif (n=16)	5,94±3,37	5,8 (0,9-13,2)	
	Luminal b/her2 pozitif (n=9)	5,31±4,22	3,2 (1,5-14,2)	
	•Her 2 zengin (n=3)	3,97±0,76	4,3 (3,1-4,5)	
	Triple negatif (n=13)	6,02±6,28	3,9 (2-25,5)	
	Luminal a (n=25)	4,86±2,75	4,80 (0,5-13,5)	^a0,770
	Luminal/b (n=25)	5,71±3,62	5,8 (0,9-14,2)	
	•Her 2 zengin (n=3)	3,97±0,76	4,3 (3,1-4,5)	
	Triple negatif (n=13)	6,02±6,28	3,9 (2-25,5)	
	Luminal a (n=25)	4,86±2,75	4,8 (0,5-13,5)	^a0,661
	Luminal/b-her2 negatif (n=16)	5,94±3,37	5,8 (0,9-13,2)	
	Her 2 zengin pozitif (n=12)	4,98±3,66	3,75 (1,5-14,2)	
	Triple negatif (n=13)	6,02±6,28	3,9 (2-25,5)	

•Kişi sayısı yetersiz olduğundan karşılaştırmaya dahil edilmemiştir.

^aKruskal Wallis Test

^aMann Whitney U Test

Lenf nodu şekline göre olguların vaskülarite indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lenf nodu hilusu görülme durumuna göre olguların vaskülarite indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

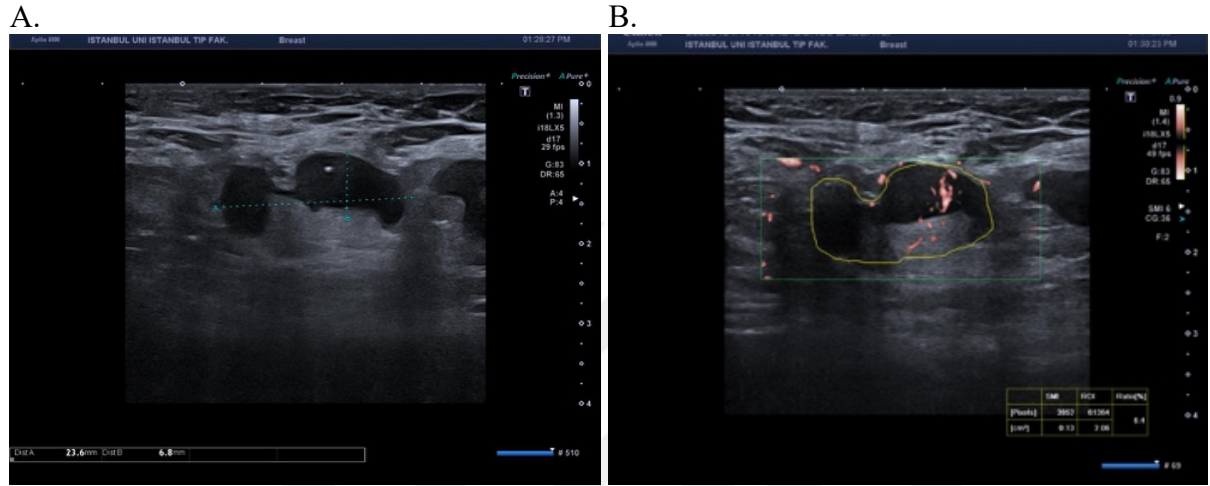
Gradelere göre olguların vaskülarite indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Meme kanseri moleküler alt tiplerine göre vaskülarite indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

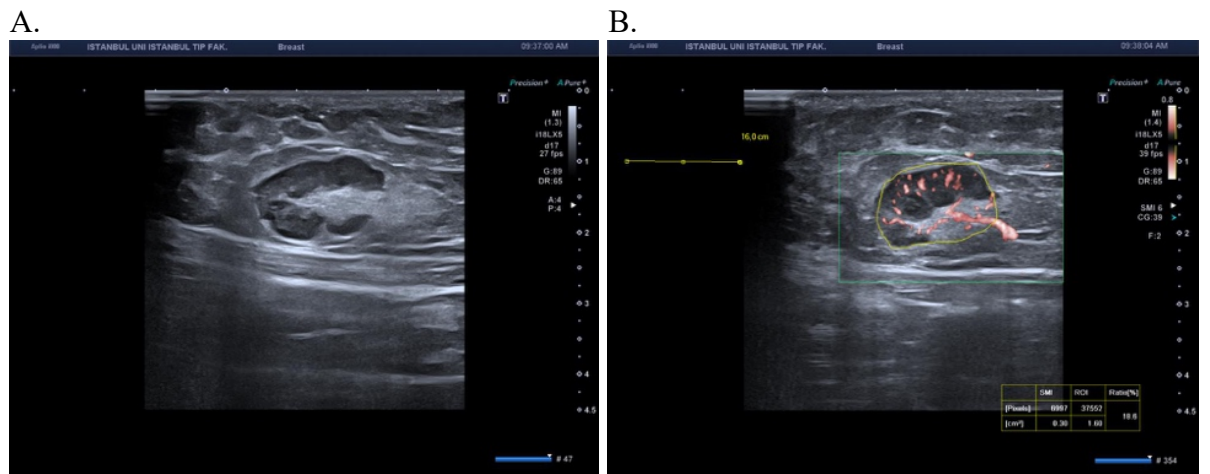


5.1 Olgu Örnekleri

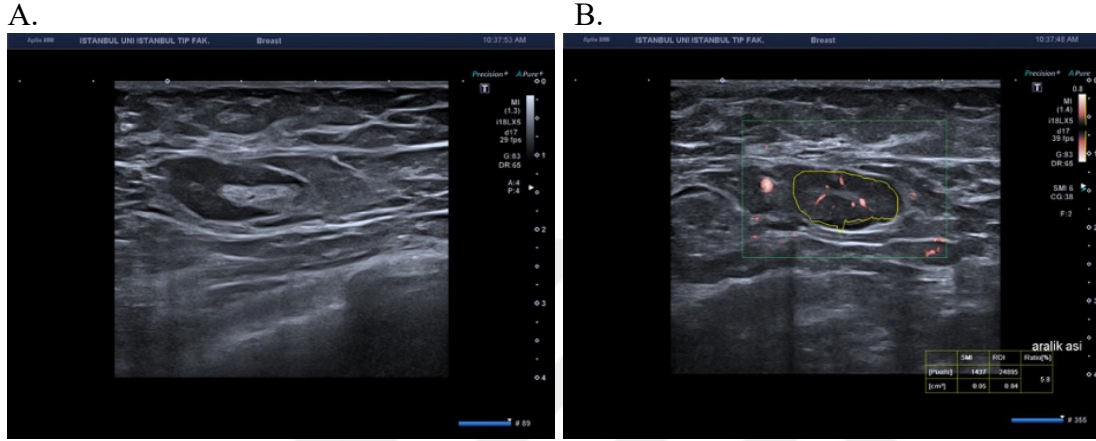
Şekil 9: Her-2 pozitif meme kanseri tanılı 29 yaş kadın hastada sağ aksiller bölgeye yönelik yapılan Gri Skala US incelemede (A, B)aksiller bölgede 23x11 mm boyutlarında, hipoekoik asimetrik kalın korteksli (6.8mm), yağlı hilusu seçilebilen metastatik lenf nodu izlenmektedir. (B)SMI incelemede ROI kutusunun içinde VI oranı %6,4 olarak hesaplanmıştır.



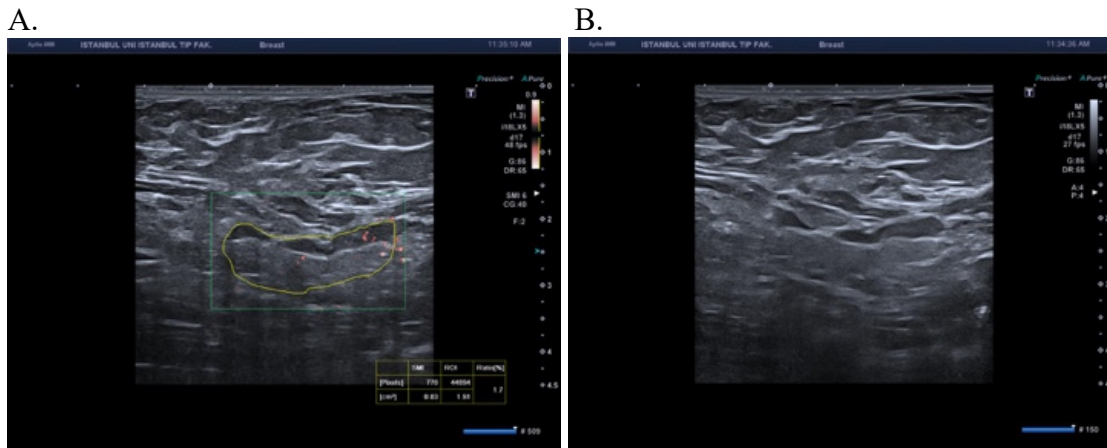
Şekil 10: Sağ memede ele gelen sertlikle gelen 43 yaş kadın hasta. US İncelemede birbirleriyle birleşen tubuler hipoekoik alanlar saptandı, histopatolojik verifikasyon sonucu granulomatöz mastitle uyumluydu. Aynı taraf aksiller bölgede gri Skala US incelemede (A) diffüz simetrik kalın korteksli, ekojen hilusu seçilen ovoid lenf nodu izlenmektedir. (B) SMI incelemede lenf nodunun VI oranı %18,6 olarak gelmiştir.



Şekil 11: Meme kanseri nedeniyle sol meme koruyucu cerrahisi yapılan 49 yaş kadın hasta. 2 hafta öncesinde sol koldan aşı anamnezi mevcut. Kontrol nedeniyle yapılan US incelemede sol aksiller bölgede (A) 18x8.1 mm boyutunda asimetric kalın korteksli lenf nodu izlenmektedir (B). SMI incelemede VI oranı %5.8 olarak hesaplanmıştır. 6 hafta sonrasında lenf nodu boyutunda ve korteks kalınlığında değişiklik olmaması üzerine yapılan İİAB'de reaktif lenfoid hücreler tespit edilmiştir.



Şekil 12: 25 yaş kadın hastada sağ aksillar bölgeye yönelik yapılan gri Skala US incelemede (A) ince korteksli ovoid lenf nodu mevcuttur (B). Lenf noduna yönelik yapılan SMI incelemede VI değeri %1,7 olarak gösterilmektedir.



6. TARTIŞMA

Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve benign malign ayırımında US, RDUS, mamografi, MRG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Ancak bazı durumlarda tanı koymada yetersiz kalabilir ve histopatolojik inceleme gerekebilir.

Bu çalışmamızda benign- malign lenf nodlarının değerlendirilmesinde yeni bir doppler inceleme yöntemi olan SMI'in tanıya katkısını gri skala US bulguları ile birlikte incelenerek araştırmayı amaçladık. Aksiller lenfadenopati sebepleri ayırıcı tanısında gri skala US ve SMI inceleme VI oranlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Aksiller lenfadenopati pek çok sebeple meydana gelebilir. Unilateral lenfadenopati bilateral lenfadenopatiye göre daha endişe uyandırıcıdır, ancak pek çok benign sebebe bağlı olarak görülebilir.

Aksiller lenf nodu metastazı meme kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir ve preoperatif tespiti büyük önem taşır. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 çalışmasının yayınlanmasından ve klinik pratiğe hızla yansımından sonra minimal invaziv aksiller cerrahi öne çıkmıştır. Meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu durumunun belirlenmesinde SLNB kullanılmasıyla hangi hastaların ALND tamamlanmasından yarar sağlayabileceği ve SLNB negatif olan hastalarda ALND'den kaçınılabileceği değerlendirilmektedir. Z0011 çalışmasına göre lenf nodu tutulumu olan seçilmiş grup hastada aksiller cerrahi yapılmadan da tedavilerinin güvenle yapılabileceği belirtilmiştir (5).

Bu durumda preoperatif aksiller görüntülemenin önemi artmıştır. Balasubramanian ve ark'ı yaptığı metaanalizde ultrason altında İİAB ve kor iğne biyopsi sonuçları karşılaştırılmıştır. Kor biyopsi aksiller nod metastazını saptamda İİAB'ye kıyasla daha üstün olarak bulunmuştur. Duyarlılık sırasıyla %88 ve %74 belirtilmiştir. Hem İİAB hem de kor iğne biyopsisinin %100'e ulaşan özgüllük değerli vardır. Komplikasyon oranı ise İİAB'de kor iğne biyopsisine kıyasla anlamlı düzeyde düşüktür (%1.3 vs 7.1; p<0.001) (112).

Van Wely ve ark (113) tarafından yapılan metaanaliz çalışmasında hem ultrasonda ve hem de İİAB'de metastatik lenf nodu saptanan hasta grubunda, ultrasonda patolojik görünümde olan biyopsi sonucu negatif ancak SLNB'de pozitif olan gruba kıyasla, aksiller

cerrahi sonrası tespit edilen pozitif lenf nodu sayısı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur($p<0.001$). Ultrason eşliğinde yapılan biyopsi ile yaygın nodal tutulumu olan hastaların büyük çoğunluğuna tanı konabilir. US ve biyopsi ile pozitif lenf nodu saptanan hastalarda, post-operatif patolojide üçten fazla sayıda tutulum olduğu gösterilmiştir. Yapılacak aksiller cerrahiden en çok yararlanacak hasta grubu olduğu belirtilmiştir. Ultrasonda saptanan ancak biyopsi ve SLNB de negatif olarak gelen hasta grubuyla; ultrasonda metastaz kuşkusu bulunmayan fakat SLNB pozitif lenf nodu tutulumu olan hasta grubunda, ek aksiller tedavi yapılmayabileceği öne sürülmüştür (114). Ayrıca aksiller ultrasonda ve biyopside şüpheli lenf nodu bulunmayan hastalarda sentinel lenf nodu işlemi de yapılmaması değerlendirilebilir. Klinik olarak negatif aksilla ile meme koruyucu cerrahisi uygulanan erken evre meme kanserli hastalarda AUS'un aksilla evrelemesindeki rolünü araştırmak için şu anda üç büyük prospektif çalışma(SOUND, INSEMA, BOOG 2013-08) devam etmektedir (115-117). Bu çalışmaların tamamlanmasıyla T1-T2 meme kanserli hastalarda evreleme algoritmalarında büyük olasılıkla değişiklikler olacağı ve aksiller US'nin kritik rol oynayacağı düşünülmektedir (118).

Valente ve ark'ları metastatik lenf nodu saptanmasında fizik muayene, mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemenin etkinliğini araştırmıştır. Toplam 244 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup final histopatolojik incelemede 62 hastada (%25) lenf nodu pozitifliği saptanmıştır. Bir ya da daha fazla tanı modalitesi ile preoperatif olarak kuşkulu değerlendirilmesi durumunda aksiller metastazı tahmin etme duyarlılığı %56.5 olarak bulunmuştur. Eğer üç ya da daha fazla modalite şüpheli olarak değerlendirirse bu sefer duyarlılık %100'e yükselmektedir. Tüm modaliteler ile lenf nodu metastazı kuşkusu bulunmayan hastalarda, post operatif patolojide %14 oranında metastatik lenf nodu bulunmuştur (114).

Lenf nodlarında malign infiltrasyon, afferent lenfatik kanallar yoluyla subkapsüler sinüse gerçekleşir, sonrasında periferik neovaskülarizasyon evresi başlar. İnfiltrasyonun ilerlemesi lenf nodunun şeklinde, korteksinde ve hilusunda değişikliklere yol açar. Kortikal hipokojenite, 3 mm'yi geçen simetrik ya da asimetrik kortikal kalınlaşma, RDUS incelemede periferik vasülarizasyonun bulunması patolojik olarak kabul edilir. Yağlı hilus obliterasyonu ve lenf nodundan yuvarlaklaşma geç dönemde ortaya çıkan bulgulardır. Son olarak da perikapsüler infiltrasyon gelişir (119).

Literatürde lenf nodu metastazlarını tespit etmede gri skala US incelemede kriter olarak lenf nodu boyutu, kısa-uzun aks oranı, şekli, yağlı hilus varlığı, kortikal kalınlaşma kullanılmıştır (120). Bizim çalışmamızda benign malign lenf nodu ayırımında kullandığımız sonografik kriterler, lenf nodu boyutu, kısa-uzun aks oranı, kortikal kalınlık, lenf nodu şekli, yağlı hilus varlığıdır.

Lenf nodu boyut değerlendirmesinin metastaz açısından önemli bir kriter olmadığı bilinmektedir. Reaktif lenf nodlarında 2,5 cm'ye kadar büyüme olabileceği gibi, mikrometastatik lenf nodlarında boyut artışı olmayabilir. Patolojik değerlendirmede metastatik depozitlerin 0,2 mm küçük olması 'izole tümör hücreleri'; 0,2-0,4 mm arasında olması ise 'mikrometastaz' olarak adlandırılır ve görüntülemeye tespit edilemez (121). Ewing ve ark.'nın yaptığı çalışmada lenf nodu boyutunun ve kortikal kalınlığının azaldıkça ultrason altında yapılan İİAB'nın yanlış negatif çıkma ihtimali arttığı belirtilmiştir. Yanlış negatif İİAB ile sonuçlanan lenf nodlarında en büyük boyutun 0,92 cm (0,3- 1,3 cm) olarak belirtilmiştir. Doğru pozitif İİAB'de ortalama kortikal kalınlık 5,6 mm (2,5-7,2 mm), yanlış negatif İİAB'de ise 2,9 mm (1,5 mm-43 mm) olduğu saptanmıştır (122). Yapılan bir çalışmada, aksiller lenf nodlarına metastazların büyüklüğü ile aksiller ultrason tanısal performansında korelasyon saptanmıştır. Preoperatif ultrasonda 5 mm'den küçük boyuttaki metastazlarda %9,8 (4/41), 10 mm'den büyük metastazlarda ise %72,4 (55/76) doğrulukla saptanabilmiştir (123).

Bizim çalışmamızda malign lenf nodlarında ölçülen ortalama uzun çap uzunluğu 18,11 mm iken benign lenf nodlarında 15,10 mm, GM'e bağlı lenf nodlarında 18,54 mm, aşırı sekonder lenf nodlarında ise 14,08 mm olarak saptandı. Yapılan analizde lenf nodu en uzun çap ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Lenf nodlarında kısa-uzun aks oranı arttıkça sferikleşir ve malign olma ihtimali artar. Literatürde reaktif lenf nodlarında kısa uzun aks oranı 0.5'ten küçük olarak belirtilmiştir (124). Choi ve ark.'ın yaptığı çalışmada malign benign lenf nodu ayırımında, lenf nodu uzun/kısa oranı kesme değeri 2,1 olarak alındığında duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %65 ve %52 olarak bulunmuştur (14).

Yang ve ark.'nın meme kanserli hastalarda yaptığı 145 lenf nodu ölçümünde uzun/kısa çap oranının ortalaması malign lenf nodlarında $1,8 \pm 0,6$, benign lenf nodlarında ise $2,6 \pm 0,8$

olarak hesaplanmıştır. Oran 2 veya altında kesme değeri olarak belirlendiğinde, malign benign lenf nodlarını ayırmadaki duyarlılık %67, özgüllük ise %71 olarak bulunmuştur (125). Çalışmamızda benign lenf nodlarında kısa/uzun çap oranı ortalama $0,47\pm 0,17$, malign lenf nodlarında ise $0,68\pm 0,64$ olarak bulunmuştur. Lenf nodu kısa/uzun çap oranları için kesme değeri 0,51 ve üstü olarak alındığında, duyarlılık %67,65 olarak, özgüllük %70,97 olarak, pozitif kestirim değeri %83,60 ve negatif kestirim değeri %50 olarak saptanmıştır.

Literatürde pek çok çalışmada, korteks kalınlığında artış olması lenf nodunda metastaz olma ihtimalini arttırdığı bildirilmiştir. Choi ve ark'ının yaptığı çalışmada benign lenf nodlarında ortalama korteks kalınlığı $2,45\pm 1,61$ mm, malign lenf nodlarında ise $5,49\pm 4,50$ mm olarak bulunmuştur. Kesim değeri 3 mm olarak alınırsa sırasıyla duyarlılık ve özgüllük değerleri %68 ve %72 olarak elde edilmiştir (14). Bir diğer çalışmada lenf nodları kortikal kalınlığı 3 mm altında ise benign, korteks düzgün kalınlaşmış ancak 3 mm üstünde veya 3 mm altında olmakla beraber fokal kalınlaşma gösteriyorsa indetermine, fokal kalınlaşmış ve 3 mm üstünde ya da yağlı hilus kaybı varsa kuşku olarak belirtilmiştir. İİAB sensitivitesi normal görünümlü lenf nodlarında %11, indetermine lenf nodlarında %44 ve kuşku lenf nodlarında ise %93 olarak bulunmuştur (123). Bizim çalışmamızda korteks kalınlığı, hilusu seçilmeyen lenf nodlarında kısa aks uzunluğu olarak alınmıştır. Sonuçlarımıza göre malign lenf nodlarında ölçülen ortalama korteks kalınlığı $7,72\pm 3,80$ mm (ortanca korteks kalınlığı 6,85 mm) iken benign lenf nodlarında ölçülen ortalama korteks kalınlığı $1,89\pm 0,64$ mm (ortanca korteks kalınlığı 1,9 mm) olarak tespit edildi. Granulomatöz mastit lenf nodlarında ölçülen ortalama korteks kalınlığı $5,57\pm 2,11$ mm (ortanca korteks kalınlığı 4,9 mm), aşırı sekonder lenf nodlarında ölçülen ortalama korteks kalınlığı $4,03\pm 1,19$ mm (ortanca korteks kalınlığı 4,05 mm) olarak saptandı. İstatistiksel analizde, malign lenf nodlarında ölçülen korteks kalınlığının diğer lenf nodu gruplarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0,01$). Malign-benign ayırımında lenf nodu kortikal kalınlık için kesme değeri 3,4 mm ve üstü olarak saptanmıştır. Lenf nodu kortikal kalınlığının 3,4 mm ve üstü kabul edildiği kesme değeri için; duyarlılık %95,59 olarak, özgüllük %100 olarak, pozitif kestirim değeri %100 ve negatif kestirim değeri %91,2 olarak bulunmuştur.

Metastatik lenf nodlarında yağlı hilusun invazyonu spesifik bir göstergedir ancak geç dönemde gerçekleşir. Seo ve ark'ın 54 lenf nodunda yaptığı bir çalışmada benign 20 lenf nodundan 1 tanesinde (%5) yağlı hilus oblitereyken, 34 malign lenf nodunun 21'inde (%61,8)

ekojen hilus izlenmemektedir (126). Choi ve ark'nın meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmasında ise 313 aksiller lenf nodunda, 147 malign lenf nodunun 36'sında(%24,1) hilus izlenmemektedir. 166 tane benign lenf nodlarında ise yalnızca 9 tanesinde (%5,4) hilus seçilememektedir (14). Bizim çalışmamızda 66 malign lenf nodunun 24'ünde(%35,3), 49 granulomatöz mastit lenf nodunun 2'sinde(%4,1), aşya sekonder olan 22 lenf nodunun ise 3 tanesinde (%13,6) ekojen yağlı hilus seçilemedi. Malign grubu olgularda lenf nodu hilusu görülme oranı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

SMI inceleme ile lenf nodlarını ayırımında daha önce yapılan çalışmalarda bazılarında VI değerleri, bazılarında ise vasküler paternler arası farklılık incelenmiştir. 147 servikal lenf nodunda besleyici damar dağılımı, sayısı ve internal damar görünümü incelenerek yapılan bir çalışmada, benign lenf nodlarında santral besleyici vaskülarite (%55.3) en sık patern olarak izlenmekteyken, malign lenf nodlarında ağırlıklı mikst(%58.1) ve periferel(%24.6) tarzda besleyici vaskülarizasyon paterni saptanmıştır. Ayrıca benign lenf nodlarına kıyasla malign lenf nodlarında belirgin sayıda artmış internal damar yapısı tespit edilmiştir ($p<0.01$). Servikal bölgede metastatik lenf nodlarında ve tüberküloz lenfadenitlerinde SMI vasküler paternlerinde de anlamlı farklılık bulunmuştur. Metastatik lenf nodlarında tüberküloz lenfadenitine kıyasla, internal vasküler damar sayısı fazla olarak belirtilmiştir ($p: 0.014$) (127).

Çocuklarda servikal lenf nodu kategorizasyonunda SMI ve SWE methodunun birlikte kullanıldığı bir çalışmada VI değerleri lenfoma hastalarında lenfadenitlere oranda yüksek bulunmuştur. Duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değerleri lenfoma ve lenfadenit lenf nodu ayırımında optimal kesme değeri VI %15 olarak alındığında sırasıyla %85,84,82 ve 83 hesaplanmıştır (128).

Papiller tiroid kanseri servikal lenf nodu metastazında, mikrovasküler inceleme ile power doppler kombine edildiğinde indetermine lenf nodlarını saptamadaki katkısını araştıran çalışmada, olası benign olarak değerlendirilen lenf nodlarının %80'inde ve şüpheli lenf nodlarının ise %94 lenf nodunda doğru tanı konduğu tespit edilmiştir (129).

Çalışmamızda tüm aksiller lenf nodlarına yönelik SMI'de VI değerleri ölçülmüş ve lenf nodlarının ayırımına katkısı araştırılmıştır. Sonuçlarımıza göre malign lenf nodlarında ölçülen ortalama VI değeri (%5,51±3,98), benign lenf nodlarına göre (%2,56±0,96) anlamlı

olarak yüksekti. Malign lenf nodlarında ölçülen ortalama VI değeri (%4,65 (0,5-25,5)), benign lenf nodlarına göre (%2,5 (%0,6-4,1)) anlamlı olarak yüksek saptandı $p=0,001$; $p<0,01$). Malign benign lenf nodu ayırımında vaskülarite indeksi için kesme değeri %4,2 ve üstü için; duyarlılık %58,82, özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100 ve negatif kestirim değeri %52,5 olarak bulunmuştur. Granulomatöz mastit hastalarında ve aşya bağlı izlenen lenf nodlarında ortalama VI değeri sırasıyla %8,93±3,89, %6,80±3,84 ortalama VI değeri ise sırasıyla %8,2 (%2,7-19,9), %5,75 (%1,4-13,9) olarak bulunmuştur.

Meme kanseri moleküler seviyede farklılıklar gösterir ve klasik histolojik sınıflamanın limitasyonları bulunmaktadır. Bu sebeple luminal-A, luminal-B, HER-2 pozitif ve üçlü negatif (bazal tip) tümör gruplarına ayrılmıştır. Kanser proliferasyon belirteci olarak kullanılan Ki-67 prognozda önemli bir yere sahiptir. Meme kanseri tedavisinde genetik, hormonal ve immunohistokimyasal subtiplerine göre hedeflenmiş terapiler uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda US, mamografi, MRI modaliteleri kullanılarak subtipler arasında ayırım araştırılmıştır (130,131). Alikhassı ve ark'ının yaptığı çalışmada, 43 meme kanseri hastasında doppler incelemede meme lezyonları akım paternlerine göre 4'e ayrılmış ve immunohistokimyasal tiplerine göre karşılaştırmıştır. Ancak Color Doppler özellikleri ile IHK subtiplendirme arasında korelasyon saptanmamıştır (132). Çalışmamızda meme kanseri subtipleri, tümör grade'leri ile metastatik lenf nodu VI değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Granulomatöz mastit klinik, radyolojik bazen de sitolojik olarak malignitelerle karışabilir. Etyolojik sebep kesin olarak ortaya konmamıştır. Olası predispozan faktör olarak otoimmün hastalıklar, gebelik, laktasyon, oral kontraseptif kullanımı, yabancı cisim reaksiyonu suçlanmaktadır. Güncel teorilere göre hasarlı duktal epitelden kaynaklı sekresyonlara sekonder, meme stromasında bulunan konnektif dokunun oluşturduğu inflamatuvar yanıtı bağlı olduğu düşünülmüştür (133).

GM ve meme kanseri ayırımında pek çok çalışma yapılmıştır. Wang ve ark çalışmasında, GM ve enflamatuar meme kanseri (EMK) karşılaştırıldığında EMK hastalarının ortalama yaşı 55.4 yaş±13.9, GM dahil enflamatuar meme hastalığı olan hastaların ise 44.5±11.3 olduğu bulunmuştur (134). Hasta yaşının genç olması IGM hastalarını maligniteden ayırmada yardımcı olabilir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak GM hastaları meme

kanseri hastalarına göre daha gençti. GM'e bağı lenf nodu bulunan hastalarda ortalama yaş $38,55 \pm 7,47$, malign lenf nodu olan hastalarda ise yaş ortalaması $52,16 \pm 13,95$ bulunmuştur.

Larsen ve ark'ı araştırmasında GM tanılı 54 hastanın 15'inde(%28) aksiller adenopati tespit edilmiştir (135). Vanovcanova ve ark'ı çalışmasında, GM hastalarında aksiller lenfadenopati sık olmamakla birlikte saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, granulomatoz mastit hastalarında, US'de ipsilateral lenfadenopati saptanan ve kısa aksı 10 mm üstünde olan hasta oranı %15,4 olarak bulunmuştur. US tetkikinde tespit edilen lenf nodları haricinde, kısa aksı 10 mm altında bulunan ancak MRG incelemede dinamik serilerde erken ve hızlı kontrastlanma bulunan lenf nodları da patolojik kabul edilmiştir. MRG incelemede 39 hastadan 20'sinde patolojik aksiller lenf nodu olduğu belirtilmiştir (136).

Çalışmamızda lenf nodu gruplarında, en yüksek ortalama VI değerleri GM'e bağı lenf nodlarında bulunmuştur. Malign lenf nodları ile ayırırmda vaskülarite indeksi için kesme değeri %5,2 ve altı için; duyarlılık %57,35, özgüllük %91,84, pozitif kestirim değeri %90,70 ve negatif kestirim değeri %60,80 bulunmuştur. VI değeri ile birlikte lenf nodu kortikal kalınlığı değerlendirildiğinde duyarlılık %57,35'ten %83,82 'ye, kısa/uzun aks oranı da eklendiğinde ise %91,18'e çıkmaktadır. Literatürde daha önce GM lenf nodları ile metastatik lenf nodu ayırırını inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Uygun klinik durumda genç bir hastada kalın korteksli ve kısa /uzun çap oranı artmış lenf nodları görüldüğünde, yağlı hilusta obliterasyon olmaması ve VI değerinin yüksek olması GM' e bağı lenfadenopati tanısını güçlendirebilir; biyopsi gibi invaziv prosedürlere ihtiyacı azaltabilir.

Aşıya bağı olarak rejyonel lenfadenopati oluşabilir. Üst ekstremitte aşılması sonrası aksiller lenfadenopati mevsimsel grip, BCG, HPV ve H1N1 aşılması sonrası bildirilmiştir (137). Günümüzde ise COVID-19 aşılmasından sonra gerek meme taraması esnasında gerek de septomatik hastalarda pek çok lenfadenopati vakaları bildirilmeye başlamıştır. Çalışmamızda 21 hastada 22 lenf nodunda aynı taraflı kolda aşılama sonrası aksiller lenfadenopati tespit edilmiştir. 10 hasta meme kanseri nedeniyle tedavi almıştır. Bu hastalarda korteksi kalınlaşmış kuşku lenf nodları tespit edilmesi üzerine, 6-8 hafta sonrasında kontrol US yapıldı. Bulgularda regresyon saptanmayan 8 hastada İİAB ile lenf nodları verifiye edildi ve patolojik özellik göstermeyen lenfoid hücreler tespit edildi. Hastaların tamamında (22/22) lenf nodları ovoid şekil göstermekteydi. 3 (%13,6) hastada ise lenf nodu hilusu oblitereydi. Lenf nodlarında kısa uzun çap oranı ortalaması $0,53 \pm 0,12$, medyan değeri 0,53 (0,32-0,74)

olarak hesaplandı. Kortikal kalınlık ortalama değeri $4,13 \pm 1,11$ mm, medyan değeri ise 4,15 (2,50-5,8) mm bulundu. SMI incelemede VI ortalama ve medyan değeri sırasıyla $6,80 \pm 3,84$, $5,75$ (%1,4-13,9) 'ydi. Benign lenf nodlarına kıyasla vaskülarite indeksleri anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Gri skala US ve SMI incelemede gözlemcilerin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttu. Yanlış negatif sonuçlarda artış yol açabilecek, lenf nodlarının çoğunda histopatolojik verifikasyon ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılmıştı. Benign olarak değerlendirilen lenf nodlarında, GM'e bağlı lenf nodlarının ise $40,81(20/49)$ 'inde histopatolojik verifikasyon yapılmadı. Aşıya bağlı lenfadenopatilerde ise kontrollerde boyutlarında azalma, kortikal incelme tespit edilen lenf nodları dahil edildi ve toplamda $36,36(8/22)$ hastada histopatolojik inceleme yapıldı.

7. SONUÇLAR

Araştırmamız sonucunda yeni bir Doppler yöntemi olan SMI inceleme ve gri skala US bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde benign- malign lenf nodu ayırımında tanısal olarak değerli olabileceği gösterildi. Ayrıca GM ve aşılarmaya sekonder oluşan lenfadenopatilerde izlenen yüksek VI değerlerinin uygun klinik durumda malign lenf nodlarından ayırımında kullanılabileceği düşünülmektedir. Gri skala US bulgularına VI değerleri eklendiğinde GM ve metastatik lenf nodu ayırımında yüksek tanısal performans sağlayabileceği, biyopsi gibi invaziv yöntemlere ihtiyacını azaltabileceğini düşündürmektedir.



8. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310.
2. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983 Nov 1;52(9):1551-7. doi: 10.1002/1097-0142(19831101)52:9<1551::aid-cnrc2820520902>3.0.co;2-3. PMID: 6352003.
3. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, Orel SG, Keeney GL, Lawton TJ, Czerniecki BJ. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol*. 1999 Jun;17(6):1720-6. doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1720. PMID: 10561208.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401. doi: 10.1097/00000658-199409000-00015. PMID: 8092905; PMCID: PMC1234400.
5. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470. PMID: 28898379; PMCID: PMC5672806.
6. de Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1991 Jun;17(3):240-4. PMID: 2044777.
7. Nori J, Vanzani E, Bazzocchi M, Bufalini FN, Distanti V, Branconi F, Susini T. Role of axillary ultrasound examination in the selection of breast cancer patients for sentinel node biopsy. *Am J Surg*. 2007 Jan;193(1):16-20. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.02.021. PMID: 17188081.
8. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 May;186(5):1342-8. doi: 10.2214/AJR.05.0936. PMID: 16632729.
9. Al-Khawari HA, Al-Manfouhi HA, Madda JP, Kovacs A, Sheikh M, Roberts O. Radiologic features of granulomatous mastitis. *Breast J*. 2011 Nov-Dec;17(6):645-50. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01154.x. Epub 2011 Sep 20. PMID: 21929558.
10. Heer R, Shrimankar J, Griffith CD. Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical, radiological or cytological examination: a cautionary tale. *Breast*. 2003 Aug;12(4):283-6. doi: 10.1016/s0960-9776(03)00032-8. PMID: 14659315.
11. Oztekin PS, Durhan G, Nercis Kosar P, Erel S, Hucumenoglu S. Imaging Findings in Patients with Granulomatous Mastitis. *Iran J Radiol*. 2016 May 31;13(3):e33900. doi: 10.5812/iranjradiol.33900. PMID: 27853497; PMCID: PMC5107257.

12. Mortazavi S. COVID-19 Vaccination-Associated Axillary Adenopathy: Imaging Findings and Follow-Up Recommendations in 23 Women. *AJR Am J Roentgenol.* 2021 Oct;217(4):857-858. doi: 10.2214/AJR.21.25651. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33624520.
13. Mehta N, Sales RM, Babagbemi K, Levy AD, McGrath AL, Drotman M, Dodelzon K. Unilateral axillary Adenopathy in the setting of COVID-19 vaccine. *Clin Imaging.* 2021 Jul;75:12-15. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.01.016. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33486146; PMCID: PMC7817408.
14. Choi YJ, Ko EY, Han BK, Shin JH, Kang SS, Hahn SY. High-resolution ultrasonographic features of axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer. *Breast.* 2009 Apr;18(2):119-22. doi: 10.1016/j.breast.2009.02.004. Epub 2009 Mar 17. PMID: 19297159.
15. Steinkamp HJ, Wissgott C, Rademaker J, Felix R. Current status of power Doppler and color Doppler sonography in the differential diagnosis of lymph node lesions. *Eur Radiol.* 2002 Jul;12(7):1785-93. doi: 10.1007/s003300101111. Epub 2001 Sep 7. PMID: 12111070.
16. Machado P, Segal S, Lyshchik A, Forsberg F. A Novel Microvascular Flow Technique: Initial Results in Thyroids. *Ultrasound Q.* 2016 Mar;32(1):67-74. doi: 10.1097/RUQ.000000000000156. PMID: 25900162.
17. Ma Y, Li G, Li J, Ren WD. 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 Sep;94(36):e1502. doi: 10.1097/MD.0000000000001502. PMID: 26356718; PMCID: PMC4616654.
18. Keith L, MOORE P, VN T, TORCHIA MG. *DEVELOPING HUMAN: Clinically Oriented Embryology*, 9e: Elsevier India; 2013.
19. Brunicaudi FC, Schwartz SI. *Schwartzs principles of surgery: McGraw-hill*; 2005.
20. Cooper AP. *On the Anatomy of the Breast: Longman*; 1840
21. Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Simeone DM, Upchurch GR. *Greenfield's surgery: Scientific principles & practice: Lippincott Williams & Wilkins*; 2012.
22. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon CS, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005 Nov-Dec;11(6):454-6. doi: 10.1111/j.1075-122X.2005.00127.x. PMID: 16297091.
23. Moore K, Dalley A. *Introdução à anatomia Clinicamente Orientada.* Moore KL, Dalley AF *Anatomia Orientada para a Clínica* 4ª ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001;2-51.
24. Bulak H. Aksiller Diseksiyon ,Turkiye Klinikleri *J Med Sci.* 2000;20(1):20-6
25. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BB. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg.* 2001 Mar;192(3):399-409. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00776-6. PMID: 11245383.
26. Ludwig J. Ueber Kurschlusswege der Lymphbahnen und ihre Beziehungen zur lymphogen Krebsmetastasierung. *Pathol Microbiol* 1962;25:329–334.6
27. Romrell LJ, Bland KI: *Anatomy of the breast , axilla, chest Wall, and the related metastatic sites.* In: Bland KI, Copeland EM, editors. *The breast. Comprehensive management og the benign and malignant diseases.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 17-35,1991

28. Cody HS 3rd. Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant? *Surg Oncol Clin N Am*. 2010 Jul;19(3):507-17. doi: 10.1016/j.soc.2010.04.002. Epub 2010 May 23. PMID: 20620924.
29. Wood WC, Gabram SGA. Breast and axilla. In: Wood WC, Staley CA, Skandalakis JE, editors: *Anatomic basis of tumor surgery*, 2 edition: Springer-Verlag; 2010: 130-60.
30. Abe H, Naitoh H, Umeda T, Shiomi H, Tani T, Kodama M, Okabe H. Occult breast cancer presenting axillary nodal metastasis: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2000 Apr;30(4):185-7. doi: 10.1093/jjco/hyd047. PMID: 10830987.
31. de Andrade JM, Marana HR, Sarmiento Filho JM, Murta EF, Velludo MA, Bighetti S. Differential diagnosis of axillary masses. *Tumori*. 1996 Nov-Dec;82(6):596-9. PMID: 9061072.
32. Cohen, Jonathan, William G. Powderly, and Steven M. Opal. *Infectious Diseases E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2016.
33. Özütemiz C, Krystosek LA, Church AL, Chauhan A, Ellermann JM, Domingo-Musibay E, Steinberger D. Lymphadenopathy in COVID-19 Vaccine Recipients: Diagnostic Dilemma in Oncologic Patients. *Radiology*. 2021 Jul;300(1):E296-E300. doi: 10.1148/radiol.2021210275. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33625300; PMCID: PMC7909072.
34. Eshet Y, Tau N, Alhoubani Y, Kanana N, Domachevsky L, Eifer M. Prevalence of Increased FDG PET/CT Axillary Lymph Node Uptake Beyond 6 Weeks after mRNA COVID-19 Vaccination. *Radiology*. 2021 Sep;300(3):E345-E347. doi: 10.1148/radiol.2021210886. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33904778; PMCID: PMC8082565.
35. Placke JM, Reis H, Hadaschik E, Roesch A, Schadendorf D, Stoffels I, Klode J. Coronavirus disease 2019 vaccine mimics lymph node metastases in patients undergoing skin cancer follow-up: A monocentre study. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;154:167-174. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.023. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34280870; PMCID: PMC8233908.
36. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer*. 2003 Aug;39(12):1718-29. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00118-7. PMID: 12888367.
37. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*. 1894 Nov;20(5):497-555. doi: 10.1097/0000658-189407000-00075. PMID: 17860107; PMCID: PMC1493925.
38. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, Macdonald JS, Mennel RG, Norton L, Ravdin P, Taube S, Winn RJ. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Oct 16;88(20):1456-66. doi: 10.1093/jnci/88.20.1456. PMID: 8841020.
39. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer*. 2006 Feb 15;106(4):743-50. doi: 10.1002/cncr.21659. PMID: 16411216.
40. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol*. 2004 May 1;22(9):1630-7. doi: 10.1200/JCO.2004.09.070. PMID: 15117985.

41. Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol*. 1994 Oct;102(4 Suppl 1):S3-8. Erratum in: *Am J Clin Pathol* 1995 Jan;103(1):115. PMID: 7942611.
42. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol*. 1989 Sep;7(9):1239-51. doi: 10.1200/JCO.1989.7.9.1239. PMID: 2549203.
43. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;22(3):207-19. doi: 10.1007/BF01840834. PMID: 1391987.
44. Bansal C, Singh US, Misra S, Sharma KL, Tiwari V, Srivastava AN. Comparative evaluation of the modified Scarff-Bloom-Richardson grading system on breast carcinoma aspirates and histopathology. *Cytojournal*. 2012;9:4. doi: 10.4103/1742-6413.92550. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22363393; PMCID: PMC3280007.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0. PMID: 15894097.
46. Ménard S, Balsari A, Casalini P, Tagliabue E, Campiglio M, Bufalino R, Cascinelli N. HER-2-positive breast carcinomas as a particular subset with peculiar clinical behaviors. *Clin Cancer Res*. 2002 Feb;8(2):520-5. PMID: 11839672.
47. Ferrero-Poüs M, Hacène K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtatos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res*. 2000 Dec;6(12):4745-54. PMID: 11156229.
48. Kanyılmaz, G., Onder, H., Aktan, M., Koc, M., Bora, H., Karahacioglu, E., ... & Erkal, E. Y. (2018). Prognostic importance of Ki-67 labeling index in grade II glial tumors.
49. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2017 Feb;49(2):166-171. doi: 10.1016/j.pathol.2016.11.006. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28065411.
50. Wiesner FG, Magener A, Fasching PA, Wesse J, Bani MR, Rauh C, Jud S, Schrauder M, Loehberg CR, Beckmann MW, Hartmann A, Lux MP. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. *Breast*. 2009 Apr;18(2):135-41. doi: 10.1016/j.breast.2009.02.009. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19342238.
51. Spyrtatos F, Ferrero-Poüs M, Trassard M, Hacène K, Phillips E, Tubiana-Hulin M, Le Doussal V. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer*. 2002 Apr 15;94(8):2151-9. doi: 10.1002/cncr.10458. PMID: 12001111.
52. Kanyılmaz G, Yavuz BB, Aktan M, Karaağaç M, Uyar M, Fındık S. Prognostic Importance of Ki-67 in Breast Cancer and Its Relationship with Other Prognostic Factors. *Eur J Breast Health*. 2019 Oct 1;15(4):256-261. doi: 10.5152/ejbh.2019.4778. PMID: 31620685; PMCID: PMC6776129.
53. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*. 2005 Oct;16(10):1569-83. doi: 10.1093/annonc/mdi326. Epub 2005 Sep 7. PMID: 16148022.
54. Lee AH, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 2006 Feb;42(3):357-62. doi: 10.1016/j.ejca.2005.10.021. Epub 2005 Dec 27. PMID: 16377180.

55. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL, Harris JR. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2373-8. doi: 10.1200/JCO.2007.14.4287. Epub 2008 Apr 14. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008 Jun;26(18):3110. PMID: 18413639.
56. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb;144(1):1-10. doi: 10.1007/s10549-014-2852-7. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24477977; PMCID: PMC4026199.
57. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb;144(1):1-10. doi: 10.1007/s10549-014-2852-7. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24477977; PMCID: PMC4026199.
58. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb;144(1):1-10. doi: 10.1007/s10549-014-2852-7. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24477977; PMCID: PMC4026199.
59. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Giuliano A. *AJCC cancer staging manual*. Breast. 2017;2017:589-636.
60. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1972 Dec;58(6):642-6. doi: 10.1093/ajcp/58.6.642. PMID: 4674439.
61. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg*. 2003 May;27(5):515-8. doi: 10.1007/s00268-003-6806-1. Epub 2003 Apr 28. PMID: 12715214.
62. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J*. 2004 Jul-Aug;10(4):318-22. doi: 10.1111/j.1075-122X.2004.21336.x. PMID: 15239790.
63. Kaur AC, Dal H, Müezzinoğlu B, Paksoy N. Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case diagnosed with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1999 May-Jun;43(3):481-4. doi: 10.1159/000331104. PMID: 10349385.
64. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg*. 2007 Aug;31(8):1677-81. doi: 10.1007/s00268-007-9116-1. PMID: 17541683.
65. Nikolaev A, Blake CN, Carlson DL. Association between Hyperprolactinemia and Granulomatous Mastitis. *Breast J*. 2016 Mar-Apr;22(2):224-31. doi: 10.1111/tbj.12552. Epub 2015 Dec 26. PMID: 26705962.
66. Harvey JA, Mahoney MC, Newell MS, Bailey L, Barke LD, D'Orsi C, Hayes MK, Jokich PM, Lee SJ, Lehman CD, Mainiero MB, Mankoff DA, Patel SB, Reynolds HE, Sutherland ML, Haffty BG. ACR Appropriateness Criteria Palpable Breast Masses. *J Am Coll Radiol*. 2016 Nov;13(11S):e31-e42. doi: 10.1016/j.jacr.2016.09.022. PMID: 27814822.
67. Lee JH, Oh KK, Kim EK, Kwack KS, Jung WH, Lee HK. Radiologic and clinical features of idiopathic granulomatous lobular mastitis mimicking advanced breast cancer. *Yonsei Med J*. 2006 Feb 28;47(1):78-84. doi: 10.3349/ymj.2006.47.1.78. PMID: 16502488; PMCID: PMC2687584.

68. Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, Alizai H, Mais DD, Kist KA, Dornbluth NC. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodality Imaging and Pitfalls. *Radiographics*. 2018 Mar-Apr;38(2):330-356. doi: 10.1148/rg.2018170095. PMID: 29528819.
69. Fazio RT, Shah SS, Sandhu NP, Glazebrook KN. Idiopathic granulomatous mastitis: imaging update and review. *Insights Imaging*. 2016 Aug;7(4):531-9. doi: 10.1007/s13244-016-0499-0. Epub 2016 May 24. PMID: 27221974; PMCID: PMC4956627.
70. Dursun M, Yilmaz S, Yahyayev A, Salmaslioglu A, Yavuz E, Igci A, Acunas G, Tunacı M. Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: outcome of 12 years of experience. *Radiol Med*. 2012 Jun;117(4):529-38. doi: 10.1007/s11547-011-0733-2. Epub 2011 Oct 21. PMID: 22020426.
71. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon CS, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J*. 2005 Nov-Dec;11(6):454-6. doi: 10.1111/j.1075-122X.2005.00127.x. PMID: 16297091.
72. Shetty MK, Carpenter WS. Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms. *J Ultrasound Med*. 2004 Jan;23(1):63-71. doi: 10.7863/jum.2004.23.1.63. PMID: 14756355.
73. Lernevall A. Imaging of axillary lymph nodes. *Acta Oncol*. 2000;39(3):277-81. doi: 10.1080/028418600750013014. PMID: 10987221.
74. Bergkvist L, Frodis E, Hedborg-Mellander C, Hansen J. Management of accidentally found pathological lymph nodes on routine screening mammography. *Eur J Surg Oncol*. 1996 Jun;22(3):250-3. doi: 10.1016/s0748-7983(96)80012-6. PMID: 8654606.
75. Acsearch.acr.org *ACR appropriateness criteria [homepage on the Internet]*. 2018. [cited 2018 Jun 24]. Available from: <https://acsearch.acr.org/docs/3099208/Narrative/>
76. Liberman, Laura, ed. *Breast MRI: diagnosis and intervention*. Vol. 255. Springer Science & Business Media, 2005.
77. Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjøsne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 2000;10(9):1464-71. doi: 10.1007/s003300000370. PMID: 10997438.
78. Korteweg MA, Zwanenburg JJ, Hoogduin JM, van den Bosch MA, van Diest PJ, van Hillegersberg R, Eijkemans MJ, Mali WP, Luijten PR, Veldhuis WB. Dissected sentinel lymph nodes of breast cancer patients: characterization with high-spatial-resolution 7-T MR imaging. *Radiology*. 2011 Oct;261(1):127-35. doi: 10.1148/radiol.11103535. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21673230.
79. Baltzer PA, Dietzel M, Burmeister HP, Zoubi R, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Application of MR mammography beyond local staging: is there a potential to accurately assess axillary lymph nodes? evaluation of an extended protocol in an initial prospective study. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 May;196(5):W641-7. doi: 10.2214/AJR.10.4889. PMID: 21512057.
80. Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes. *Eur J Radiol*. 2006 Jun;58(3):345-59. doi: 10.1016/j.ejrad.2005.12.039. Epub 2006 Feb 15. PMID: 16480846.
81. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients. *Radiology*. 2009 Jan;250(1):41-9. doi: 10.1148/radiol.2493071483. Epub 2008 Oct 27. PMID: 18955508.

82. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, Bassett RL Jr, Hunt KK. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Sep;191(3):646-52. doi: 10.2214/AJR.07.2460. PMID: 18716089.
83. Steinkamp HJ, Wissgott C, Rademaker J, Felix R. Current status of power Doppler and color Doppler sonography in the differential diagnosis of lymph node lesions. *Eur Radiol.* 2002 Jul;12(7):1785-93. doi: 10.1007/s003300101111. Epub 2001 Sep 7. PMID: 12111070.
84. Lee B, Lim AK, Krell J, Satchithananda K, Coombes RC, Lewis JS, Stebbing J. The efficacy of axillary ultrasound in the detection of nodal metastasis in breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Mar;200(3):W314-20. doi: 10.2214/AJR.12.9032. PMID: 23436877.
85. Ciatto S, Brancato B, Risso G, Ambrogetti D, Bulgaresi P, Maddau C, Turco P, Houssami N. Accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) of axillary lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 May;103(1):85-91. doi: 10.1007/s10549-006-9355-0. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17033920.
86. Stavros AT. Evaluation of regional lymph nodes in breast cancer patients. In: Stavros AT, ed. *Breast ultrasound.* Philadelphia, Pa: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; 834-868.
87. Balleyguier C, Canale S, Ben Hassen W, Vielh P, Bayou EH, Mathieu MC, Uzan C, Bourcier C, Dromain C. Breast elasticity: principles, technique, results: an update and overview of commercially available software. *Eur J Radiol.* 2013 Mar;82(3):427-34. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.03.001. Epub 2012 Mar 24. PMID: 22445593.
88. Sinha D, Sharma S, Kundaragi NG, Kale SK. Added value of strain elastography in the characterisation of breast lesions: A prospective study. *Ultrasound.* 2020 Aug;28(3):164-173. doi: 10.1177/1742271X20912762. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32831889; PMCID: PMC7412947.
89. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, Castera L, Choi BI, Chou YH, Cosgrove D, Dietrich CF, Ding H, Amy D, Farrokh A, Ferraioli G, Filice C, Friedrich-Rust M, Nakashima K, Schafer F, Sporea I, Suzuki S, Wilson S, Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015 May;41(5):1126-47. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25805059.
90. Seo M, Sohn YM. Differentiation of benign and metastatic axillary lymph nodes in breast cancer: additive value of shear wave elastography to B-mode ultrasound. *Clin Imaging.* 2018 Jul-Aug;50:258-263. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.04.013. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29704810.
91. Xu Y, Bai X, Chen Y, Jiang L, Hu B, Hu B, Yu L. Application of Real-time Elastography Ultrasound in the Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. *Sci Rep.* 2018 Jul 6;8(1):10234. doi: 10.1038/s41598-018-28474-y. PMID: 29980694; PMCID: PMC6035225.
92. Taylor K, O'Keeffe S, Britton PD, Wallis MG, Treece GM, Housden J, Parashar D, Bond S, Sinnatamby R. Ultrasound elastography as an adjuvant to conventional ultrasound in the preoperative assessment of axillary lymph nodes in suspected breast cancer: a pilot study. *Clin Radiol.* 2011 Nov;66(11):1064-71. doi: 10.1016/j.crad.2011.05.015. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21835398.
93. Park AY, Seo BK, Cha SH, Yeom SK, Lee SW, Chung HH. An Innovative Ultrasound Technique for Evaluation of Tumor Vascularity in Breast Cancers: Superb Micro-Vascular Imaging. *J Breast Cancer.* 2016 Jun;19(2):210-3. doi: 10.4048/jbc.2016.19.2.210. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27382399; PMCID: PMC4929264.

94. Ma Y, Li G, Li J, Ren WD. 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 Sep;94(36):e1502. doi: 10.1097/MD.0000000000001502. PMID: 26356718; PMCID: PMC4616654.
95. Park AY, Seo BK. Up-to-date Doppler techniques for breast tumor vascularity: superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasonography*. 2018 Apr;37(2):98-106. doi: 10.14366/usg.17043. Epub 2017 Aug 19. PMID: 29025210; PMCID: PMC5885476.
96. Sinha D, Sharma S, Kundaragi NG, Kale SK. Added value of strain elastography in the characterisation of breast lesions: A prospective study. *Ultrasound*. 2020 Aug;28(3):164-173. doi: 10.1177/1742271X20912762. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32831889; PMCID: PMC7412947.
97. Kruskal JB, Newman PA, Sammons LG, Kane RA. Optimizing Doppler and color flow US: application to hepatic sonography. *Radiographics*. 2004 May-Jun;24(3):657-75. doi: 10.1148/rg.243035139. PMID: 15143220.
98. Kong J, Li JC, Wang HY, Wang YH, Zhao RN, Zhang Y, Jin J. Role of Superb Micro-Vascular Imaging in the Preoperative Evaluation of Thyroid Nodules: Comparison With Power Doppler Flow Imaging. *J Ultrasound Med*. 2017 Jul;36(7):1329-1337. doi: 10.7863/ultra.16.07004. Epub 2017 Apr 30. PMID: 28463412.
99. Kuroda H, Abe T, Kakisaka K, Fujiwara Y, Yoshida Y, Miyasaka A, Ishida K, Ishida H, Sugai T, Takikawa Y. Visualizing the hepatic vascular architecture using superb microvascular imaging in patients with hepatitis C virus: A novel technique. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 14;22(26):6057-64. doi: 10.3748/wjg.v22.i26.6057. PMID: 27468197; PMCID: PMC4948259.
100. Xiao XY, Chen X, Guan XF, Wu H, Qin W, Luo BM. Superb microvascular imaging in diagnosis of breast lesions: a comparative study with contrast-enhanced ultrasonographic microvascular imaging. *Br J Radiol*. 2016 Oct;89(1066):20160546. doi: 10.1259/bjr.20160546. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27529640; PMCID: PMC5124819.
101. Jiang ZZ, Huang YH, Shen HL, Liu XT. Clinical Applications of Superb Microvascular Imaging in the Liver, Breast, Thyroid, Skeletal Muscle, and Carotid Plaques. *J Ultrasound Med*. 2019 Nov;38(11):2811-2820. doi: 10.1002/jum.15008. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30953387.
102. Ryoo I, Suh S, Lee YH, Seo HS, Seol HY, Woo JS, Kim SC. Vascular Pattern Analysis on Microvascular Sonography for Differentiation of Pleomorphic Adenomas and Warthin Tumors of Salivary Glands. *J Ultrasound Med*. 2018 Mar;37(3):613-620. doi: 10.1002/jum.14368. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885737.
103. Zhang XY, Zhang L, Li N, Zhu QL, Li JC, Sun Q, Wang HY, Jiang YX. Vascular index measured by smart 3-D superb microvascular imaging can help to differentiate malignant and benign breast lesion. *Cancer Manag Res*. 2019 Jun 13;11:5481-5487. doi: 10.2147/CMAR.S203376. PMID: 31354354; PMCID: PMC6580120.
104. American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). American College of Radiology. 5th ed. 2013.
105. Barrett T, Choyke PL, Kobayashi H. Imaging of the lymphatic system: new horizons. *Contrast Media Mol Imaging*. 2006 Nov-Dec;1(6):230-45. doi: 10.1002/cmml.116. PMID: 17191764.
106. Orsaria P, Chiaravalloti A, Caredda E, Marchese PV, Titka B, Anemona L, Portarena I, Schillaci O, Petrella G, Palombi L, Buonomo OC. Evaluation of the Usefulness of FDG-PET/CT for Nodal Staging of Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2018 Dec;38(12):6639-6652. doi: 10.21873/anticancer.13031. Erratum in: *Anticancer Res*. 2019 Jan;39(1):527. PMID: 30504372.

107. Song BI, Kim HW, Won KS. Predictive Value of ¹⁸F-FDG PET/CT for Axillary Lymph Node Metastasis in Invasive Ductal Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Aug;24(8):2174-2181. doi: 10.1245/s10434-017-5860-0. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28432480.
108. Hahn S, Hecktor J, Grabellus F, Hartung V, Pöppel T, Kimmig R, Forsting M, Antoch G, Heusner TA. Diagnostic accuracy of dual-time-point ¹⁸F-FDG PET/CT for the detection of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Acta Radiol*. 2012 Jun 1;53(5):518-23. doi: 10.1258/ar.2012.110420. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22547387.
109. Riegger C, Koeninger A, Hartung V, Otterbach F, Kimmig R, Forsting M, Bockisch A, Antoch G, Heusner TA. Comparison of the diagnostic value of FDG-PET/CT and axillary ultrasound for the detection of lymph node metastases in breast cancer patients. *Acta Radiol*. 2012 Dec 1;53(10):1092-8. doi: 10.1258/ar.2012.110635. Epub 2012 Sep 22. PMID: 23002144.
110. Kutluturk K, Simsek A, Comak A, Gonultas F, Unal B, Kekilli E. Factors affecting the accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT in evaluating axillary metastases in invasive breast cancer. *Niger J Clin Pract*. 2019 Jan;22(1):63-68. doi: 10.4103/njcp.njcp_198_18. PMID: 30666022.
111. Straver ME, Aukema TS, Olmos RA, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Schot ME, Vogel WV, Peeters MJ. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun;37(6):1069-76. doi: 10.1007/s00259-009-1343-2. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20130860; PMCID: PMC2869017.
112. Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Br J Surg*. 2018 Sep;105(10):1244-1253. doi: 10.1002/bjs.10920. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29972239.
113. van Wely BJ, de Wilt JH, Francissen C, Teerenstra S, Strobbe LJ. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. *Br J Surg*. 2015 Feb;102(3):159-68. doi: 10.1002/bjs.9663. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25354962.
114. Valente, S.A., Levine, G.M., Silverstein, M.J. *et al*. Accuracy of Predicting Axillary Lymph Node Positivity by Physical Examination, Mammography, Ultrasonography, and Magnetic Resonance Imaging. *Ann Surg Oncol* **19**, 1825–1830 (2012). <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2200-7>
115. ClinicalTrials.gov identifier NCT02167490
116. ClinicalTrials.gov identifier NCT02466737
117. ClinicalTrials.gov identifier NCT02271828
118. Chen MY, Gillanders WE. Staging of the Axilla in Breast Cancer and the Evolving Role of Axillary Ultrasound. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2021 May 17;13:311-323. doi: 10.2147/BCTT.S273039. PMID: 34040436; PMCID: PMC8139849.
119. Abe H, Schmidt RA, Kulkarni K, Sennett CA, Mueller JS, Newstead GM. Axillary lymph nodes suspicious for breast cancer metastasis: sampling with US-guided 14-gauge core-needle biopsy--clinical experience in 100 patients. *Radiology*. 2009 Jan;250(1):41-9. doi: 10.1148/radiol.2493071483. Epub 2008 Oct 27. PMID: 18955508.
120. Moore A, Hester M, Nam MW, Brill YM, McGrath P, Wright H, Weisinger K, Romond E, Samayoa LM. Distinct lymph nodal sonographic characteristics in breast cancer patients at high risk for axillary metastases

- correlate with the final axillary stage. *Br J Radiol.* 2008 Aug;81(968):630-6. doi: 10.1259/bjr/21933846. PMID: 18628332.
121. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics.* 2013 Oct;33(6):1589-612. doi: 10.1148/rg.336125060. PMID: 24108553.
122. Ewing DE, Layfield LJ, Joshi CL, Travis MD. Determinants of False-Negative Fine-Needle Aspirates of Axillary Lymph Nodes in Women with Breast Cancer: Lymph Node Size, Cortical Thickness and Hilar Fat Retention. *Acta Cytol.* 2015;59(4):311-4. doi: 10.1159/000440797. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26422248.
123. Seo M, Sohn YM. Differentiation of benign and metastatic axillary lymph nodes in breast cancer: additive value of shear wave elastography to B-mode ultrasound. *Clin Imaging.* 2018 Jul-Aug;50:258-263. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.04.013. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29704810.
- hs A, Thi AT, Dieterich M, Stubert J, Hartmann S, Glass Ä, Reimer T, Gerber B. Assessment of Ultrasound Features Predicting Axillary Nodal Metastasis in Breast Cancer: The Impact of Cortical Thickness. *Ultrasound Int Open.* 2015 Jul;1(1):E19-24. doi: 10.1055/s-0035-1555872. PMID: 27689144; PMCID: PMC5023201.
124. Ying M, Ahuja AT, Evans R, King W, Metreweli C. Cervical lymphadenopathy: sonographic differentiation between tuberculous nodes and nodal metastases from non-head and neck carcinomas. *J Clin Ultrasound.* 1998 Oct;26(8):383-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0096(199810)26:8<383::aid-jcu2>3.0.co;2-e. PMID: 9783244.
125. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology.* 2000 May;215(2):568-73. doi: 10.1148/radiology.215.2.r00ap20568. PMID: 10796941.
126. Seo M, Sohn YM. Differentiation of benign and metastatic axillary lymph nodes in breast cancer: additive value of shear wave elastography to B-mode ultrasound. *Clin Imaging.* 2018 Jul-Aug;50:258-263. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.04.013. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29704810.
127. Sim JK, Lee JY, Hong HS. Differentiation Between Malignant and Benign Lymph Nodes: Role of Superb Microvascular Imaging in the Evaluation of Cervical Lymph Nodes. *J Ultrasound Med.* 2019 Nov;38(11):3025-3036. doi: 10.1002/jum.15010. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30945325.
128. 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 Jul;91(1087):20180129. doi: 10.1259/bjr.20180129. Epub 2018 May 11. PMID: 29658771; PMCID: PMC6221772.
129. Lee S, Lee JY, Yoon RG, Kim JH, Hong HS. The Value of Microvascular Imaging for Triaging Indeterminate Cervical Lymph Nodes in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Oct 1;12(10):2839. doi: 10.3390/cancers12102839. PMID: 33019664; PMCID: PMC7601686.
130. Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol.* 2012 Aug;22(8):1724-34. doi: 10.1007/s00330-012-2425-2. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22527371.
131. Koo HR, Park JS, Kang KW, Cho N, Chang JM, Bae MS, Kim WH, Lee SH, Kim MY, Kim JY, Seo M, Moon WK. 18F-FDG uptake in breast cancer correlates with immunohistochemically defined subtypes. *Eur Radiol.* 2014 Mar;24(3):610-8. doi: 10.1007/s00330-013-3037-1. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24097303.

132. Alikhassi, A., Nokandeh, S. Z., Mousavi, K., Saffar, H., Gity, M., & Ahmadinejad, N. (2019). Can Color and Spectral Doppler Ultrasound of Breast Cancers Help to Predict the Immunohistochemistry profile?. *Archives of Breast Cancer*, 161-167.
133. Erhan Y, Veral A, Kara E, Ozdemir N, Kapkac M, Ozdedeli E, Yilmaz R, Koyuncu A, Erhan Y, Ozbal O. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast*. 2000 Feb;9(1):52-6. doi: 10.1054/brst.1999.0072. PMID: 14731585.
134. Wang L, Wang D, Fei X, Ruan M, Chai W, Xu L, Li X. A rim-enhanced mass with central cystic changes on MR imaging: how to distinguish breast cancer from inflammatory breast diseases? *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90355. doi: 10.1371/journal.pone.0090355. PMID: 24598845; PMCID: PMC3943946.
135. Hovanessian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Aug;193(2):574-81. doi: 10.2214/AJR.08.1528. PMID: 19620458.
136. Vanovcanova L, Lehotska V, Machalekova K, Waczulikova I, Minarikova E, Rauova K, Kajo K. Idiopathic Granulomatous Mastitis - a new approach in diagnostics and treatment. *Neoplasma*. 2019 Jul 23;66(4):661-668. doi: 10.4149/neo_2019_190201N100. PMID: 30943750.
137. Studdiford J, Lamb K, Horvath K, Altshuler M, Stonehouse A. Development of unilateral cervical and supraclavicular lymphadenopathy after human papilloma virus vaccination. *Pharmacotherapy*. 2008 Sep;28(9):1194-7. doi: 10.1592/phco.28.9.1194. PMID: 18752390.