

Aksiller Lenf Bezlerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Tekstür Analizi Sonuçlarının Patoloji Sonuçları ile Karşılaştırılması

Comparison of Magnetic Resonance Imaging (MRI) Texture Analysis Results with Pathology Results of Axillary Lymph Nodes

İsmail Dilek¹, Zehra Hilal Adıbelli², Ali Murat Koç³, Gamze Dal²,
Esra Meltem Nuzlumlalı³, Asuman Argon²

¹ İğdır Dr. Nevruz Erez Devlet Hastanesi, İğdır, Türkiye

² SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye

³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

İsmail Dilek

İğdır Dr. Nevruz Erez Devlet Hastanesi, Radyoloji Departmanı, Pir Sultan Abdal Mah. Melekli Yolu Cd. 76000 Merkez/İğdır, Türkiye

T: +90 542 414 1525

E-mail : drismaildilek@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 03.03.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 18.04.2023

Çevrimiçi / Online: 30.09.2023

Orcid ve Mail Adresleri

İsmail Dilek <https://orcid.org/0000-0002-5398-7035>, drismaildilek@gmail.com

Zehra Hilal Adıbelli <https://orcid.org/0000-0001-9265-8114>, adibellizehra@gmail.com

Ali Murat Koç <https://orcid.org/0000-0001-6824-4990>, alimuratkoç@gmail.com

Gamze Dal <https://orcid.org/0000-0001-7555-9130>, gamedal91@hotmail.com

Esra Meltem Nuzlumlalı <https://orcid.org/0000-0003-3620-1261>, emeltemkoç@gmail.com

Asuman Argon <https://orcid.org/0000-0001-7406-0610>, asumanargon@gmail.com

Cite this article/Atf:

Dilek İ, Adıbelli ZH, Koç AM, Dal G, Nuzlumlalı EM, Argon A. Aksiller Lenf Bezlerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Tekstür Analizi Sonuçlarının Patoloji Sonuçları ile Karşılaştırılması. Sakarya Tıp Dergisi 2023;13(3): 348-360 DOI: 10.31832/smj.1259313

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı meme kanserli hastalarda metastatik aksiller lenf nodlarının (ALN) saptanmasında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve tekstür analizi (TA) özelliklerinin etkinliğini araştırmaktır.
Yöntem ve Gereçler	Çalışmaya 2018-2020 tarihleri arasında hastanemiz Girişimsel Radyoloji bölümünde ALN'lere yönelik ince iğne aspirasyon biyopsisi ve/veya kesici iğne biyopsisi işlemi yapılan, dinamik kontrastlı ve diffüzyon meme MRG'de patolojik görünümü ALN'si olan 18 yaş üzeri kadın hastalar dahil edilmiştir.
Bulgular	Benign ve malign lenf nodları arasında T2A yağlı hilus varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,008). MRG tekstür analizi sonuçlarının değerlendirilmesinde; benign ve malign grupta T2 area ve T2 skewness değerleri arasında (sırasıyla p=0,006; 0,029), ADC area ve ADC kurtosis değerleri arasında (sırasıyla p=0,027;0,005), postkontrast T1 area, postkontrast T1 variance ve postkontrast T1 kurtosis değerleri arasında (sırasıyla p=0,036;0,010; <0,001) anlamlı farklılık saptandı. Malign grupta yer alan olguların mikrometastaz ve makrometastaz durumunu ayırt etmede anlamlı olan MR özellikleri prekontrast T1 ağırlıklı görüntülerde ortalama sinyal intensitesi (p=0,048), MR tekstür parametrelerinden T2 ağırlıklı görüntülerde Area, Skewness, Kurtosis; difüzyon ağırlıklı görüntülerde ADC sekanslarda Area, Mean, Kurtosis, Sumentropi, Entropi; postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde Area ve Kurtosis değerleri olduğu görüldü (p:<0,001-0,015).
Sonuç	Manyetik Rezonans görüntüleme bazlı tekstür analizi giderek artan sıklıkta kullanılan bir uygulama olmasına rağmen literatürde aksiller lenf bezine yönelik MRG tekstür analizini araştıran yeterli çalışma yoktur. Noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olan MRG TA, metastatik ALN'leri preoperatif dönemde karakterize etmede diğer MRG yöntemlerine katkı sağlamaktadır.
Anahtar Kelimeler	meme kanseri, lenf nodu, metastaz, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tekstür analizi

Abstract

Introduction	The aim of this study is to investigate the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) and texture analysis (TA) features in detecting metastatic axillary lymph nodes (ALN) in patients with breast cancer.
Materials and Methods	The study included female patients over the age of 18 who underwent fine needle aspiration biopsy and/or cutting needle biopsy for ALNs in the Interventional Radiology department of our hospital between 2018 and 2020, and who had pathological ALN with dynamic contrast and diffusion breast MRI.
Results	There was a statistically significant difference between benign and malignant lymph nodes in terms of the presence of T2A fatty hilum (p=0.008). In the evaluation of MR texture analysis results; A significant difference was found between the T2 area and T2 skewness values (respectively p=0.006; 0.029), between ADC area and ADC kurtosis values (p=0.027;0.005, respectively), between postcontrast T1 area, postcontrast T1 variance and postcontrast T1 kurtosis values (respectively, p=0.036; 0.010; <0.001) in benign and malignant groups. MR features, which are significant in distinguishing between micrometastasis and macrometastasis in cases of the malignant group, mean signal intensity on precontrast T1-weighted images (p=0.048); Area, Skewness, Kurtosis in T2-weighted images of MR texture parameters; Area, Mean, Kurtosis, Sumentropy, Entropy in ADC sequences in diffusion-weighted images; Area and Kurtosis values were observed on postcontrast T1-weighted images (p:<0.001-0.015).
Conclusion	Although magnetic resonance imaging-based texture analysis is an increasingly common application, there are not enough studies in the literature investigating MRI texture analysis for axillary lymph nodes. MRI TA, which is a noninvasive and reproducible method, contributes to other MRI methods in characterizing metastatic ALNs in the preoperative period.
Keywords	breast cancer, lymph node, metastasis, magnetic resonance imaging (MRI), texture analysis



GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tüm kanserler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.¹ Meme kanserinde aksiller lenf nodu (ALN) metastazı yaygın olarak izlenir.² Meme kanserli hastalarda ALN metastazını saptamak, tedavi planlaması ve prognozun belirlenmesinde en önemli faktörlerden biri olarak yer almaktadır.² Meme kanseri olan hastalarda ALN'lerin durumu altın standart olarak sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) ile değerlendirilir.³ Her iki yöntem de invaziv olup potansiyel komplikasyonlara ve morbidite riskine sahiptir. Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yeni teşhis edilmiş meme kanseri olan hastaların klinik evrelemede, memedeki hastalığın boyutunu tanımlamak, karşı taraftaki kanserleri saptamak ve lenfadenopatiji saptamak için sıklıkla kullanılır.⁴ Ameliyat öncesinde yapılan kontrastlı meme MRG'nin mamografi (MMG) veya ultrasonografi (USG) gibi diğer preoperatif görüntüleme yöntemleri kullanılarak saptanamayan kanser odaklarını saptamak için yararlı olduğu belirtilse de metastatik lenf nodlarını (LN) belirlemedeki etkinliği yetersizdir.⁵⁻⁹

Malign tümörlerin büyük kısmı hücresel, moleküler, yapısal-uzaysal farklılıklar gösteren karmaşık sistemlerdir.^{10,11} Tümör içi ve tümörler arası farklılıklar gösteren parametreler tümör heterojenitesi olarak adlandırılır.¹¹ Tümörler arası heterojenite farklı hastalarda aynı tip tümörler arası farklılıklara verilen isim olup farklı biyolojik davranışlar sergileyen, farklı klinik seyirlere neden olan farklı tümör alt tipleri sonucu ortaya çıkar.¹² Meme MR görüntülerinin insan gözüyle değerlendirilmesinin yanı sıra, son yıllarda ortaya çıkan güncel bir analitik yaklaşım, tekstür analizi (TA) yapan yazılımlardan yararlanılarak tümör heterojenitesini ölçmek üzere MRG görüntülerinin ve verilerinin kullanılmasıdır. Bu işlemden görüntülerin TA için görüntüdeki belirli bir alan işaretlenerek aracı yazılım yardımıyla bu alandaki piksellerin sinyal intensiteleri sayısallaştırılarak matematiksel modelleme yoluyla heterojenite indeksleri hesaplanır. TA standart görüntüleme protokollerinden

elde edilen verilere uygulanan bir teknik olarak standart görüntülemelerden elde edilen bilgiyi artırmaya yarar.¹³

Bu çalışmanın amacı meme kanserli hastalarda metastatik aksiller lenf nodlarının saptanmasında MRG ve TA özelliklerinin etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1.Hasta Seçimi

Çalışmaya 2018-2020 tarihleri arasında hastanemiz Girişimsel Radyoloji bölümünde aksiller lenf bezine yönelik İİAB (ince iğne aspirasyon biyopsisi) ve/veya KİB (kesici iğne biyopsisi) işlemi yapılan 18 yaş üzeri kadın hastalar dahil edilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- Memede kitlesi olup, dinamik kontrastlı ve diffüzyon meme MRG'de patolojik görünümlü aksiller lenf bezi olan olgular,
- Aksiller lenf bezine yönelik İİAB ve KİB yapılmış, sitopatolojik ve/veya histopatolojik tanısı konulmuş olgular.

Dışlama kriterleri şu şekildedir:

- MRG görüntülerinde ALN'leri değerlendirmeye engel olacak artefaktlar bulunan hastalar,
- Meme MRG'de patolojik görünümde ALN bulunmayan hastalar,
- Klinik ve patolojik verilerine ulaşılamayan hastalar,
- Preoperatif neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi uygulanan hastalar,
- Sitolojik olarak "Tanısal Olmayan Sitoloji (TOS)" ve "Kuşkulu Sitoloji (KS)" tanısı alanlar
- İİAB yapıp takip eden süreçte eksizyonel biyopsi tanısı olmayan hastalar.

Elektronik kayıtlarda dahil etme kriterlerine uygun 280 hasta saptanmış, dışlama kriterlerinden sonra kalan 139 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olguların sitopatolojik değerlendirmeleri, bilgilere kör ve

tek bir patolog tarafından yapıldı. Hastalara ait preparatlar histokimyasal olarak May-Grünwald-Giemsa, Papanicolaou (PAP) boyama ve sıvı bazlı sitoloji yöntemiyle (ThinPrep) ve oluşturulan hücre bloklarından elde edilen H&E boyalı kesitlerin ışık mikroskopunda incelenmesiyle değerlendirildi. Sitolojik materyaller “Benign Sitoloji (BS)” ve “Malign Sitoloji (MS)”olarak sınıflandırıldı. Değerlendirmeler sonucunda tüm olgular ALN metastazı var /yok olarak sınıflandırılmıştır. Malign sitoloji tanısı alan olgularda metastaz boyutu için hastanın takip eden sentinel lenf nodu ve/veya aksiller diseksiyon materyalindeki boyut esas alındı. Metastaz tespit edilen hastaların metastaz boyutları 2 mm'nin altındaysa mikrometastaz, 2 mm ve üzeri boyutta ise makrometastaz olarak sınıflandırıldı.¹⁴

Bu çalışma lokal Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09 nolu sayı ile 21.10.2020 tarihinde onaylanmıştır ve yazarlar arasında herhangi bir çıkar çalışması bulunmamaktadır.

2. MR Görüntüleme Tekniği

Hastaların meme MRG incelemeleri kliniğimizde bulunan 1,5 Tesla MR cihazı (Magnetom AERA, Siemens, Erlangen, Germany) ile gerçekleştirildi. Menstrüel siklusun meme parankimi üzerindeki etkilerinden kaçınmak için premenopozal dönemdeki hastaların meme MRG tetkiki siklusun 7–14. günleri arasında yapıldı. İnceleme, 8 kanallı yüzeyel meme sargısı kullanılarak, 32 cm görüntüleme alanında ve hasta pron pozisyonunda iken gerçekleştirildi.

İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu için işlem öncesi hastalara antekubital damar yolu açıldı. Çekim esnasında 0,1-0,2 mmol/kg dozda gadolinyum içeren (Meglumin Gadoterat) kontrast madde kullanıldı. Rutin meme MRG inceleme protokolü olarak tüm hastalarda T1A, T2A ve yağ baskılı görüntüler alındı. Daha sonra kontrast madde enjekte edilerek 60 sn aralıklarla 6 kez tekrarlanan T1A dinamik görüntüler elde olundu. Son olarak ise b=50, b=200 ve b=800 sn/mm² değerleri ile diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) gerçekleştirildi. Meme MRG protokolünün

detayları tablo-1’de açıklandı.

3.MR Görüntülerinin Değerlendirilmesi

Hastaların MR görüntüleri biri 10 yıldan fazla deneyime sahip uzman ve diğeri uzmanlık öğrencisi olan iki radyolog tarafından değerlendirildi.

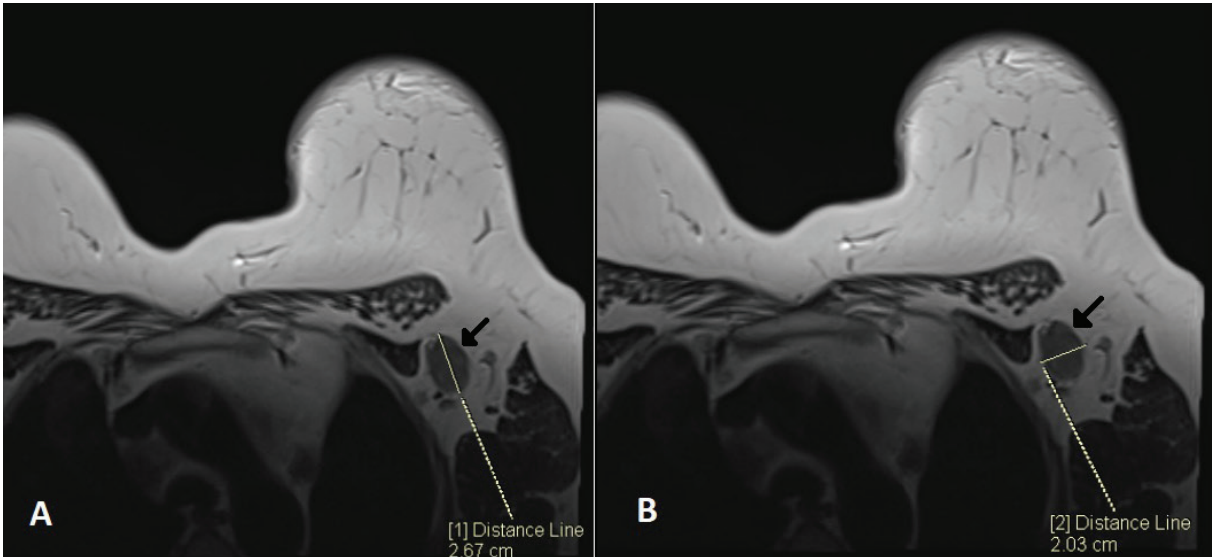
Dinamik meme MR incelemede ALN’yi patolojik görünümü olarak değerlendirme kriterleri olarak önceki çalışmalara benzer şekilde; yağlı hilus kaybı, anteroposterior çap artışı, anteroposterior çap/transvers çap artışı, yuvarlak şekil, asimetric kortikal kalınlaşma, kontur düzensizliği, perifokal ödem yer alıyordu.¹⁵⁻¹⁸

Biyopsi yapılan lenf nodu ile MRG’de üzerinde çalışılan lenf nodunu eşleştirmek için, biyopsi öncesi ve biyopsi sırasında aksillanın yapılmış ayrıntılı ultrason rapor ve görüntüleri kullanıldı. MR değerlendirme aşamasında aksiller bölgede multipl sayıda patolojik görünümü lenf bezi tespit edilmesi durumunda daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde biyopsi yapılan lenf beziyle eşleşebilmek için en büyük boyutlu lenf bezi çalışmaya dahil edildi.^{19,20} Bu aşamaya kadarki incelemeler her iki radyoloğun konsensusu ile gerçekleştirildi. Bu paragrafta tanımlanacak olan incelemeler ise her iki radyolog tarafından ayrı ayrı gerçekleştirilmiş ve sonrasında gözlemciler arasındaki uyum araştırıldı. Olguların patolojik görünümdeki aksiller lenf bezlerinin T2A incelemede yağlı hilus özellikleri, uzun aks ve kısa aks boyutları, transvers çap / anteroposterior çap oranları not edildi (Resim 1). ADC görüntülemesinde iki boyutlu ROI yardımıyla patolojik görünümü ALN etrafında manuel olarak ilgi alanı oluşturuldu, lenf bezinin ADC değerleri not edildi (Resim 2). Prekontrast T1A görüntüleme ve postkontrast 6. dakikada elde olunan geç fazlarda iki boyutlu ROI yardımıyla ALN etrafında manuel olarak ilgi alanı oluşturuldu, lenf bezinin pre ve postkontrast T1A değerleri not edildi (Resim 2). Parsiyel volüm etkisini azaltmak için ROI sınırları sadece lezyonu kapsayacak şekilde dikkatle çizildi.

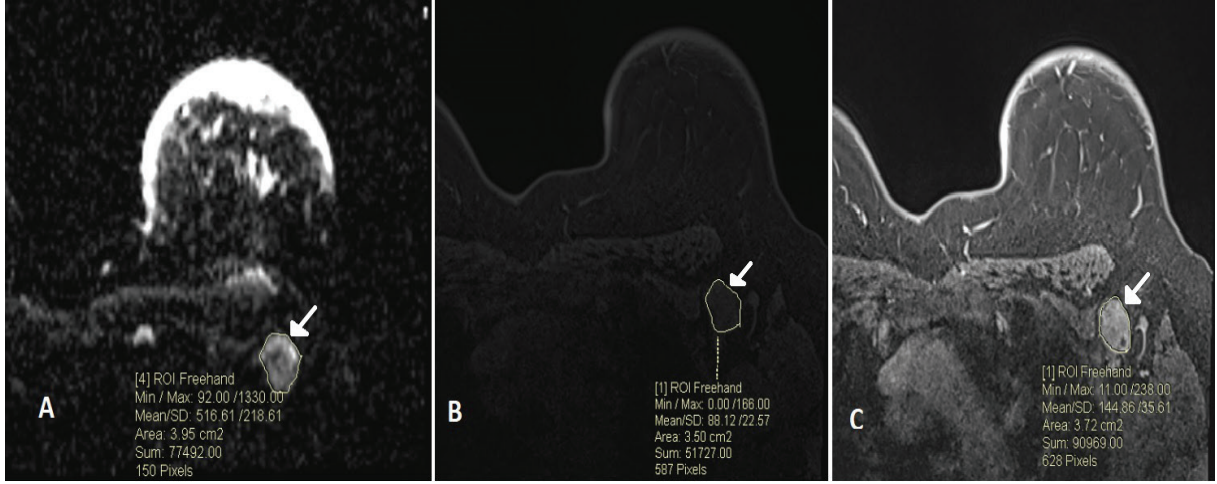
Tablo 1: Meme MRG protokolüne ait parametreler

Sekans	Yağ baskılama tekniği	Kesit kalınlığı	Anatomik düzlem	Parametreler
TSE T1A	Yok	4 mm	Aksiyel	TR:476 msn TE:11 msn matriks:384x297 NEX:1
TIRM T2A	Var	4 mm	Aksiyel	TR:2250 msn TE:56 msn matriks:384x270 NEX:1
TSE T2A	Yok	4 mm	Aksiyel	TR:5350 msn TE:76 msn matriks:320x217 NEX:2
SPAIR T1A	Yok	2 mm	Aksiyel ve Sagittal	TR:4.53 msn TE:1.82 msn matriks:416x313 NEX:1 Flip angle:10°
DAG	Yok	4 mm	Aksiyel	TR:6400 msn TE:66 msn matriks:220x84 NEX:2

TSE : Turbo spin echo
TIRM: Turbo inversion recovery magnitude
SPAIR: Spectral attenuated inversion recovery
DAG: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
NEX : number of excitation
TR: time to repeat
TE: echo time



Resim 1: Meme MRG'de T2 ağırlıklı görüntüleme aksiller bölgede izlenen patolojik görünümümlü lenf bezinin boyut ölçümleri. A:T2 ağırlıklı görüntüleme aksiyel planda patolojik görünümümlü aksiller lenf bezinin uzun aks boyutu ölçümü (siyah ok). B:T2 ağırlıklı görüntüleme aksiyel planda patolojik görünümümlü aksiller lenf bezinin kısa aks boyutu ölçümü (siyah ok).



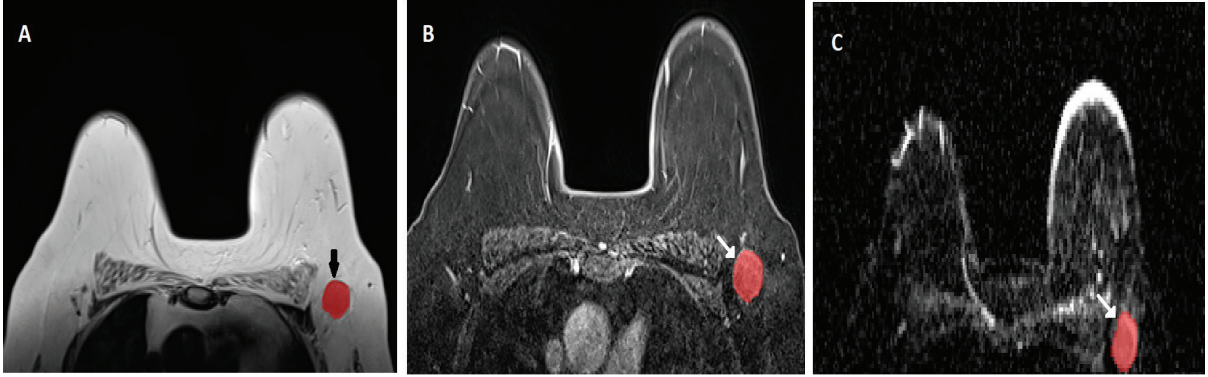
Resim 2: Meme MRG'de diffüzyon ağırlıklı görüntüleme ADC sekansa, kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüleme ve postkontrast 6. dakikada elde olunan T1 ağırlıklı görüntüleme patolojik görünümü aksiller lenf bezinin ADC, kontrastsız T1A ve postkontrast T1A değerlerinin ölçülmesi. A: ADC görüntüleme iki boyutlu ROI yardımıyla patolojik görünümü ALN etrafında manuel olarak ilgi alanı oluşturularak lenf bezinin ADC değerinin ölçülmesi (beyaz ok). B: Kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüleme iki boyutlu ROI yardımıyla patolojik görünümü ALN etrafında manuel olarak ilgi alanı oluşturularak lenf bezinin ADC değerinin ölçülmesi (beyaz ok). C: Kontrastsız T1 ağırlıklı görüntüleme iki boyutlu ROI yardımıyla patolojik görünümü ALN etrafında manuel olarak ilgi alanı oluşturularak lenf bezinin ADC değerinin ölçülmesi (beyaz ok).

4.MRG Tekstür Analizi Prosedürü

MR görüntülerini değerlendirme aşamasında T2A, post-kontrast T1A görüntüleme ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ADC sekanslarda patolojik görünümü olarak belirlenen lenf bezlerinin yer aldığı aksiyel kesitler belirlendi ve DICOM formatında 256x256 matris olarak hazırlandı. Görüntüler, Lodz Teknik Üniversitesi Elektronik Enstitüsünde Szczypinski ve arkadaşları tarafından geliştirilen ücretsiz MaZda 4.6 yazılım programına iki boyutlu (2D) tekstür analizi yapılması amacıyla yüklendikten sonra iki boyutlu ROI yardımıyla aksiller lenf bezi etrafında manuel olarak çizilen ilgi alanı oluşturuldu (Resim 3). ROI belirlenmesi iki radyolog tarafından gerçekleştirildi ve konsensus oluşturularak parsiyel volüm etkisini azaltmak için ROI sınırları sadece lezyonu kapsayacak şekilde dikkatle çizildi. Yazılım programı tarafından otomatik olarak yapılan analizler sonucu her bir vaka için çeşitli tekstür özellikleri elde edildi ve rapor çıktısı alındı. Dört yönlü analizlerde önceki çalışmalarda olduğu gibi bir fark bek-

lenmediği için bu değerler tek parametreye indirildi.²¹

MRG görüntüleri DICOM formatında hazırlandıktan sonra MaZda 4.6 yazılım programı ile yapılan iki boyutlu analiz sonucunda her bir olgu için histogram temelli 4 özellik (ortalama parlaklık/ "mean brightness", değişkenlik/ "variance", çarpıklık/ "skewness", sivrilik/ "kurtosis") ve İkinci düzey tekstür analizlerinden gri düzey eş oluşturma matrisinden 11 adet özellik (açısal ikinci moment/ "angular second moment", kontrast/ "contrast", korelasyon/ "correlation", kareler toplamı/ "sum of squares", çeşitli ortalamalar/ "various averages", değişkenlik/ "variance", ters momentler/ "inverse moments", entropi özellikleri) elde edildi. Literatürdeki güncel MR tekstür analiz çalışmaları incelenerek tekrar edilebilirlik ve güvenilirlik açısından en sık kullanılan ve bizim de bu çalışmada kullandığımız tekstür parametreleri Tablo 2'de özetlendi.^{9,22}



Resim 3: Patolojik görünümlü aksiller lenf bezi etrafında MRG tekstür analizi amacıyla manuel olarak çizilen iki boyutlu ilgi alanı oluşturulması. A: T2 ağırlıklı görüntülemelerde aksiyel planda sol aksiller bölgede yer alan patolojik görünümlü lenf bezi etrafında manuel olarak çizilen iki boyutlu ilgi alanı oluşturulması (siyah ok). B: Postkontrast 6. dakikada elde olunan T1 ağırlıklı görüntülemelerde aksiyel planda sol aksiller bölgede yer alan patolojik görünümlü lenf bezi etrafında manuel olarak çizilen iki boyutlu ilgi alanı oluşturulması (beyaz ok). C: Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde ADC sekansta aksiyel planda sol aksiller bölgede yer alan patolojik görünümlü lenf bezi etrafında manuel olarak çizilen iki boyutlu ilgi alanı oluşturulması (beyaz ok).

Tablo 2: Çalışmada kullanılan tekstür parametreleri ve tanımları	
Parametre	Tanım
Area	Histogramın yüz ölçümü,alanı
Mean	Ortalama piksel değeri, intensite, bir bölgenin parlaklığı
Variance(Standart varyasyon)	Ortalama gri skala değerinden sapmalar
Skewness	Histogramın asimetrisi, piksel dağılımının çarpıklığı
Kurtosis	Histogramın düzlüğü, piksel dağılımının büyüklüğü
Entropi	Gri skala dağılımının düzensizliği
Sum entropi	Görüntüdeki rastgelelik düzeyinin ölçümü

5. Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışma sonucu elde edilen veriler veri tabanına kaydedilerek, istatistiksel analizler SPSS 22 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada toplanan tanımlayıcı analizler sayısal değişkenler için ortalama, ortanca, standart sapma, en küçük – en büyük değer; kategorik değişkenler için sayı, oran, yüzde kullanılarak sunuldu. Verilerin normal dağılımı uyumu Kolmogorov Smirnov ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, değişken özelliğine uygun olarak Ki Kare, Student t ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Posthoc analizler Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. Lezyonların benign/malign ayırımı için belirlene-

cek parametrelerin tanısal karar verdirici özellikleri alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteristic ,ROC) eğrisi analizi ile incelendi. P değerinin 0,05 'in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gözlemciler arası uyumu değerlendirmek için Kappa istatistiği kullanıldı ve Kappa değerleri Landis ve Koch değerlerine göre kategorize edildi:

- 0,81-1,00; neredeyse mükemmel uyum
- 0,61-0,80; önemli uyum
- 0,41-0,60; ılımlı uyum
- 0,21-0,40; adil uyum
- 0,00-0,20; zayıf uyum.23-25

BULGULAR

Çalışmaya toplam 139 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı kadın cinsiyette olup yaş ortalaması $52,95 \pm 12,42$ yıldır (29 – 85 yıl). Hastaların patoloji sonuçları ve MRG özellikleri tablo 3'te yer almaktadır. Patolojik görünümdeki aksiller lenf bezine ait değişkenlerin değerlendirilmesinde gözlemciler arası Kappa uyum dereceleri tablo 4'te gösterildi.

Tablo 3: Hastaların demografik ve klinik verileri, patoloji sonuçları ve MRG özellikleri	
	Ortanca(min-max)
Yas	52(29-85)
Transvers(Tr) çap	14,9(8-38)
Anteroposterio(AP) çap	9,8(5-25,9)
Tr/AP çap oranı	1,45(1-2,76)
Prekontrast T1A	126,66(22,65-272,88)
	n(%)
Patoloji	
Benign	42(30,2)
Malign	97(69,8)
Lenf Bezi Metastaz	
Mikrometastaz	17(17,5)
Makrometastaz	80(82,5)
T2A yağlı hilus	
Seçilen	56(40,3)
Seçilemeyen	83(59,7)

Tablo 4: Gözlemciler arası Kappa uyum dereceleri	
Değişken	Kappa değeri (%95 CI)
T2A yağlı hilus özellikleri	0,816 (0,801-0,832)
Uzun aks/kısa aks boyutlarının değerlendirilmesi	0,736 (0,720-0,749)
Transvers çap/Anteroposterior çap oranının değerlendirilmesi	0,732 (0,721-0,744)
ADC değeri	0,740 (0,731-0,749)
Kontrastsız T1A değeri	0,736 (0,720-0,749)
Postkontrast T1A değeri	0,818 (0,802-0,835)
Tekstür analizi T2A özellikleri	0,734 (0,742-0,749)
Tekstür analizi ADC özellikleri	0,736 (0,720-0,749)
Tekstür analizi postkontrast T1A özellikleri	0,732 (0,721-0,744)

Olguların patoloji sonuçları incelendiğinde %69.8'inin (n=97) malign, %30.2'sinin (n=42) benign olduğu görüldü (Tablo 3). Aksiller lenf nodu biyopsi sonucuna göre benign grupta yer alan olguların primer meme lezyonlarının 22'sinin patoloji sonucunun benign olduğu, 1 olgunun duktal karsinoma in situ, 19 olgunun ise erken evre meme kanseri tanısı aldığı tespit edilmiştir. Erken evre meme CA tanısı alan hastaların cerrahi operasyonları sırasında yapılan SLNB yöntemi ile çıkarılan lenf bezlerinde metastaz saptanmamıştır. Aksiller lenf nodu biyopsi sonucuna göre malign grupta yer alan olgulardan %82.5'inde (n=80) makrometastaz, %17.5'inde (n=17) mikrometastaz izlendi.

Olguların T2A MR görüntülerinin değerlendirmesinde %40,3'ünde (n=56) lenf nodunun yağlı hilusu seçilebilirken, %59,7'sinde (n=83) lenf nodunun yağlı hilusu seçilememekteydi (Tablo 3). Benign ve malign lenf nodları arasında T2A yağlı hilus varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (p=0,008). Benign lenf nodlarında T2A yağlı hilus varlığı %57,1 iken malign lenf nodlarında %33'tü (Tablo 5). Diğer MR parametrelerinde (transvers/anteroposterior çap oranı, kontrastsız ve postkontrast T1A değerleri) malign ve benign grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6).

MR tekstür analizi sonuçlarının değerlendirilmesinde; benign ve malign grupta T2 area ve T2 skewness değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0,006; 0,029). Malign grupta T2 area ve T2 skewness ortanca değerleri benign gruptan daha yüksekti (Tablo 6). Benign ve malign gruplarda ADC area ve ADC kurtosis değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0,027;0,005). Malign grupta ADC area ve ADC kurtosis ortanca değerleri benign gruptan daha yüksekti (Tablo 6). Benign ve malign hastalarda postkontrast T1 area, postkontrast T1 variance ve postkontrast T1 kurtosis değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0,036;0,010; <0,001). Malign hastalarda postkontrast T1 area, postkontrast T1 variance ortanca değeri benign hastalardan daha yüksek-

Tablo 5: T2A yağlı hilus özellikleri ile patolojik alt grupların karşılaştırılması

	Benign	Malign	p
	n(%)	n(%)	
T2 yağlı hilus varlığı			
Var	24(57,1)	32(33)	0,008
Yok	18(42,9)	65(67)	
	Makrometastaz	Mikrometastaz	
	n(%)	n(%)	
T2 yağlı hilus varlığı			
Var	21(26,3)	11(64,7)	0,002
Yok	59(73,8)	6(35,3)	

Tablo 6: MRG özellikleri ve MR TA ölçümlerinin patolojik tanıya göre karşılaştırılması

	Benign	Malign	p
	Ortanca(min-max)	Ortanca(min-max)	
Tr/AP cap orani	1,49(1-2,76)	1,4(1-2,75)	0,434
Prekontrast T1A	129,63(22,65-231,72)	121,82(49,85-272,88)	0,117
Postkontrast T1A	211,46(24,98-365,71)	201,16(75,32-450)	0,106
T2A			
area	109,5(18-1555)	148(38-1142)	0,006
mean	13,02(1,19-135,2)	14,19(1,03-897,12)	0,681
variance	23,4(1,41-92,44)	40,13(1,08-99,96)	0,072
skewness	0,46(-11-15)	0,73(-13-25)	0,029
kurtosis	-0,14(-12-37)	0,07(-14-73)	0,201
sum entropi	12,88(0,91-17,25)	13,56(0,81-16,44)	0,945
entropi	19,03(1,47-173,07)	19,2(1,42-24,01)	0,951
ADC			
area	50,50(26-185)	62(11-224)	0,027
mean	13,87(1,39-161)	15,18(1,23-201)	0,582
variance	41,58(2,13-7574,01)	40,74(1,06-9333,4)	0,880
skewness	0,04(-11,55-0,59)	-0,12(-13,26-15,13)	0,047
kurtosis	-12,32(-133,58-24,58)	10,45(-766-16,91)	0,005
sum entropi	14,09(1,18-137,25)	14,19(0,7-176,95)	0,973
entropi	17,96(13,19-169,36)	18,14(0,83-180,61)	0,980
Postkontrast T1A			
area	183,50(74-1051)	254(47-1052)	0,036
mean	12,85(1,11-104,44)	13,26(1,09-169,86)	0,183
variance	27,89(1,78-558)	18,68(1,24-1021,25)	0,010
skewness	-0,33(-0,9-0,4)	0,35(-15,77-0,85)	0,330
kurtosis	-0,8(-101,7-0,4)	-0,37(-13,25-39,82)	<0,001
sum entropi	16,54(1,55-161,97)	16,27(1,54-18,74)	0,417
entropi	22,91(2,13-27,22)	23,01(2,13-233,41)	0,670

Tablo 7: MR tekstür analizi ölçümlerinin ve MR özelliklerinin makro-mikro metastaz durumuna göre karşılaştırılması			
	Mikrometastaz	Makrometastaz	p
	Ortanca(min-max)	Ortanca(min-max)	
Tr AP cap oranı	1,6(1,15-2,75)	1,37(1-2,64)	0,178
Prekontrast T1A	149,43(73,82-272,88)	120,9(49,85-211,54)	0,048
T2A			
area	80(38-154)	171(67-1142)	<0,001
skewness	0,21(-26,86)	0,85(-26,01)	0,000
kurtosis	-0,73(-40,06)	0,17(-88,72)	0,002
ADC			
area	37(20-87)	75,5(11-224)	<0,001
mean	16,3(7,2-201)	14,32(1,23-190,5)	0,014
kurtosis	-12,99(-17,62)	-0,98(-782,91)	0,015
sumentropi	12,9(0,7-15,48)	14,28(0,75-176,95)	0,002
entropi	16,26(0,83-18,88)	18,57(0,87-180,61)	0,001
Postkontrast T1A			
area	126(47-394)	283,5(77-152)	<0,001
kurtosis	-0,89(-13,39)	-0,12(-52,02)	0,001

Tablo 8: Lezyonların benign-malign ayırımında kullanılabilecek prediktif parametrelerin ROC eğrisi verileri					
Parametreler	AUC (%95 CI)	p	Kesim değeri	Sensitivite	Spesifisite
T2A area	0,647 (0,553-0,741)	0,006	124,5	%60,8	%61,9
T2A skewness	0,617 (0,519-0,715)	0,029	0,55	%60,8	%57,1
ADC area	0,618 (0,523-0,714)	0,027	50,5	%61,9	%50
ADC skewness	0,607 (0,512-0,701)	0,047	0,03	%63,9	%54,8
ADC kurtosis	0,652 (0,555-0,748)	0,005	-12	%62,9	%61,9
Postkontrast T1A area	0,612 (0,516-0,709)	0,036	199	%59,8	%54,8
Postkontrast T1A variance	0,637 (0,540-0,735)	0,010	24,17	%61,9	%61,9
Postkontrast T1A kurtosis	0,702 (0,611-0,793)	<0,001	-0,58	%66	%64,3

ken, benign hastalarda postkontrast T1 kurtosis ortanca değerleri malign hastalardan daha yüksekti (Tablo 6).

Makrometastaz ve mikrometastaz olan malign lenf nodları arasında T2A yağlı hilus varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0,002$). Mikrometastaz olan lenf nodlarında T2A yağlı hilus varlığı %64,7 iken makrometastaz olan lenf nodlarında %26,3'tü (Tablo 5). Malign grupta yer alan olguların mikrometastaz ve makrometastaz durumunu ayırt etmede anlamlı olan MR özellikleri prekontrast T1 ağırlıklı görüntülerde ortalama sinyal intensitesi ($p=0,048$), MR tekstür parametrelerinden T2 ağırlıklı görüntülerde Area, Skewness, Kurtosis; difüzyon ağırlıklı görüntülerde ADC sekanslarda Area, Mean, Kurtosis, Sumentropi, Entropi; postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde Area ve Kurtosis değerleri olduğu görüldü ($p<0,001-0,015$) (Tablo 7).

MR tekstür analiz parametrelerinden T2 area, T2 skewness, ADC area, ADC skewness, ADC kurtosis, DCE area, DCE variance ve DCE kurtosis değerlerinin benign ve malign lenf nodlarının ayırımı açısından prediktif tanısal değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Yapılan analiz sonuçlarına ilişkin eğri altında kalan alan (AUC), sensitivite, spesifite ve kesim değerleri Tablo 8'de belirtildi.

TARTIŞMA

ALN metastazı, meme kanseri olan hastalarda prognozu etkileyen ana faktörlerden birisi olmakla birlikte, saptanması hasta yönetimi, tedavisi açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızdaki olguların patoloji sonuçları incelendiğinde olguların 3'te 2'sinden fazlasının (%69,8) malign olduğu görüldü. Ha ve arkadaşlarının meme MRG'de aksiller lenf bezine yönelik tanısal performansı araştırdıkları çalışmada 487 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bu hastaların histopatolojik değerlendirme sonuçları %14'ü ($n=68$) malign, %86'sı ($n=419$) benign şekilde sonuçlanmıştır.²⁶ Zaiton ve arkadaşlarının yeni teşhis edilen meme CA'da aksiller lenf bezlerini tahmin etmede difüzyon ağırlıklı MRG'nin tanısal performansını araştırdıkları çalışmada,

çalışmaya dahil edilen 208 lenf nodunun histopatolojik değerlendirme sonuçları %60,5 ($n=126$ malign), %39,5 ($n=82$) benign olarak sonuçlanmıştır.²⁷ Meme radyolojisi ve girişimsel radyoloji bölümümüzde meme CA kuşkusu olup sadece aksillada asimetric korteks kalınlığı, kısa çap artımı, yağlı hilus seçilememesi gibi metastaz açısından kuşku taşıyan lenf bezlerine İİAB-KİB yapılmış, tipik reaktif görünümde olan lenf bezlerine ise biyopsi işlemi yapılmamıştır. Buna bağlı olarak aksiller lenf bezi biyopsisi olan hastalar çalışma grubumuzu oluşturduğundan, aksiller metastaz saptanmayan hasta sayısının literatüre göre düşük olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, T2A görüntüde yağlı hilus varlığı açısından yapılan değerlendirmede benign ve malign gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (%57,1-%33). Zaiton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer oranlar elde edilmiştir.³¹ Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metastatik lenf bezlerinin % 40'ında yağlı hilus görülürken, tüm reaktif lenf bezlerinde yağlı hilusun seçilebildiği bildirilmiştir.²⁸ Mortellaro ve arkadaşları T2 STIR görüntüler üzerinden yaptıkları çalışmada yağlı hilus kaybı ile metastatik lenf bezleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varmış ve çalışmalarının bu ilişki ile ilgili ilk rapor olduklarını bildirmişlerdir.²⁹

Benign-malign grup arasında MRG TA özelliklerinden; skewness, ADC area ve kurtosis, postkontrast T1A area, variance ve kurtosis değerlerinde anlamlı T2A area ve farklılık saptandı. Fusco ve arkadaşlarının yağ baskılı postkontrast T1 ağırlıklı sekanslarda metastatik ve metastatik olmayan aksiller lenf bezlerinin morfolojik özelliklerini değerlendirdikleri Circularity, Compactness, Irregularity, Diameter, Rectangularity, Radial length, Volume, Smoothness, Curvature, Roughness, Sphericity, Eccentricity, Surface, Spiculation, Convexity, Entropy, Elongation parametrelerini içeren radiomics çalışmasında Circularity dışındaki tüm parametrelerin medyanı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada her bir parametre için ROC eğrileri

oluşturularak parametrelerin cut-off değerleri belirtilmiş ve metastatik lenf düğümleri ve metastatik olmayan lenf düğümleri arasındaki en iyi ayrımı sağlayan morfolojik parametrelerin Compactness, Curvature, Radial length, Roughness, Smoothness, ve Spiculation olduğu bildirilmiştir.⁹ Tanımlanan parametreler bizim çalışmamızda da anlamlı sonuçlanan Area, Skewness, Kurtosis, Entropy parametreleri ile benzerlik göstermektedir (Tablo 6). Schacht ve arkadaşlarının kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslarda metastatik ve benign ALN'leri ayırt etmek için otomatik olarak çizilen ROI'ye dayalı radiomic çalışmasında anlamlı bulunan morfolojik parametreler Radyal gradient varyansı, Sphericity/Circularity; tekstür parametreleri ise Correlation, Difference in variance, Energy olarak bildirilmiştir. Bu analize dayalı olarak metastatik lenf bezlerinin radyal gradyan histogramında artan varyans, artan dairesellik, azalmış enerji (daha az homojen görünüm), varyansta azalmış fark, artan korelasyon parametrelerine sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.³⁰ Tanımlanan parametreler bizim çalışmamızda da anlamlı sonuçlanan Skewness, Kurtosis, Variance parametreleri ile benzerlik göstermektedir (Tablo 6).

Metastazlar, makrometastazlar (>2 mm), mikrometastazlar (0.2-2 mm) ve izole edilmiş tümör hücre kümeleri (bir bölümden <0.2 mm veya <200 kanser hücresi) olarak sınıflandırılır.¹⁴ Bu küçük metastatik birikintilerin klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Artan nodal yükün orantılı olarak hasta sağlığını azaltması nedeniyle erken invaziv meme kanserinde nodal metastazın en iyi nasıl yönetileceğine dair sorular gündeme gelmiştir.³¹ Malign grupta yer alan olgularda; makrometastaz ve mikrometastaz durumunu ayırt etmede subgruplar arasında MRG özelliklerinden T2A yağlı hilus varlığı, prekontrast T1A ortalama sinyal intensitelerinde; MRG TA özelliklerinden; T2A area, skewness, kurtosis, ADC area, mean, kurtosis, sumentropi, entropi, postkontrast T1A area ve kurtosis değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Meme kanseri tanısı olan hastalarda mikrometastazların prognostik önemine yönelik tartışmalar zıtlıklar içermekte olup hala tartışmalıdır. Mil-

lis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mikrometastazların prognostik önemi olmadığını söylemektedirler.³² Reed ve arkadaşlarının geniş hasta sayısı ile sentinel lenf nodu taraması yaptıkları çalışmada, uzak nüks oranlarını sentinel lenf nodu negatif olan grupta %6, mikrometastaz saptanan grupta %14, sentinel lenf nodu pozitif olan grupta %21 olarak saptamış ve sentinel lenf nodunda mikrometastaz saptanan hastalarda aksiller lenf nodu diseksiyonu ve daha agresiv adjuvan terapi uygulanabileceğini bildirmişlerdir.³³ Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile mikrometastazların saptanabilmesi SLNB gerekliliğini ve buna bağlı ortaya çıkabilecek yan etkileri azaltabilmesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Mikrometastaz düzeyindeki nodal yayılımların radyolojik olarak ve standart hematoksilin-eozin boyalı preparatlarda histomorfolojik olarak tanınması oldukça sınırlı iken biz çalışmamızda noninvaziv, pratik bir yöntem olarak dinamik meme MR özellikleri ve MRG TA özellikleri parametrelerinin tanıya faydalı olduğunu bulduk.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir, çalışmanın retrospektif karakterine bağlı olarak biyopsi yapılan lenf nodu ile MR'da patolojik olarak görüntülenen lenf nodunu eşleştirmede bazı olgularda belirsizlikler mevcuttu. Bu sorunu, biyopsi işleminde en büyük çapa sahip malign görünümlü lenf nodundan işlemin yapıldığını teyid edip, MRG'de de en büyük çaplı malign görünümlü lenf nodundan ölçümler yaparak giderdik. Diğer bir sınırlama, küçük lezyonların düşük vokselle sayıları nedeniyle tekstür analizinin güvenilirliğinin azalmasıdır. Piksel sayıları ve intensite farklarının daha az olması lezyon içi heterojenitenin hesaplanmasında yanlışlıklara neden olabilmektedir. Çalışmada ROI'nin manuel olarak çizilmesi ve bunun bir sonucu olarak ortaya çıkan subjektiflik önemli diğer bir kısıtlılıktır.

SONUÇ

Manyetik Rezonans görüntüleme bazlı tekstür analizi giderek artan sıklıkta kullanılan bir uygulama olmasına rağmen literatürde aksiller lenf bezine yönelik MR teks-

tür analizini araştıran yeterli çalışma yoktur. Noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntem olan MRG TA, metastatik ALN'leri preoperatif dönemde karakterize etmede diğer MRG yöntemlerine katkı sağlamaktadır.

Etik kurul onayı

Çalışma SBÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından 28.05.2020 tarihli, 48865165-302 sayılı, 2 (iki) hakem değerlendirmesiyle ve SBÜ İzmir Bozyaka EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21.10.2020 tarihli, 09 sayılı kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır.

Kaynaklar

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424
- Zhou P, Wei Y, Chen G, Guo L, Yan D, Wang Y. Axillary lymph node metastasis detection by magnetic resonance imaging in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Thorax Cancer.* 2018 Aug 1 [cited 2021 Mar 30];9(8):989-96.
- Popli MB, Sahoo M, Mehrotra N, Choudhury M, Kumar A, Pathania OP, et al. Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australas Radiol.* 2006 Apr [cited 2021 Mar 31];50(2):122-6
- Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2007 Mar 29 [cited 2021 Mar 30];356(13):1295-303
- Choi HY, Park M, Seo M, Song E, Shin SY, Sohn YM. Preoperative axillary lymph node evaluation in breast cancer: Current issues and literature review. Vol. 33, *Ultrasound Quarterly.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017 [cited 2021 Mar 31]. p. 6-14
- He N, Xie C, Wei W, Pan C, Wang W, Lv N, et al. A new, preoperative, MRI-based scoring system for diagnosing malignant axillary lymph nodes in women evaluated for breast cancer. *Eur J Radiol.* 2012 Oct 1;81(10):2602-12
- Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol* (2000) 10:1464-71. doi: 10.1007/s003300000370
- Zhao J, Zhang J, Zhu QL, Jiang YX, Sun Q, Zhou YD, et al. The value of contrast-enhanced ultrasound for sentinel lymph node identification and characterisation in pre-operative breast cancer patients: A prospective study. *Eur Radiol* (2018) 28:1654-61. doi: 10.1007/s00330-017-5089-0
- Fusco R, Sansone M, Granata V, Di Bonito M, Avino F, Catalano O, et al. Use of Quantitative Morphological and Functional Features for Assessment of Axillary Lymph Node in Breast Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *BioMed Res Int* (2018) 2018:2610801. doi: 10.1155/2018/2610801
- Gerashchenko TS, Denisov EV, Litviakov NV, et al. Intratumor heterogeneity: nature and biological significance. *Biochemistry (Mosc).* 2013;78(11):1201-1215
- Michor F, Polyak K. The origins and implications of intratumor heterogeneity. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(11):1361-1364
- Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer.* 2012;12(5):323-334
- Cook GJR, Yip C, Siddique M, Goh V, Chicklore S, Roy A, et al. Are pretreatment 18F-FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med.* 2013 Jan [cited 2021 Apr 3];54(1):19-26
- International Agency for Research on Cancer (IARC) WHO histological classification of tumours of the breast. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. World health organization classification of tumours, pathology & genetics tumours of the breast and female genital organs. IARC Press; Lyon: 2003. pp. 10-12
- Baltzer PAT, Dietzel M, Burmeister HP, Zoubi R, Gajda M, Camara O, et al. Application of MR mammography beyond local staging: Is there a potential to accurately assess axillary lymph nodes? Evaluation of an extended protocol in an initial prospective study. *Am J Roentgenol.* 2011 May [cited 2021 Mar 31];196(5)
- Kvistad KA, Rydland J, Smethurst HB, Lundgren S, Fjosne HE, Haraldseth O. Axillary lymph node metastases in breast cancer: Preoperative detection with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol.* 2000 [cited 2021 Mar 31];10(9):1464-71
- Kortweg MA, Zwanenburg JJM, Hoogduin JM, Van Den Bosch MAA, Van Diest PJ, Van Hillegersberg R, et al. Dissected sentinel lymph nodes of breast cancer patients: Characterization with high-spatial-resolution 7-T MR imaging. *Radiology.* 2011 Oct 1 [cited 2021 May 3];261(1):127-35
- Mortellaro VE, Marshall J, Singer L, Hochwald SN, Chang M, Copeland EM, et al. Magnetic resonance imaging for axillary staging in patients with breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Aug 1 [cited 2021 May 3];30(2):309-12
- Memarsadeghi M, Riedl CC, Kaneider A, Galid A, Rudas M, Matzek W, et al. Axillary lymph node metastases in patients with breast carcinomas: Assessment with nonenhanced versus USPIO-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2006 Nov [cited 2021 May 3];241(2):367-77
- Chung J, Youk JH, Kim JA, Gweon HM, Kim EK, Ryu YH, et al. Role of diffusion-weighted MRI: Predicting axillary lymph node metastases in breast cancer. *Acta radiol.* 2014 Oct 1 [cited 2021 May 3];55(8):909-16
- Holli K, Lääperi A-L, Harrison L, et al. Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images. *Acad Radiol.* 2010;17(2):135-141
- Maos N, Dai Y, Lin F, Ma H, Duan S, Xie H, Zhao W, Hong N. Radiomics Nomogram of DCE-MRI for the Prediction of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *Front Oncol.* 2020 Oct 27;10:541849. doi: 10.3389/fonc.2020.541849. PMID: 33381444; PMCID: PMC7769044
- Landis A, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74
- Adibelli ZH, Ergenc R, Oztekin O, Ecevit S, Unal G, Abalı Y. Observer variability of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) lexicon for mammography. *Breast Care* 2010;5:11-6
- Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med* 2005;37:360-3
- Ha SM, Chae EY, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ, Kim HH. Diagnostic performance of standard breast MR imaging compared to dedicated axillary MR imaging in the evaluation of axillary lymph node. *BMC Med Imaging.* 2020 May 1 [cited 2021 May 5];20(1):1-8
- Zaiton F, Shehata SM, Abo Warda MH, Alekrashy MA. Diagnostic value of MRI for predicting axillary lymph nodes metastasis in newly diagnosed breast cancer patients: Diffusion-weighted MRI. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2016 Jun 1;47(2):659-67
- Arslan G, Altintoprak KM, Yirgin IK, Atasoy MM, Celik L. Diagnostic accuracy of metastatic axillary lymph nodes in breast MRI. *Springerplus.* 2016 Dec 1 [cited 2021 May 3];5(1)
- Mortellaro VE, Marshall J, Singer L, Hochwald SN, Chang M, Copeland EM, et al. Magnetic resonance imaging for axillary staging in patients with breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2009 Aug 1 [cited 2021 May 3];30(2):309-12
- Schacht D V., Drukker K, Pak I, Abe H, Giger ML. Using quantitative image analysis to classify axillary lymph nodes on breast MRI: A new application for the Z 0011 Era. *Eur J Radiol.* 2015 Mar 1 [cited 2021 Mar 31];84(3):392-7
- Naidoo K, Pinder SE. Micro- and macro-metastasis in the axillary lymph node: A review. Vol. 15, *Surgeon.* Elsevier Ltd; 2017. p. 76-82
- Millis RR, Springall R, Lee AHS, Ryder K, Rytina ERC, Fentiman IS. Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer. *Br J Cancer.* 2002 Feb 1 [cited 2021 May 4];86(3):396-401
- Reed J, Rosman M, Verbanac KM, Mammie A, Cheng Z, Tafra L. Prognostic Implications of Isolated Tumor Cells and Micrometastases in Sentinel Nodes of Patients with Invasive Breast Cancer: 10-Year Analysis of Patients Enrolled in the Prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg.* 2009 Mar [cited 2021 May 4];208(3):333-40