

## Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in focal breast lesions: analysis of 78 cases with pathological correlation

### *Risonanza magnetica in diffusione nella tipizzazione delle lesioni focali della mammella: analisi di 78 casi sottoposti a controllo anatomico-patologico*

F. Fornasa<sup>1</sup> • L. Pinali<sup>1</sup> • A. Gasparini<sup>1</sup> • E. Tonioli<sup>1</sup> • S. Montemezzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Ospedale Scaligero Veronese, Via Fontanelle, 1, 37047 S. Bonifacio, Verona, Italy

<sup>2</sup>Department of Radiology, Ospedale Civile Maggiore, P.le Stefani 1, 37100 Verona, Italy

Correspondence to: F. Fornasa, Tel.: +39-045-6138641, Fax: +39-045-6138013, e-mail: francescafornasa@libero.it

Received: 3 February 2009 / Accepted: 7 May 2009 / Published online: 13 November 2010

© Springer-Verlag 2010

#### Abstract

**Purpose.** This study assessed the usefulness of magnetic resonance diffusion-weighted imaging (DWI) in distinguishing between benign and malignant breast lesions.

**Materials and methods.** Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) and DWI with determination of the apparent diffusion coefficient (ADC) were performed on 78 women, each with a focal breast lesion at least 7 mm in diameter, which was studied by cytology or histology.

**Results.** Final diagnoses were obtained by cytology in 29 cases and histology in 49 (11 percutaneous biopsies and 38 surgical specimens). There were 43 benign lesions (13 fibrocystic disease, eight fibroadenoma, seven adenosis, five normal breast tissue, four inflammatory lesions, three intramammary lymph nodes, two scleroelastosis and one fat necrosis) and 35 malignant lesions (30 invasive ductal carcinoma, two invasive lobular carcinoma, one ductal carcinoma in situ, one carcinomatous mastitis and one metastasis from neuroendocrine carcinoma). The mean ADC values were  $1.677 \pm 0.151$  for benign lesions and  $1.298 \pm 0.129$  for malignant lesions ( $p < 0.001$ ). With an ADC cutoff value of 1.48, DWI had 88.6% sensitivity [confidence interval (CI) 78.1%–99.1%] and 95.3% specificity (CI 88.9%–100%), with 31 true positives, four false negatives (three invasive ductal carcinoma and one carcinomatous mastitis), 41 true negatives and two false positives (one fat necrosis and one fibroadenoma). With the cutoff value set at 1.52, DWI sensitivity (35 true positive, no false negative) was 100% and specificity was 86% (CI 75.7%–96.3%) due to 37 true negatives and six

#### Riassunto

**Obiettivo.** Scopo del nostro lavoro è stato stabilire l'utilità dell'imaging in risonanza magnetica (RM) pesata in diffusione (DWI) nel distinguere le lesioni mammarie benigne da quelle maligne.

**Materiali e metodi.** La RM con mezzo di contrasto e la DWI, con misurazione del coefficiente di diffusione apparente (ADC), sono state eseguite in 78 pazienti di sesso femminile, ognuna portatrice di una lesione focale della mammella con diametro di almeno 7 mm sottoposta ad indagini citologica o biptica.

**Risultati.** La diagnosi finale è stata ottenuta mediante citologia in 29 casi ed istologia in 49 (11 biopsie percutanee e 38 pezzi operatori). 43 lesioni sono risultate benigne (13 casi di mastopatia fibrocistica, 8 di fibroadenoma, 7 di adenosi, 5 di tessuto mammario normale, 4 di lesioni flogistiche, 3 di linfonodi intramammary, 2 di scleroelastosi ed 1 di steatonecrosi) e 35 maligne (30 carcinomi duttali infiltranti, 2 carcinomi lobulari infiltranti, 1 carcinoma duttale in situ, 1 mastite carcinomatosa ed 1 metastasi da carcinoma neuroendocrino). I valori medi di ADC sono risultati di  $1,677 \pm 0,151$  per le lesioni benigne e di  $1,298 \pm 0,129$  per quelle maligne ( $p < 0,001$ ). Ponendo il cut off di ADC pari a 1,48, la DWI ha raggiunto una sensibilità (31 veri positivi; 4 falsi negativi, rappresentati da 3 carcinomi duttali infiltranti e da una mastite carcinomatosa) dell'88,6% (intervallo di confidenza [IC]: 78,1%–99,1%) ed una specificità (41 veri negativi; 2 falsi positivi, dovuti ad un caso di steatonecrosi e ad un fibroadenoma) del 95,3% (IC: 88,9%–100%). Con il cut off di 1,52, la

false positives (an additional two fibroadenoma and two fibrocystic disease compared with those recorded with the cutoff set at 1.48). The overall accuracy of DWI considering both cutoff values (72 correct evaluations out of 78 cases) was 92.3% (CI 86.4%–98.2%).

**Conclusions.** DWI is a reliable tool for characterising focal breast lesions.

**Keywords** Breast cancer · Magnetic resonance imaging · Diffusion weighted imaging

*sensibilità (35 veri positivi; nessun falso negativo) è risultata del 100% e la specificità (37 veri negativi; 6 falsi positivi, per l'aggiunta ai due falsi positivi riscontrati con cut off di 1,48 di 2 fibroadenomi e 2 casi di mastopatia fibrocistica) dell'86% (IC: 75,7%–96,3%). Con entrambi i cut off l'accuratezza globale della DWI (72 risultati esatti su 78 casi) è stata del 92,3% (IC: 86,4%–98,2%).*

**Conclusioni.** La DWI è uno strumento affidabile nella tipizzazione delle lesioni focali mammarie.

**Parole chiave** Carcinoma mammario · Risonanza magnetica · Diffusione RM

## Introduction

With its ability to provide high-resolution morphological imaging combined with information about intralesional blood flow based on spatial and temporal contrast-enhancement patterns, conventional dynamic magnetic resonance imaging (MRI) has widely demonstrated its diagnostic value in breast imaging [1, 2]. MRI is able to detect tumours missed at mammography or ultrasonography [3–8], stage tumours more accurately (especially the intraductal component) and characterise lesions as benign or malignant [9–13]. However, there is still room for improvement in breast MRI: the need to use a contrast agent prolongs (albeit not unreasonably) imaging times, makes the examination expensive and carries a risk of potential toxicity of paramagnetic contrast material. Furthermore, although highly sensitive, breast MRI has suboptimal specificity (68%–96%) in diagnosing neoplasms [14–18]. With the elimination of artefacts related to field nonuniformity [21] – such as magnetic susceptibility and chemical shift [22] – made possible by technological progress and in particular by parallel imaging [11, 19, 20], diffusion-weighted imaging (DWI) has successfully been introduced into routine clinical practice. DWI – which has higher contrast resolution than MRI and does not require contrast administration [19, 23] – was initially used to diagnose cerebral ischaemia. However, it has also shown to be valuable in characterising expansile lesions in different organs and systems thanks to its ability to reflect structural features (histological composition and cellularity) [24–33] that do not affect lesion appearance on conventional MRI, which is unable to visualise tumour histology and quantitative cell/stroma ratio [19, 21]. Although with some minor differences in opinion, numerous studies have reported the potential advantages of DWI compared with MRI in evaluating expansile breast lesions [14, 16, 19, 31, 34–36].

The aim of this study was to examine the diagnostic

## Introduzione

*Grazie alla capacità di desumere – dal pattern spaziale e dall'andamento temporale della captazione del mezzo di contrasto para-magnetico (M<sub>d</sub>C) – dati relativi alla circolazione ematica intra-lesionale e di acquisire parallelamente fini dettagli morfologici in immagini ad elevata risoluzione spaziale, la risonanza magnetica (RM) convenzionale dinamica ha ampiamente dimostrato, negli ultimi 15 anni, la sua efficacia diagnostica in ambito senologico [1, 2]. La RM è infatti in grado di identificare neoplasie non riconoscibili all'esame mammo-ecografico [3–8], di valutarne più accuratamente di questo l'estensione (specie nella componente intraduttale) e, in molti casi, di definire la natura benigna o maligna delle neoformazioni [9–13]. La RM della mammella rimane, tuttavia, un'indagine ancora suscettibile di miglioramenti: la necessità di ricorrere al M<sub>d</sub>C ne prolunga (seppure in misura non insormontabile) la durata, la rende costosa e la espone ai rischi potenziali di tossicità impliciti nella somministrazione degli agenti para-magnetici. Per quanto altamente sensibile, la RM mammaria presenta inoltre specificità non ottimale (68%–96%) nella diagnosi di neoplasia [14–18]. Da quando l'evoluzione tecnologica – in seguito soprattutto all'introduzione della tecnica di imaging parallelo [11, 19, 20] – è stata in grado di rimuovere gli artefatti causati dalla non-uniformità del campo magnetico [21] quali quelli di suscettibilità e di chemical shift [22], la RM con imaging pesato in diffusione (diffusion-weighted imaging, DWI) è stata introdotta con successo nella pratica clinica. Inizialmente impiegata nella diagnosi dell'ischemia cerebrale, la DWI – che rispetto alla RM è dotata di più alta risoluzione di contrasto e non presenta gli effetti sfavorevoli connessi alla necessità del ricorso al M<sub>d</sub>C [19, 23] – si è dimostrata utile nella tipizzazione delle lesioni espansive di diversi organi e apparati, grazie alla sua capacità di riflettere caratteri strutturali delle lesioni stesse (essenzialmente la composizione istologica e la cellularità) [24–33] che non ne condizionano*

performance of DWI in a series of patients with focal breast lesions, all studied by MRI and cytology and/or histology.

## Materials and methods

### Inclusion criteria

Between November 2006 and June 2008, we recruited 241 women with mammographic and sonographic findings of at least one focal breast lesion deserving further investigation with MRI. Four patients were excluded because of contraindications to MRI (two had claustrophobia; two wore a pace-maker); 17 patients were not eligible, as the long axis of the focal lesion was 6 mm or less on MRI. In addition, 140 patients had pathognomonic signs of benign disease on MRI and DWI so that no pathological examination was required. Finally, one patient refused cytological evaluation, and another did not provide consent to participate. Our series therefore included 78 patients (mean age 44.1 years; range: 18–77) for a total of 78 focal breast lesions with a long axis of 7 mm or more on MRI, which were studied by both conventional MRI and DWI and for whom an adequate cytological and/or histological examination was available.

### Diagnostic investigations

#### MRI

All examinations were performed with a 1.5-T scanner (Signa Excite, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) with axial scans acquired with a four-channel surface coil and the patient in prone position. In our protocol, precontrast conventional MRI is carried out with one T2-weighted fat-suppressed sequence (TR/TE 4000/31.6 ms; acquisition matrix 256×256; NEX=2; field of view 32×32 cm; slice thickness 4 mm with 0.4 interval; duration 3 h 49 s), and one T1-weighted fast spin-echo sequence (TR/TE 540/7.1 ms; acquisition matrix 320×256; NEX=2; field of view 34×34 cm; slice thickness: 4 mm with 0.4 interval; duration: 2'56"). The dynamic examination is done with a T1-weighted gradient-echo sequence (TR/TE: 4.6/2.1 ms; acquisition matrix: 256×256; NEX=1; field of view: 32×32 cm; slice thickness 4 mm with 0.4 interval; flip angle 10°; duration 7 h 13 s) and includes one baseline acquisition and six sequential acquisitions each lasting approximately 1 min, after intravenous infusion of 0.2 ml/kg gadolinium-based contrast agent (Dotarem, Guerbet, Roissy, France) at a flow rate of 2.5 ml/s.

#### DWI

Diffusion-weighted images were acquired in the axial plane with an echo planar (Asset) sequence using the parallel

*l'aspetto nell'imaging RM convenzionale, nel quale infatti istotipo tumorale e rapporto quantitativo fra cellule e stroma non hanno solitamente traduzione [19, 21]. Alcuni lavori apparsi negli ultimi anni in letteratura testimoniano, seppure con qualche marginale discordanza di opinioni, i vantaggi che la DWI è potenzialmente in grado di apportare rispetto alla RM nella valutazione delle lesioni espansive della mammella [14, 16, 19, 31, 34–36].*

*Scopo di questo lavoro è esaminare la performance diagnostica della DWI in una serie di lesioni focali mammarie, tutte sottoposte sia ad indagine RM sia a verifica citologica e/o biptica.*

## Materiali e metodi

### Criteri di inclusione

*Nel periodo compreso fra novembre 2006 e giugno 2008 sono state prese in considerazione, per l'inclusione in questo studio, 241 pazienti di sesso femminile nelle quali l'esame mammo-ecografico aveva messo in evidenza almeno una lesione focale giudicata meritevole di approfondimento diagnostico mediante RM. Quattro pazienti sono state escluse dallo studio per la loro impossibilità ad espletare l'indagine RM (2 in quanto claustrofobiche; 2 portatrici di pace-maker); 17 pazienti sono state giudicate non eleggibili per la valutazione DWI in quanto portatrici di lesioni focali il cui asse maggiore è risultato alla RM pari o inferiore a 6 mm. In 140 pazienti, inoltre, sia l'indagine RM che quella DWI hanno dato esito a reperti patognomonicamente di benignità, che non hanno fatto ritenere necessario il ricorso alla tipizzazione anatomo-patologica. Infine, una paziente ha rifiutato di sottoporsi all'approfondimento citologico proposto, mentre un'altra non ha espresso il proprio consenso alla propria inclusione nello studio. Rientrano pertanto in questa casistica 78 pazienti (età media: 44,1 anni; range: 18–77) che hanno espresso il proprio consenso informato all'inclusione nello studio, portatrici di altrettante lesioni focali mammarie con asse maggiore valutato in RM non inferiore a 7 mm, sottoposte sia a RM convenzionale che a DWI, delle quali è disponibile, come gold standard, un esame citologico e/o istologico giudicato adeguato dall'anatomo-patologo.*

### Indagini diagnostiche

#### RM

*Tutte le indagini sono state condotte con la paziente in decubito prono, utilizzando scansioni assiali acquisite mediante una bobina da superficie a 4 canali, su un apparecchio da 1,5 T (Signa Excite, General Electric Medical*

imaging technique (TR/TE 4,000/55.2 ms; acquisition matrix 64×64; NEX=8; field of view 34×34 cm; slice thickness 7 mm with 0.4 interval; duration: 2 h 08 s). Through linear regression analysis of the natural logarithm of the signal intensity versus the diffusion gradient (b) used (0 and 800 s/mm<sup>2</sup>) inside an operator-defined region of interest (ROI), the software quantified the extent of diffusion and produced an apparent diffusion coefficient (ADC) expressed in millimetres squared per second.

#### Reference standard

All 78 lesions in the study underwent fine-needle (20–22 gauge) aspiration cytology under mammographic or sonographic guidance, depending on which was considered more appropriate by the operator. In lesions with inadequate or doubtful cytology and with a high index of suspicion at sonography/mammography and/or MRI, the diagnostic evaluation was completed by histological examination of a 14-gauge cutting-needle core biopsy. In the case of cytological or biopsy findings of uncertain malignant potential or suspicious for malignancy (B3 or higher), the lesion was surgically excised, and histological examination was performed on the surgical specimen.

#### Statistical analysis

For the purposes of this study, lesions were classified as probably malignant or probably benign on the basis of the MRI findings. The diagnostic accuracy of DWI was correlated with the gold standard represented by cytology and/or histology by using the two ADC cutoff values (1.48 and  $1.52 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) that we have found provide the best performance with the examination protocols used at our centre. Statistical significance of the differences in mean ADC values between benign and malignant lesions was determined by applying the Mann-Whitney test.

#### Results

Pathological characterisation was obtained for all 78 lesions: in 49 cases by histology (in 38 cases on the surgical specimen, in 11 on the biopsy specimen) and in 29 by cytology. Among malignant lesions, infiltrating ductal carcinoma not otherwise specified (NOS) was by far the most frequent histological type, whereas the most frequent benign conditions were fibrocystic mastopathy, fibroadenoma and adenosis; in five cases, breast tissue showed no pathological abnormality. A complete description of the findings at pathology is shown in Tables 1 and 2.

Diagnostic accuracy with both cutoff values was 92.3%. Sensitivity ranged from 88.6% to 100%, whereas specificity was 86% to 95.3%. Table 3 shows the single results

*Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA). L'esame RM convenzionale pre-contrastografico prevede, nel nostro protocollo, una sequenza T2 con tecnica di fat suppression (tempo di ripetizione [TR]/tempo di eco [TE]: 4000/31,6 ms; matrice di acquisizione: 256×256; NEX=2; field of view: 32×32 cm; spessore di fetta: 4 mm con intervallo di 0,4; durata: 3 min 49 s) ed una sequenza T1 fast spin-echo (TR/TE: 540/7,1 ms; matrice di acquisizione: 320×256; NEX=2; field of view: 34×34 cm; spessore di fetta: 4 mm con intervallo di 0,4; durata: 2 min 56 s). L'indagine dinamica consiste in una sequenza T1 gradient-echo (TR/TE: 4,6/2,1 ms; matrice di acquisizione: 256×256; NEX=1; field of view: 32×32 cm; spessore di fetta: 4 mm con intervallo di 0,4; flip angle: 10°; durata: 7 min 13 s), che prevede una acquisizione basale e 6 acquisizioni successive della durata di circa un minuto ciascuna, dopo la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto a base di acido gadoterico (Dotarem, Guerbet, Roissy CdG Cedex, Francia) alla dose di 0,2 ml/kg e con velocità di infusione di 2,5 ml/s.*

#### DWI

*Le immagini pesate in diffusione sono state acquisite, in scansione assiale, mediante una sequenza echo-planar (asset) con tecnica di imaging parallelo (TR/TE: 4000/55,2 ms; matrice di acquisizione: 64×64; NEX=8; field of view: 34×34 cm; spessore di fetta: 7 mm con intervallo di 0,4; durata: 2 min 08 s). Il software, all'interno di una zona di interesse selezionata dall'operatore (region of interest, ROI), mediante analisi di regressione lineare del logaritmo naturale dell'intensità del segnale versus il gradiente di diffusione (b) utilizzato (0 e 800 s/mm<sup>2</sup>), ha quantificato l'entità della diffusione ricavando un valore di apparent diffusion coefficient (ADC) espresso in mm<sup>2</sup>/s.*

#### Reference standard

*Tutte le lesioni incluse nello studio, il cui quadro non sia stato considerato patognomonico di lesione benigna sia all'indagine RM che a quella DWI, sono state sottoposte ad esame citologico con ago sottile (20–22 G) guidato dalla metodica di imaging (mammografia o ecografia) giudicata nel singolo caso più opportuna dall'operatore. Nelle lesioni con risultato citologico inadeguato o dubbio in concomitanza di un livello di sospetto elevato all'indagine eco-mammografica e/o RM l'iter diagnostico è stato proseguito tramite verifica istologica mediante micro-biopsia percutanea con ago tranciante da 14 G. In caso di reperto citologico o micro-biopsico indicativo o sospetto di natura maligna (giudicato in classe B3 o superiore) la lesione è stata asportata chirurgicamente con successiva verifica istologica del pezzo operatorio.*

**Table 1** Relationship between apparent diffusion coefficient (ADC) values and histology in 35 malignant lesions studied with diffusion-weighted imaging (DWI) and histological characterisation

	ADC	Size (mm)	Histological type
1	1.01	22	Infiltrating ductal carcinoma NOS
2	1.10	9	Infiltrating ductal carcinoma NOS
3	1.10	30	Infiltrating ductal carcinoma NOS
4	1.20	13	Infiltrating ductal carcinoma NOS
5	1.20	12	Infiltrating ductal carcinoma NOS
6	1.21	11	Infiltrating ductal carcinoma NOS
7	1.22	10	Infiltrating ductal carcinoma NOS
8	1.26	7	Infiltrating ductal carcinoma NOS
9	1.29	17	Infiltrating ductal carcinoma NOS
10	1.30	12	Infiltrating ductal carcinoma NOS
11	1.30	9	Infiltrating ductal carcinoma NOS
12	1.30	11	Infiltrating ductal carcinoma NOS
13	1.32	10	Infiltrating ductal carcinoma NOS
14	1.32	8	Infiltrating ductal carcinoma NOS
15	1.34	14	Infiltrating ductal carcinoma NOS
16	1.36	22	Infiltrating lobular carcinoma
17	1.37	13	Infiltrating ductal carcinoma NOS
18	1.38	8	Infiltrating ductal carcinoma NOS
19	1.39	11	Infiltrating ductal carcinoma NOS
20	1.40	17	Infiltrating ductal carcinoma NOS
21	1.40	10	Infiltrating ductal carcinoma NOS
22	1.40	13	Infiltrating ductal carcinoma NOS
23	1.40	19	Infiltrating lobular carcinoma
24	1.41	12	Infiltrating ductal carcinoma NOS
25	1.41	8	Ductal carcinoma in situ
26	1.42	10	Infiltrating ductal carcinoma NOS
27	1.43	11	Infiltrating ductal carcinoma NOS
28	1.43	41	Metastasis from neuroendocrine carcinoma
29	1.44	13	Infiltrating ductal carcinoma NOS
30	1.44	11	Infiltrating ductal carcinoma NOS
31	1.45	10	Infiltrating ductal carcinoma NOS
32	1.49	8	Infiltrating ductal carcinoma NOS
33	1.50	22	Infiltrating ductal carcinoma NOS
34	1.50	36	Carcinomatous mastitis
35	1.51	20	Infiltrating ductal carcinoma NOS

NOS, not otherwise specified

obtained with the two cutoff values as well as the diagnostic performance that MRI would have had in the same series of patients, with findings classified as either probably benign or probably malignant only. The difference in the ADC values measured on malignant and benign lesions proved to be highly significant ( $p < 0.001$ ).

## Discussion

Two successive radiofrequency pulses with equal intensity and opposite direction applied on a spin-echo sequence before and after the 180° refocusing pulse, which normally cancel each other out when they collide with stationary targets, produce a signal different from zero (hence quantifi-

**Tabella 1** Correlazione fra valori di coefficiente di diffusione apparente (ADC) e tipo istologico nelle 35 lesioni maligne sottoposte a risonanza magnetica pesata in diffusione (DWI) e tipizzate istologicamente

	ADC	Dimensioni (mm)	Tipo istologico
1	1,01	22	Carcinoma duttale infiltrante NAS
2	1,10	9	Carcinoma duttale infiltrante NAS
3	1,10	30	Carcinoma duttale infiltrante NAS
4	1,20	13	Carcinoma duttale infiltrante NAS
5	1,20	12	Carcinoma duttale infiltrante NAS
6	1,21	11	Carcinoma duttale infiltrante NAS
7	1,22	10	Carcinoma duttale infiltrante NAS
8	1,26	7	Carcinoma duttale infiltrante NAS
9	1,29	17	Carcinoma duttale infiltrante NAS
10	1,30	12	Carcinoma duttale infiltrante NAS
11	1,30	9	Carcinoma duttale infiltrante NAS
12	1,30	11	Carcinoma duttale infiltrante NAS
13	1,32	10	Carcinoma duttale infiltrante NAS
14	1,32	8	Carcinoma duttale infiltrante NAS
15	1,34	14	Carcinoma duttale infiltrante NAS
16	1,36	22	Carcinoma lobulare infiltrante
17	1,37	13	Carcinoma duttale infiltrante NAS
18	1,38	8	Carcinoma duttale infiltrante NAS
19	1,39	11	Carcinoma duttale infiltrante NAS
20	1,40	17	Carcinoma duttale infiltrante NAS
21	1,40	10	Carcinoma duttale infiltrante NAS
22	1,40	13	Carcinoma duttale infiltrante NAS
23	1,40	19	Carcinoma lobulare infiltrante
24	1,41	12	Carcinoma duttale infiltrante NAS
25	1,41	8	Carcinoma duttale in situ
26	1,42	10	Carcinoma duttale infiltrante NAS
27	1,43	11	Carcinoma duttale infiltrante NAS
28	1,43	41	Metastasi da carcinoma neuro-endocrino
29	1,44	13	Carcinoma duttale infiltrante NAS
30	1,44	11	Carcinoma duttale infiltrante NAS
31	1,45	10	Carcinoma duttale infiltrante NAS
32	1,49	8	Carcinoma duttale infiltrante NAS
33	1,50	22	Carcinoma duttale infiltrante NAS
34	1,50	36	Mastite carcinomatosa
35	1,51	20	Carcinoma duttale infiltrante NAS

NAS, non altrimenti specificato

## Analisi dei risultati

Ai fini dello studio le lesioni sono state classificate, riguardo ai reperti dell'indagine RM, nelle sole due categorie "probabilmente maligna" e "probabilmente benigna". L'affidabilità diagnostica della DWI è stata confrontata con il gold standard rappresentato dal reperto citologico e/o istologico utilizzando i due cut off di ADC ( $1,48$  e  $1,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) che secondo l'esperienza personale garantiscono – adottando le modalità tecniche di esecuzione dell'indagine sopra riportate – le performance più efficaci. La significatività statistica delle differenze nei valori medi di ADC riscontrati fra le lesioni benigne e quelle maligne è stata valutata mediante il test di Mann-Whitney.

**Table 2** Relationship between apparent diffusion coefficient (ADC) values and histology in 43 benign lesions that underwent diffusion-weighted imaging (DWI) and characterisation by cytology or biopsy

	ADC	Size (mm)	Histological type
1	1.32	12	Fat necrosis
2	1.45	42	Fibroadenoma
3	1.49	10	Fibroadenoma
4	1.50	8	Fibroadenoma
5	1.50	37	Fibrocystic mastopathy
6	1.50	31	Fibrocystic mastopathy
7	1.54	9	Fibroadenoma
8	1.55	13	Fibrocystic mastopathy
9	1.56	12	Fibroadenoma
10	1.56	7	Fibroadenoma
11	1.56	19	Fibrocystic mastopathy
12	1.56	11	Adenosis
13	1.57	21	Fibrocystic mastopathy
14	1.58	28	Fibrocystic mastopathy
15	1.59	15	Fibroadenoma
16	1.60	40	Fibrocystic mastopathy
17	1.60	14	Fibrocystic mastopathy
18	1.61	11	Fibrocystic mastopathy
19	1.66	10	Adenosis
20	1.66	9	Fibroadenoma
21	1.67	16	Fibrocystic mastopathy
22	1.67	23	Adenosis
23	1.69	20	Fibrocystic mastopathy
24	1.69	13	Fibrocystic mastopathy
25	1.70	11	Adenosis
26	1.70	19	Adenosis
27	1.70	8	Intramammary lymph node
28	1.73	15	Fibrocystic mastopathy
29	1.76	12	Adenosis
30	1.77	26	Scleroelastosis
31	1.78	17	Adenosis
32	1.78	7	Intramammary lymph node
33	1.78	12	Scleroelastosis
34	1.79	26	Normal breast tissue
35	1.79	45	Inflammation
36	1.80	9	Intramammary lymph node
37	1.80	21	Inflammation
38	1.80	18	Normal breast tissue
39	1.88	15	Inflammation
40	1.91	28	Normal breast tissue
41	1.98	24	Normal breast tissue
42	1.98	20	Inflammation
43	2.02	17	Normal breast tissue

**Tabella 2** Correlazione fra valori di coefficiente di diffusione apparente (ADC) e tipo istologico nelle 43 lesioni benigne sottoposte a risonanza magnetica pesata in diffusione (DWI) e tipizzate mediante esame citologico e/o biptico

	ADC	Dimensioni (mm)	Tipo istologico
1	1,32	12	Steatonecrosi
2	1,45	42	Fibroadenoma
3	1,49	10	Fibroadenoma
4	1,50	8	Fibroadenoma
5	1,50	37	Mastopatia fibro-cistica
6	1,50	31	Mastopatia fibro-cistica
7	1,54	9	Fibroadenoma
8	1,55	13	Mastopatia fibro-cistica
9	1,56	12	Fibroadenoma
10	1,56	7	Fibroadenoma
11	1,56	19	Mastopatia fibro-cistica
12	1,56	11	Adenosi
13	1,57	21	Mastopatia fibro-cistica
14	1,58	28	Mastopatia fibro-cistica
15	1,59	15	Fibroadenoma
16	1,60	40	Mastopatia fibro-cistica
17	1,60	14	Mastopatia fibro-cistica
18	1,61	11	Mastopatia fibro-cistica
19	1,66	10	Adenosi
20	1,66	9	Fibroadenoma
21	1,67	16	Mastopatia fibro-cistica
22	1,67	23	Adenosi
23	1,69	20	Mastopatia fibro-cistica
24	1,69	13	Mastopatia fibro-cistica
25	1,70	11	Adenosi
26	1,70	19	Adenosi
27	1,70	8	Linfonodo intra-mammario
28	1,73	15	Mastopatia fibro-cistica
29	1,76	12	Adenosi
30	1,77	26	Sclero-elastosi
31	1,78	17	Adenosi
32	1,78	7	Linfonodo intra-mammario
33	1,78	12	Sclero-elastosi
34	1,79	26	Tessuto mammario normale
35	1,79	45	Flogosi
36	1,80	9	Linfonodo intra-mammario
37	1,80	21	Flogosi
38	1,80	18	Tessuto mammario normale
39	1,88	15	Flogosi
40	1,91	28	Tessuto mammario normale
41	1,98	24	Tessuto mammario normale
42	1,98	20	Flogosi
43	2,02	17	Tessuto mammario normale

able) when they collide with moving molecules [28, 37]. This physical property underlies the diagnostic application of DWI, a technique that allows numerical quantification (ADC) of the diffusion coefficient – that is, the random motion of water protons within the extracellular fluid – inside a ROI that the operator has selected on a preliminary MR image. [14, 21, 28]. Accelerated by membrane permeability between the intra- and extracellular compartments and transmembrane transport mechanisms and hindered by

## Risultati

Di tutte le 78 lesioni comprese in questo studio è stata ottenuta la tipizzazione anatomo-patologica: in 49 casi mediante esame istologico (in 38 casi su analisi istologica del pezzo operatorio, in 11 mediante biopsia percutanea), in 29 attraverso indagine citologica. Fra le lesioni maligne l'istotipo di gran lunga più frequente è risultato il carcinoma duttale infiltrante non altrimenti specificato

**Table 3** Value of diffusion-weighted imaging (DWI) and magnetic resonance imaging (MRI) in the differential diagnosis between benign and malignant breast lesions (78 cases with cytological or histological characterisation)

	DWI		MRI
	Cut off 1.48	Cut off 1.52	
True positive	31	35	33
True negative	41	37	40
False positive	2	6	3
False negative	4	0	2
Sensitivity	88.6%	100%	94.3%
Specificity	95.3%	86%	93%
PPV	93.9%	85.4%	91.7%
NPV	91.1%	100%	95.2%
Accuracy	92.3%	92.3%	93.6%

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

**Tabella 3** Affidabilità della risonanza magnetica (RM) pesata in diffusione (DWI) e della RM nella diagnosi differenziale fra lesioni mammarie benigne e maligne (78 casi sottoposti a tipizzazione citologica o biptica)

	DWI		RM
	Cut off 1,48	Cut off 1,52	
Veri positivi	31	35	33
Veri negativi	41	37	40
Falsi positivi	2	6	3
Falsi negativi	4	0	2
Sensibilità	88,6%	100%	94,3%
Specificità	95,3%	86%	93%
VPP	93,9%	85,4%	91,7%
VPN	91,1%	100%	95,2%
Accuratezza	92,3%	92,3%	93,6%

VPP, valore predittivo positivo; VPN, valore predittivo negativo

fluid viscosity and the number of macromolecules and cell membranes [38], diffusion is essentially dependent on the perfusion and number of cells of a tissue. Although extensive neoangiogenesis implies abundant perfusion [6, 15, 16], the speed of diffusion is slower in malignancies than in normal tissues and benign lesions [14, 15]. This presumably is because of the dominant hindering effect of high cellularity, which reduces the amount of extracellular water and increases barriers to motion [14, 15, 20], as demonstrated in both spontaneous and experimental tumours [34, 39].

The sensitivity of DWI in detecting breast malignancies varies between being close to that of MRI in some reports [20, 23] and definitely lower in others [16, 32]; in particular, DWI is limited in identifying lesions <8–10 mm, for which ADC values cannot as yet be determined with certainty [15]. The risk of not being able to reliably evaluate the speed of water diffusion in small lesions led us to exclude lesions  $\leq 6$  mm, even though we have seen that some 5- and 6-mm masses that are well depicted by MRI can also be correctly identified by DWI.

In this study, we applied what we have found to be the

(NAS), mentre le patologie benigne più rappresentate sono state mastopatia fibrocistica, fibroadenoma ed adenosi; in 5 casi è stato riscontrato tessuto mammario esente da alterazioni anatomo-patologiche. La descrizione completa dei reperti anatomo-patologici è riportata nelle Tabelle 1 e 2.

Con entrambi i cut off presi in considerazione l'accuratezza è stata pari al 92,3%. La sensibilità è stata compresa fra l'88,6% e il 100% mentre la specificità fra l'86% e il 95,3%. La Tabella 3 esprime in dettaglio i singoli risultati ottenuti con i due cut off, riportando anche per completezza la performance diagnostica che nella stessa serie di pazienti avrebbe avuto la RM, classificando i reperti esclusivamente come "probabilmente benigni" o "probabilmente maligni". La differenza fra i valori di ADC misurati nelle lesioni maligne e in quelle benigne è risultata altamente significativa all'analisi statistica ( $p < 0,001$ ) espletata mediante il test di Mann-Whitney.

## Discussione

Due impulsi successivi di radiofrequenza di intensità uguale e di direzione opposta, applicati su una sequenza spin echo prima e dopo l'impulso rifocalizzante a 180°, destinati ad elidersi a vicenda se interagiscono con bersagli statici, danno luogo a un segnale diverso da zero (e quantificabile) nel caso le molecole da essi incontrate siano in movimento [28, 37]. Su questo presupposto fisico è fondato l'impiego diagnostico della DWI, che – all'interno di una zona di interesse selezionata dall'operatore sull'immagine RM preliminare – consente di misurare mediante un apposito parametro numerico (ADC) la velocità della diffusione, ovvero del movimento casuale dei protoni legati all'acqua contenuta nel fluido extra-cellulare [14, 21, 28]. Accelerato dalla permeabilità di membrana fra i compartimenti intra- ed extra-cellulare e dai meccanismi di trasporto attivo trans-membrana ed ostacolato dalla viscosità dei fluidi e dalla quantità di macromolecole e di membrane cellulari presenti [38], il movimento di diffusione dipende fondamentalmente dalla perfusione tessutale e dal numero di cellule presenti. Nonostante la ricchezza della neoangiogenesi vi comporti una perfusione elevata [6, 15, 16], nei tumori maligni la velocità della diffusione risulta inferiore a quella osservata nei tessuti normali e nelle lesioni benigne [14, 15], presumibilmente per il prevalere dell'effetto di ostacolo esercitato dalla cellularità elevata, che riduce la quantità di acqua extra-cellulare e aumenta le barriere contro il movimento [14, 15, 20], come è stato dimostrato in tumori sia spontanei che sperimentali [34, 39].

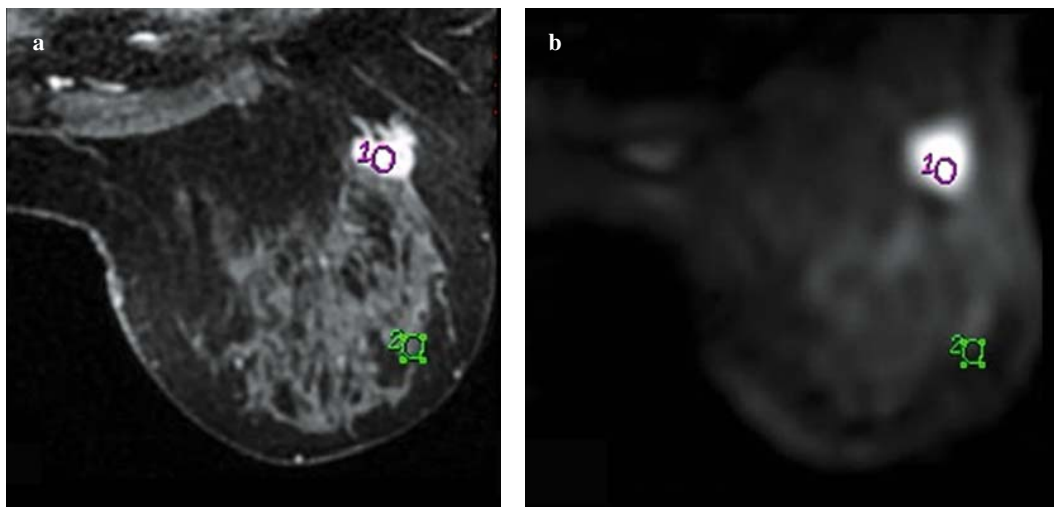
La sensibilità della DWI nell'identificare le lesioni maligne della mammella, per quanto prossima a quella

most appropriate cutoff values for imaging protocols that used and achieved DWI accuracy of 92.3% in differentiating between benign and malignant lesions (Table 3). This was slightly higher than reported by the most optimistic published studies, where the range is 83.6–91% [14, 15, 29, 33]. Sensitivity and specificity are evidently influenced by the ADC cutoff values selected by the single authors, which range from 1.1 to  $1.6 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s. In our experience, apart from an overall accuracy of 92.3%, we had 88.6% sensitivity and 95.3% specificity with a cutoff value of 1.48, and 100% sensitivity and 86% specificity with a cutoff value of 1.52 (Table 3). These levels are only slightly different from those achieved with MRI, which – having to classify the findings as either benign or malignant only – produced only one error less than did DWI (Table 3).

To our knowledge, all studies on this topic have reported a statistically significant difference between the mean ADC values of malignant lesions (range 0.95–1.22, depending on the b value) and benign lesions (1.44–1.67) [14–16, 19, 20, 23, 28, 29, 32, 33]. In our experience, ADC values were moderately higher than those reported in the literature, presumably because our protocol involved lower b values (0–800 mm<sup>2</sup>/s) than used by most authors (0–1,000), a decision dictated by the need to obtain a high signal-to-noise ratio even with a four-channel coil. The difference between ADC values measured in malignant lesions (1.01–1.51; mean 1.29; Figs. 1 and 2) and in benign lesions (1.32–2.02; mean 1.67; Fig. 3) was highly significant ( $p < 0.001$ ). Significant differences in diffusion velocity have also been reported between malignant lesions and normal breast tissue (mean ADC approximately 2, Fig. 1) [16, 29, 35, 36]. However, we did

della RM in alcuni studi [20, 23], secondo altri autori è alquanto inferiore [16, 32]: in particolare, la DWI dimostra difficoltà nel riconoscere lesioni con diametro inferiore a 8–10 mm, nelle quali non è al momento possibile determinare con certezza i valori di ADC [15]. Il rischio di una valutazione non del tutto attendibile della velocità di diffusione dell'acqua nelle lesioni di dimensioni esigue ha indotto ad escludere da questo studio i reperti con diametro pari o inferiore a 6 mm, sebbene nell'esperienza personale alcune formazioni con maggior asse di 5 e 6 mm, ben evidenti all'indagine RM, siano state correttamente inquadrate mediante DWI.

In questo studio, adottando i valori di cut off più appropriati secondo l'esperienza personale, l'accuratezza della DWI nella diagnosi differenziale fra lesioni benigne e maligne è risultata pari al 92,3% (Tabella 3), ovvero lievemente superiore a quella riportata dai più ottimistici fra i lavori presenti in letteratura: i dati pubblicati oscillano infatti fra l'83,6% ed il 91% [14, 15, 29, 33]. Sensibilità e specificità sono ovviamente influenzate dai cut off di ADC scelti dai singoli autori, i quali oscillano all'interno di un intervallo piuttosto ampio (da 1,1 a  $1,6 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s); nell'esperienza personale si ottengono – ferma restando l'accuratezza globale del 92,3% – sensibilità dell'88,6% e specificità del 95,3% ponendo il cut off a 1,48, parametri che diventano rispettivamente 100% e 86% se il valore scelto è aumentato a 1,52 (Tabella 3). Questi valori differiscono poco da quelli ottenuti con l'indagine RM, la quale – dovendo classificare i reperti esclusivamente come benigni o maligni – ha annoverato un solo errore in meno rispetto alla DWI (Tabella 3).



**Fig. 1a,b** Axial dynamic magnetic resonance image (a) and diffusion-weighted image (b) of a right breast showing a rounded spiculated lesion. Both the enhancement pattern and the ADC value (ROI 1=1.03) are typical of a malignant lesion. Histology: ductal carcinoma not otherwise specified. In the normal portion of the breast (ROI 2), the ADC value is 2.13.

**Fig. 1a,b** Scansioni RM assiali dinamica (a) e pesata in diffusione (b) di una mammella destra dove si dimostra la presenza di una lesione rotondeggiante a margini spiculati. Sia il pattern di enhancement che il valore di ADC (ROI 1: 1,03) sono tipici di una lesione maligna. L'istologia ha dimostrato un carcinoma duttale NAS. Nella porzione normale della ghiandola (ROI 2) il valore di ADC è 2,13.





**Fig. 2a,b** Axial dynamic magnetic resonance image (a) and diffusion-weighted image (b) showing a rounded spiculated lesion in the left breast. Both the enhancement pattern and the apparent diffusion coefficient value (region of interest 1.10) are typical of a malignant lesion. Histology: ductal carcinoma not otherwise specified.

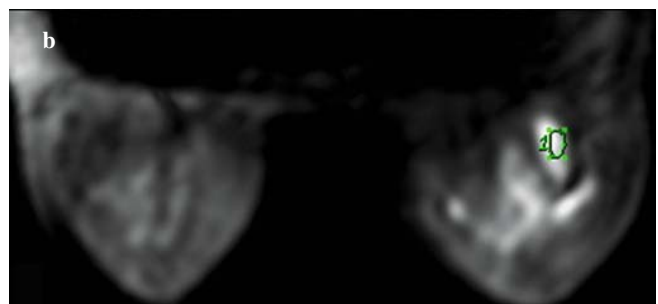
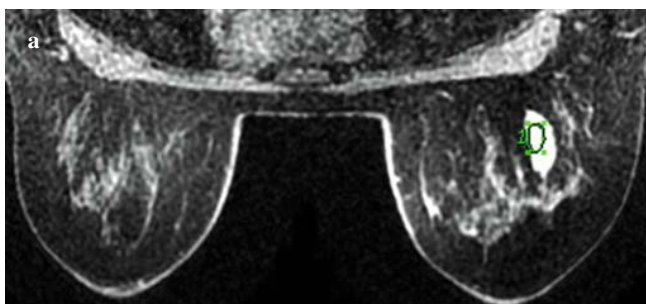
*Fig. 2a,b* Scansioni RM assiali dinamica (a) e pesata in diffusione (b) dove si dimostra la presenza di una lesione rotondeggiante a margini spiculati nella mammella sinistra. Sia il pattern di enhancement che il valore di ADC (ROI: 1.10) sono tipici di una lesione maligna. L'istologia ha dimostrato un carcinoma duttale NAS.

not perform this evaluation in our series, as we restricted our analysis to focal lesions and had very few cases of normal breast tissue at histology (Tables 1 and 2).

Even though relatively few reports exist on the subject, among the possible causes of false negative results – in addition to the low cellularity of some histological types such as scirrhous [14], lobular [29], apocrine [21] and

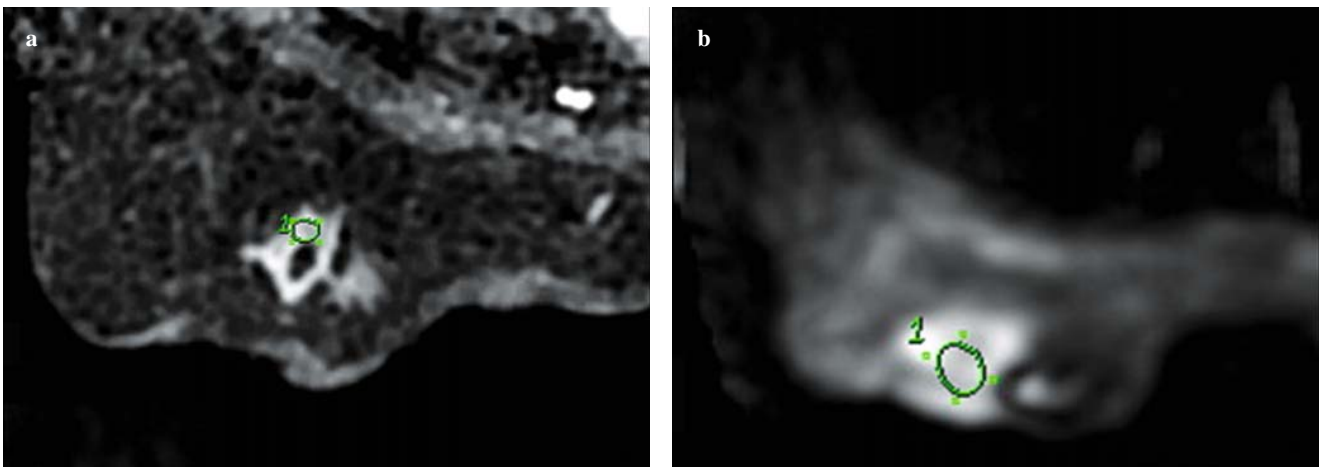
In tutti i lavori di cui siamo a conoscenza risulta statisticamente significativa la differenza fra i valori medi di ADC misurati nelle lesioni maligne (compresi, a seconda dei valori di  $b$  adottati, fra 0,95 e 1,22) e in quelle benigne (1,44–1,67) [14–16, 19, 20, 23, 28, 29, 32, 33]. Nell'esperienza personale i valori di ADC sono modestamente superiori a quanto riportato in letteratura, presumibilmente in conseguenza dell'adozione, nel nostro protocollo, di valori di  $b$  (0–800  $\text{mm}^2/\text{s}^2$ ) più bassi di quelli utilizzati dalla maggior parte degli autori (0–1000): tale scelta è stata motivata dall'intenzione di ottenere un rapporto segnale/rumore elevato anche con la bobina a 4 canali impiegata in questo studio. La differenza fra i valori di ADC da noi rilevati nelle lesioni maligne (1,01–1,51; media: 1,29) (Figg. 1 e 2) e in quelle benigne (1,32–2,02; media: 1,67) (Fig. 3) è risultata altamente significativa ( $p < 0,001$ ) all'indagine statistica. Si è rivelata significativa, in letteratura, anche la differenza in velocità di diffusione fra lesioni maligne e tessuto mammario normale (ADC medio di quest'ultimo attorno a 2) (Fig. 1) [16, 29, 35, 36]; quest'ultima valutazione non è stata eseguita in questo studio, nel quale – in quanto basato sull'analisi di lesioni focali – solo in rari casi l'esame anatomo-patologico ha avuto per esito tessuto mammario normale (Tabelle 1 e 2).

Per quanto l'entità delle casistiche cliniche pubblicate sia tuttora piuttosto esigua, fra le probabili cause di falsa negatività – oltre alla bassa cellularità di alcuni istotipi neoplastici come carcinomi scirrosi [14], lobulari [29], apocrini [21] e mucinosi [15] – sembra essere la presenza, nella zona di interesse, di aree liquide capaci di innalzare i valori di ADC, quali quelle sostenute da emorragie e necrosi intra-tumorali [15, 29]. La nostra casistica – priva di falsi negativi con la scelta del cut off “sensibile” di 1,52 – ne annovera 4 adottando il cut off “specifico” di 1,48. In tre evenienze (Tabella 1) l'errore è stato sostenuto da carcinomi duttali infiltranti NAS (peraltro ampiamente prevalenti fra le lesioni maligne riscontrate in questa casistica); del quarto caso di falsa negatività è stata invece



**Fig. 3a,b** Axial dynamic MRI (a) and diffusion-weighted image (b) showing an oval, smoothly margined lesion in the right breast. Both the enhancement pattern and the apparent diffusion coefficient values (1.64) are typical of a benign lesion. Histology: fibroadenoma.

*Fig. 3a,b* Scansioni RM assiali dinamica (a) e pesata in diffusione (b) dimostranti una lesione ovalare a margini netti nella mammella destra. Sia il pattern di enhancement che il valore di ADC (1,64) sono tipici di una lesione benigna. L'istologia ha dimostrato un fibroadenoma.



**Fig. 4a,b** Axial dynamic MRI (a) and diffusion-weighted image (ADC) (b) showing a rounded, irregularly margined lesion in the remaining portion of a left breast after quadrantectomy. The MRI features suggest a recurrent malignancy, whereas the ADC value (very low at 1.32) is typical of cancer. Histology revealed fat necrosis.

**Fig. 4a,b** Scansioni RM assiali dinamica (a) e pesata in diffusione (b) dimostranti la presenza di una lesione rotondeggiante a margini irregolari nella porzione rimanente di una mammella sinistra dopo quadrantectomia. L'aspetto RM suggerisce una recidiva di malattia, mentre il valore di ADC (molto basso: 1,32) è tipico di una lesione maligna; tuttavia l'istologia ha dimostrato una zona di steatonecrosi.

mucinous [15] carcinomas – is the possible presence of fluid areas capable of raising the ADC values, such as areas of haemorrhage and intratumoural necrosis [15, 29]. Our series, which did not yield any false negative results when the “sensitive” cutoff value of 1.52 was selected, revealed only four false negatives with the “specific” cutoff value of 1.48. In three cases (Table 1), the error was due to infiltrating ductal carcinomas NOS (the most common malignancy in our series); in the fourth case, the false negative result was related to carcinomatous mastitis, in which it is reasonable to suppose that the lack of a well-defined focal lesion may have “misled” both the MRI and DWI study – the latter with regard to the choice of the ROI.

The high cellularity typical of some benign lesions (intraductal papilloma and fibrocystic mastopathy) has been implicated [14, 29, 31] as the possible cause of false positive DWI findings. In our series, we had six false positives (Table 2) using the “sensitive” cutoff value of 1.52 (three fibroadenoma, two fibrocystic mastopathy and one fat necrosis), which was reduced to two when the “specific” cutoff value of 1.48 was used. The lowest ADC values were recorded in a case of fibrocystic mastopathy (1.45), a finding consistent with previous reports [14, 29] and, surprisingly, in a case of fat necrosis. In this patient, whose ADC values (1.32) were among the lowest in our series, the dynamic pattern on MRI was also suggestive of a malignant lesion (Fig. 4). To our knowledge, the literature offers no explanation for this finding: however, it may be speculated that the naturally hydrophobic complex lipids leaking out of necrotic fat cells form an insurmountable barrier to the motion of water molecules and thus significantly reduce diffusion velocity.

In our study, given the small number of patients and the

responsabile una forma di mastite carcinomatosa, nella quale è lecito supporre che l'assenza di una lesione focale ben delimitata abbia verosimilmente ingannato sia l'indagine RM che quella DWI, quest'ultima forse nella fase di scelta della regione di interesse.

La elevata cellularità di alcune lesioni benigne (papillomi intra-duttali e mastopatia fibrocistica) è stata invocata in letteratura [14, 29, 31] per giustificare i reperti DWI di falsa positività. Nella nostra serie il numero di falsi positivi (Tabella 2), adottando il cut off “sensibile” di 1,52, è pari a 6 (3 fibroadenomi, 2 casi di mastopatia fibrocistica ed un caso di steatonecrosi); la cifra si riduce a 2 con il cut off “specifico” di 1,48. I valori più bassi di ADC sono stati misurati in un caso di mastopatia fibrocistica (1,45), reperto compatibile con i dati della letteratura [14, 29] e, piuttosto sorprendentemente, in un caso di steatonecrosi. In quest'ultima Paziente, i cui valori di ADC (1,32) erano tra i più bassi della nostra serie, anche il pattern dinamico all'indagine RM era indicativo di lesione maligna (Fig. 4). Non siamo a conoscenza di spiegazioni pubblicate in merito nella letteratura: possiamo ipotizzare che i lipidi complessi fuoriusciti dalla membrana di cellule adipose necrotiche costituiscano, per il loro naturale comportamento idrofobico, un ostacolo difficilmente sormontabile allo spostamento delle molecole di acqua, riducendo pertanto significativamente la velocità di diffusione rilevata.

In questo studio, stante la consistenza numerica della casistica e la ripartizione qualitativa delle lesioni maligne (Tabelle 1 e 2), non è stato possibile espletare valutazione statistica riguardo all'eventuale correlazione tra valori di ADC e tipo istologico, correlazione affermata da alcuni

qualitative distribution of malignant lesions (Tables 1 and 2), we were unable to perform a statistical evaluation of the possible correlation between ADC and histology – a correlation supported by some authors [15, 35, 39] but refuted by others [19].

This study has some limitations. Because we selected only patients with lesions deserving investigation with MRI and, among them, only those requiring pathological characterisation, our series does not contain findings with a low index of suspicion, the presence of which might have reduced the diagnostic performance of DWI. The ROI in which to determine the ADC was selected by the operator on the basis of a subjective judgement on the MRI and may not have accurately reflected the behaviour of the entire lesion.

In conclusion, we believe that DWI, an inexpensive and relatively rapid technique, is a useful diagnostic complement for characterising focal breast lesions in patients undergoing MRI, even though it is as yet unable to avoid the need for pathological characterisation.

**Conflict of interest** None

## References/Bibliografia

- Liu PF, Debatin JF, Caduff RF et al (1998) Improved diagnostic accuracy in dynamic contrast enhanced MRI of the breast by combined quantitative and qualitative analysis. *Br J Radiol* 71:501–509
- Sinha S, Lucas-Quesada FA, Debruhl ND et al (1997) Multifeature analysis of Gd-enhanced MR images of breast lesions. *J Magn Reson Imaging* 7:1016–1026
- Sardanelli F, Giuseppetti GM, Canavese G et al (2008) Indications for breast magnetic resonance imaging. Consensus Document “Attualità in Senologia”, Florence 2007. *Radiol Med* 113:1085–1095
- Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH et al (2004) Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 292:2735–2742
- Boetes C, Barentsz JO, Mus RD et al (1994) MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology* 193:777–781
- Buadu LD, Murakami J, Murayama S et al (1996) Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 200:639–649
- Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O et al (1994) Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 191:625–631
- Siegmann KC, Mueller-Schimpfle M, Schick F et al (2002) MRI imaging-detected breast lesion: histopathologic correlation of lesion characteristics and signal intensity data. *AJR Am J Roentgenol* 178:1403–1409
- Esserman L, Hylton N, Yassa L et al (1999) Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 17:110–119
- Gundry KR (2005) The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology* 19:159–169
- Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S et al (1999) Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 211:101–110
- Morris EA, Liberman L, Ballon DJ et al (2003) MRI of occult breast carcinoma on a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol* 181:619–626
- Orel SG, Schnall MD (2001) MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 220:13–30
- Guo Y, Cai YQ, Cai ZL et al (2002) Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 16:172–178. DOI 10.1002/jmri.10140
- Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H et al (2008) Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci* 7:23–29
- Park MJ, Cha ES, Kang BJ et al (2007) The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Kor J Radiol* 8:390–396
- Huang W, Fisher PR, Dulaimy K et al (2004) Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology* 232:585–591
- Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ et al (2000) Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. *AJR Am J Roentgenol* 175:35–43
- Kuroki Y, Nasu K, Kuroki-Suzuki S et al (2004) Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci* 3:79–85

20. Nasu K, Kuroki Y, Nawano S et al (2006) Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 239:122–130
21. Kuroki-Suzuki S, Kuroki Y, Nasu K et al (2007) Detecting breast cancer with non-contrast MR Imaging: combining diffusion-weighted and STIR imaging. *Magn Reson Med Sci* 6:21–27
22. Schmithorst VJ, Dardzinski BJ, Holland SK (2001) Simultaneous correction of ghost and geometric distortion artifacts in EPI using a multiecho reference scan. *IEEE Trans Med Imaging* 20:535–539
23. Matsuoka A, Minato M, Harada M et al (2008) Comparison of 3.0- and 1.5-tesla diffusion-weighted imaging in the visibility of breast cancer. *Radiat Med* 26:15–20. DOI 10.1007/s11604-007-0187-6
24. Bammer R (2003) Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 45:169–184
25. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J et al (1998) Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 170:397–402
26. Kim T, Muratami T, Takahashi S et al (1999) Diffusion weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 173:393–398
27. Moteki T, Ishizaka H (2000) Diffusion-weighted EPI of cystic ovarian lesions: evaluation of cystic contents using apparent diffusion coefficients. *J Magn Reson Imaging* 12:1014–1019
28. Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U et al (2002) In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *J Magn Reson Imaging* 15:693–704
29. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S et al (2005) ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci* 4:35–42
30. Yamada I, Aung W, Himeno Y et al (1999) Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology* 210:617–623
31. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T et al (2008) Enhanced mass on contrast-enhanced breast MR imaging: lesion characterization using combination of dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging* 28:1157–1165. DOI 10.1102/jmri.21570
32. Pilatus U, Shim H, Artemov D et al (1997) Intracellular volume and apparent diffusion constants of perfused cancer cell cultures, as measured by NMR. *Magn Reson Med* 37:825–832
33. Sinha S, Sinha U (2002) Functional magnetic resonance of human breast tumors: diffusion and perfusion imaging. *Ann NY Acad Sci* 980:95–115
34. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N et al (2002) Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr* 26:1042–1046
35. Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V et al (2006) Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging* 24:319–324
36. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K et al (2005) Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr* 29:644–649
37. Le Bihan D, Breton E, Laillemand D et al (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401–407
38. Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK (2000) Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 43:828–836
39. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S et al (2008) Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiat Med* 26:222–226