

Size assessment of breast lesions by means of a computer-aided detection (CAD) system for magnetic resonance mammography

Valutazione della dimensione di lesioni mammarie con un sistema di CAD per risonanza magnetica mammografica

G. Levrini¹ · R. Sghedoni² · C. Mori¹ · A. Botti² · R. Vacondio¹ · A. Nitrosi² · M. Iori² · F. Nicoli¹

¹Diagnostic Imaging Department, Arcispedale S. Maria Nuova, Viale Risorgimento 80, Reggio Emilia, Italy

²Medical Physics Department, Arcispedale S. Maria Nuova, Viale Risorgimento 80, Reggio Emilia, Italy

Correspondence to: R. Sghedoni, Tel.: +39-052-2295882, Fax: +39-052-2296392, e-mail: roberto.sghedoni@asmn.re.it

Received: 3 August 2010 / Accepted: 4 October 2010 / Published online: 19 March 2011

© Springer-Verlag 2011

Abstract

Purpose. The aim of this study was to investigate the efficacy of a dedicated software tool for automated volume measurement of breast lesions in contrast-enhanced (CE) magnetic resonance mammography (MRM).

Material and methods. The size of 52 breast lesions with a known histopathological diagnosis (three benign, 49 malignant) was automatically evaluated using different techniques. The volume of all lesions was measured automatically (AVM) from CE 3D MRM examinations by means of a computer-aided detection (CAD) system and compared with the size estimates based on maximum diameter measurement (MDM) on MRM, ultrasonography (US), mammography and histopathology.

Results. Compared with histopathology as the reference method, AVM underestimated lesion size by 4% on average. This result was similar to MDM (3% underestimation, not significantly different) but significantly better than US and mammographic lesion measurements (24% and 33% size underestimation, respectively).

Conclusions. AVM is as accurate as MDM but faster. Both methods are more accurate for size assessment of breast lesions compared with US and mammography.

Keywords Magnetic resonance mammography · CAD · Dynamic contrast enhancement

Riassunto

Obiettivo. Scopo di questo studio è stato studiare le prestazioni di un software dedicato per la misura automatica del volume di lesioni identificate dalla risonanza magnetica della mammella (MRM) con utilizzo di mezzo di contrasto paramagnetico (CE).

Materiali e metodi. Le dimensioni di 52 lesioni mammarie con diagnosi istopatologica nota (3 benigne, 49 maligne) sono state valutate automaticamente tramite diverse tecniche. Le dimensioni delle lesioni sono state stimate automaticamente (AVM) da esami CE 3D MRM, utilizzando un sistema di computed aided diagnosis (CAD) e confrontate con stime delle dimensioni basate sulla misura del diametro massimo (MDM) in MRM, ecografia, mammografia ed anatomia patologica.

Risultati. Confrontata con il reperto istopatologico come metodo di riferimento, AVM ha sottostimato la dimensione della lesione del 4% in media. Questo risultato è analogo a MDM (sottostima del 3%, differenza non significativa), ma significativamente migliore della misura della lesione ottenuta dallo studio ecografico o mammografico (sottostima del 24% e del 33% rispettivamente).

Conclusioni. La valutazione dimensionale ottenuta con AVM è accurata tanto quanto MDM, ma più veloce. Entrambi i metodi ottengono nella stima della dimensione per lesioni alla mammella valori più vicini allo standard costituito dalla misura su pezzo operatorio rispetto ad ecografia e mammografia.

Parole chiave Risonanza magnetica mammografica · CAD · Mezzo di contrasto paramagnetico

Introduction

Contrast-enhanced (CE) magnetic resonance mammography (MRM) is a promising complementary technique to mammography because of its inherent three-dimensionality [1, 2]. Besides information on lesion morphology, MR imaging can highlight functional features of tissues, such as perfusion and contrast agent kinetics. Contrast enhancement kinetics is studied through dynamic imaging: after bolus injection, several acquisitions of the breasts are performed and the time curve is considered pixel by pixel. This approach is based on the observation that the enhancement of malignant tumours on MR imaging is produced by the presence of tumour-induced angiogenesis. An increased density of microvessels will increase blood flow, which leads to contrast enhancement. Furthermore, tumour-induced microvessels show structural abnormalities that give rise to leakage of contrast medium. This is the origin of the characteristic different patterns for malignant and benign lesions [1–5].

Image analysis of dynamic series can be manually performed: the radiologist draws regions of interest (ROI) on areas exhibiting suspicious contrast agent uptake and evaluates the pixel intensity curve as a function of time. However, in recent years, computer-aided detection (CAD) systems have been developed to help to manage the large number of images produced during the dynamic acquisition [6]. These systems automated and speed up the analysis process by drawing attention to regions with suspicious uptake pattern. They also provide additional information, such as lesion dimensions. This is a notable feature, as MR imaging has shown superior potential for quantification of tumour size and follow-up after chemotherapy [7–12], in addition to possible improvements in diagnostic accuracy. Objective tumour shrinkage has been adopted as a standard end-point for selecting anticancer agents, and size is one of the standard prognostic and therapeutic factors in common use today. For example, pretreatment tumour volume measurement on high-resolution MR imaging is a predictor of survival in cervical cancer [13, 14].

The purpose of this study was to evaluate the accuracy of a commercial CAD system for assessing breast lesion size at CE MR imaging in comparison with manual 3D segmentation on MR imaging, ultrasonography (US) and mammography and with size at histopathology as the gold standard.

Materials and methods

Study design

The study was designed to evaluate the feasibility and

Introduzione

La risonanza magnetica della mammella (MRM) con mezzo di contrasto (CE) è una promettente tecnica complementare alla mammografia grazie alla sua intrinseca tridimensionalità [1, 2]. Oltre all'informazione sulla morfologia della lesione, la risonanza magnetica (RM) può evidenziare caratteristiche funzionali dei tessuti, come la perfusione e la cinetica del mezzo di contrasto. La cinetica dell'impregnazione del mezzo di contrasto è studiata tramite acquisizioni dinamiche: dopo l'iniezione di un bolo, sono effettuate svariate acquisizioni sul volume delle mammelle e viene considerata la curva temporale pixel per pixel. Questo approccio si basa sull'osservazione che l'impregnazione dei tumori maligni in RM è dovuta alla presenza di angiogenesi indotta dal tumore. Un'aumentata densità dei microvasi incrementerà il flusso sanguigno, che porterà ad una evidenziazione del contrasto; inoltre, i microvasi indotti dal tumore mostrano anomalie strutturali che danno origine a una alterata permeabilità al mezzo di contrasto. Questa è l'origine delle diverse caratteristiche delle lesioni maligne e benigne [1–5].

L'analisi sulle immagini delle serie dinamiche può essere effettuata manualmente: i medici radiologi sono soliti tracciare regioni di interesse (ROI) su aree con sospetta impregnazione contrastografica e valutare la curva dell'intensità del pixel in funzione del tempo. Tuttavia, negli ultimi anni, sono comparsi sistemi di rilevazione supportata dal computer (computer aided diagnosis, CAD), per aiutare i medici radiologi nella gestione dell'elevato numero di immagini prodotte durante le acquisizioni dinamiche [6]. Questi sistemi automatizzano e velocizzano il processo di analisi, in particolare evidenziano le regioni con sospetta impregnazione contrastografica e forniscono informazioni aggiuntive, come ad esempio la dimensione della lesione. Quest'ultima è una caratteristica rilevante, poiché la RM ha dimostrato un potenziale superiore nella quantificazione della dimensione del tumore e nel follow-up dopo chemioterapia [7–12], oltre a un possibile miglioramento dell'accuratezza diagnostica. La riduzione del tumore è stata ad esempio adottata come end point standard per selezionare farmaci antitumorali e la dimensione è uno dei fattori prognostici e terapeutici standard di uso comune. In un altro settore dell'imaging oncologico, la misura pre-trattamento del volume del tumore su immagini ad alta risoluzione di risonanza magnetica è un fattore predittivo di sopravvivenza nel cancro alla cervice [13, 14].

Scopo di questo studio è stato valutare l'accuratezza di un sistema CAD commerciale per la stima delle dimensioni di lesioni alla mammella in CE RM, in confronto con la segmentazione manuale 3D in RM, con le misurazioni mammografica ed ecografica e con la misura istopatologica utilizzata come riferimento.

accuracy of three techniques for volume measurement of breast lesions detected with US, mammography and CE MR imaging. Lesion volume was evaluated according to different methods: automated segmentation on MR imaging, manual volume estimation based on diameter measurement on MR imaging, US and mammography, and volume estimation based on measurement of the diameter on the histopathological specimen. Histopathological size assessment was considered as the reference measurement technique (gold standard).

Patients

The study was retrospective in that no informed consent was required. Between January 2006 and August 2008, 192 MRM examinations were performed. Women underwent MR imaging for the evaluation of tumour extent before surgery in our Institution. Forty-three patients with 52 MR-detected histopathologically proven lesions were identified. Of 52 lesions, 44 (33 invasive ductal carcinomas, 11 invasive lobular carcinomas) were malignant, five were low-grade lesions (two ductal carcinomas in situ; three lobular carcinomas in situ) and three were benign (one fibrocystic disease, two sclerosing adenosis). All remaining 149 patients had lesions classified as below category 4 of the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) and hence did not require further workup. Volume measurements based on MRM, US and mammography were carried out for all 52 histopathologically proven lesions.

Magnetic resonance imaging

Examinations were performed on a 1.0-T scanner (Intera, Philips Medical Systems, PC Best, The Netherlands). Patients were imaged in the prone position with a dedicated bilateral breast surface Sensitivity-Encoding (SENSE) coil. The breasts were imaged before and five times after the intravenous injection (injection rate 2 cc/s, followed by 15 ml of saline flush) of 0.2 mmol/kg body weight gadopentate dimeglumine (Magnevist, Schering, Berlin, Germany). Acquisition parameters are reported in Table 1. Fat and stationary tissue suppression was performed by subtracting the first postcontrast series from the following postcontrast series. The diagnostic protocol also comprised:

- coronal T2-weighted turbo spin-echo sequence (TR/TE/flip angle 3,800/140/90°), 512×512 matrix size, performed before the dynamic acquisition;
- coronal T1-weighted, three-dimensional volume fast-field echo (gradient echo) sequence (TR/TE 19.0/9.6), PROSET (PRO-SElecTive) water-selective, flip angle 25°, FOV 320–340 mm, slice thickness 3 mm, no gap, 512×512 matrix size, performed after the dynamic acquisition (late contrast enhancement); choice of the acqui-

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Lo studio è stato progettato per valutare fattibilità e accuratezza delle tecniche di misura di lesioni alla mammella, rivelate con ecografia, mammografia e CE RM. La dimensione della lesione è stata valutata secondo diversi metodi: segmentazione automatica in RM, stima manuale del volume basata sulla misura del diametro in RM, ecografia (US) e mammografia, stima del volume basata sulla misura del diametro sul reperto operatorio. La stima istopatologica del volume è stata utilizzata come misura di riferimento (gold standard).

Pazienti

Questo studio è retrospettivo; il consenso informato non è stato richiesto. Tra gennaio 2006 e agosto 2008 sono stati acquisiti un totale di 192 esami MRM. Nel nostro Centro, le pazienti sono sottoposte a esami RM per la valutazione preoperatoria dell'estensione del tumore. Tra queste, sono state individuate 43 pazienti con 52 lesioni provate istopatologicamente e visibili in RM. Delle 52 lesioni, 44 (33 carcinomi duttali invasivi e 11 carcinomi lobulari invasivi) si sono dimostrate maligne, 5 si sono rivelate di basso grado (2 carcinomi duttali in situ e 3 carcinomi lobulari in situ) e 3 benigne (1 malattia fibrocistica e 2 adenosi sclerosanti). Le altre 149 pazienti sono state classificate al di sotto del grado 4 del Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) e perciò non hanno necessitato di ulteriore follow-up. La misura del volume basata su MRM, ecografia, mammografia è stata effettuata su tutte le 52 lesioni confermate istologicamente.

Immagini di risonanza magnetica

Gli esami sono stati effettuati su un'apparecchiatura da 1,0 T (Intera, Philips, Medical Systems, PC Best, Paesi Bassi). Le immagini sono state acquisite con le pazienti in posizione prona e con una bobina bilaterale di superficie Sensitivity Encoding (SENSE) dedicata per la mammella. Le mammelle sono state acquisite prima dell'iniezione intravenosa e 5 volte dopo la somministrazione di 0,2 mmol/kg peso corporeo (velocità di iniezione 2 cc/s, seguita da 15 ml di lavaggio di soluzione salina) di gadopentato dimeglumina (Magnevist, Schering, Berlino, Germania). I parametri di acquisizione sono riportati in Tabella 1. La soppressione del grasso e del tessuto stazionario è stata effettuata sottraendo la serie pre-contrasto dalle successive serie post-contrasto. Il protocollo diagnostico comprende inoltre:

- una acquisizione sul piano coronale pesata in T2 turbo spin eco (tempo di ripetizione [TR]/tempo di eco [TE]/

Table 1 Parameters of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance acquisitions

Field strength	1.0 T
Acquisition plane	Coronal
Sequence type	3D fast field echo
TR/TE (ms)	6.5/3.2
Flip angle	25°
Field of view	340×340 mm ²
Reconstruction matrix size	512×512
Reconstructed pixel dimension (mm)	0.7
Fat suppression	None
Slice thickness/gap (mm)	2.5/0
SENSE factor	None
Imaging time	55 s each dynamic acquisition 1+5 dynamic acquisitions

SENSE, Sensitivity Encoding

Tabella 1 Parametri per le acquisizioni dinamiche di risonanza magnetica

Intensità del campo	1,0 T
Piano di acquisizione	Coronale
Tipo di sequenza	3D fast field echo
TR/TE (ms)	6,5/3,2
Flip angle	25°
Campo di vista	340×340 mm ²
Dimensione della matrice di ricostruzione	512×512
Dimensione del pixel ricostruito (mm)	0,7
Soppressione del grasso	None
Spessore di strato/gap (mm)	2,5/0
Fattore SENSE	None
Tempo di acquisizione	55 s ogni dinamica 1+5 acquisizioni dinamiche

SENSE, Sensitivity Encoding

sition plane was recommended by the manufacturer's application specialist at the time of defining the protocol with the aim of reducing motion artefacts.

Mammography and ultrasonography

A Senographe Diamond (Instrumentarium Imaging Inc., Milwaukee, WI, USA) was used to perform all conventional mammographic studies. Standard oblique and cranio-caudal projections were obtained. US examination was performed using a 7.5–5.5-MHz transducer (EnVisor, Philips Medical System, PC Best, The Netherlands). All mammograms were interpreted using the BI-RADS classification and with knowledge of clinical findings.

Maximum tumour diameter for size estimates

Lesion size was evaluated by measuring the maximum diameter on all imaging modalities:

flip angle 3800/140/90°), effettuata prima dell'acquisizione dinamica;

- *una acquisizione 3D sul piano coronale pesata in T1 con sequenza a eco di gradiente (TR/TE, 19,0/9,6), con impulso Pro-Selective (PROSET) selettivo dell'acqua, flip angle di 25°, campo di vista 320–340 mm, spessore di strato 3 mm, gap 0, matrice 512×512, effettuata dopo l'acquisizione dinamica (impregnazione contrastografica tardiva). La scelta del piano coronale, per questo modello di apparecchiatura, è stata raccomandata dalla ditta produttrice in fase di impostazione del protocollo di acquisizione, per limitare gli artefatti da movimento.*

Mammografia ed ecografia

Immagini mammografiche convenzionali sono state acquisite con un mammografo Senographe Diamond (Instrumentarium Imaging Inc., Milwaukee, Wisconsin, USA). Sono state ottenute proiezioni standard oblique e cranio-caudali. Gli esami ecografici sono stati effettuati con un'apparecchiatura dotata di trasduttore 7,5–5,5 MHz (EnVisor, Philips Medical System, PC Best, Paesi Bassi). I mammogrammi sono stati interpretati secondo il metodo BI-RADS e con conoscenza degli esiti clinici.

Massimo diametro del tumore come stima della dimensione

La stima della dimensione della lesione è stata valutata misurando il diametro massimo in tutte le modalità di imaging:

- *nelle immagini mammografiche la dimensione della lesione è stata misurata direttamente sulla pellicola radiografica con un righello. È stato poi considerato come dimensione della lesione il valore medio delle misure nelle proiezioni cranio-caudale e medio-laterale obliqua;*
- *negli esami ecografici il medico ha direzionato la sonda per visualizzare la lesione sul piano in cui la sua dimensione appariva massima. Quindi la dimensione è stata misurata per mezzo dello strumento di misura delle lunghezze del software dell'unità di acquisizione;*
- *le immagini MRM sono state reperite sul sistema picture archiving and communications system (PACS) dell'ospedale (Carestream Health, Rochester, NY, USA) e visualizzate su un monitor di refertazione. Le serie dinamiche e la sequenza T1 post-contrasto sono state ricostruite sui piani assiale e sagittale. Il medico ha quindi misurato la dimensione della lesione sul piano su cui essa appariva massima utilizzando lo strumento per la lunghezza delle distanze nel software del PACS;*
- *le valutazioni con il CAD sono state effettuate secondo quanto descritto nella sezione successiva.*

- On mammographic images, lesion size was measured directly on the film with a ruler. The mean value of the measurements in the craniocaudal and oblique mediolateral projections was considered as lesion dimension.
- On US, the radiologist oriented the transducer to display the lesion in the plane displaying its maximum size. The size was measured with the ruler tool of the system's software.
- MRM images were retrieved from the hospital Picture Archiving and Communication System (PACS) (Carestream Health, Rochester, NY, USA) and displayed on a reporting monitor. The dynamic series and the post-contrast T1-weighted sequence were reconstructed in the axial and sagittal planes. The radiologist measured the lesion size along the plane in which it appeared to be the greatest using the ruler tool of the PACS software.
- CAD evaluations were performed as described in following section.

Measurements were carried out by three of the authors (GL, CAM and RV), with 5, 28 and 15 years, respectively, of experience in mammographic and US breast imaging, and 5 years of experience in MR breast imaging.

Volume analysis: automated software programme

All MRI examinations were processed by a dedicated CAD for MRM (CADstream, Merge, Hartland, WI, USA). This software is designed to automate the image processing and analysis functions that are typically performed manually by the MR technologist and radiologist, as previously described [15]. All processed data are saved and presented with the original images to the radiologist for interpretation. The software produces colour overlays on all image slices in a series to identify areas of significant enhancement. In addition, it provides an automated interactive display of kinetic enhancement curves and details about all regions of significant enhancement. For breast MR examinations, the software incorporates three MR series into the calculations: an unenhanced series, an early contrast-enhanced series and a delayed contrast-enhanced series. The specific contrast-enhanced series used at a given practice site is determined by the radiologist, depending on the local scanning protocol. In the protocol used in this study, the early contrast-enhanced series was centred over roughly 2 min (images obtained within 4 min) and the delayed contrast-enhanced series was centred over 4–7 min (images obtained within 8 min). To classify areas on the MR examination as having or not having significant enhancement, pixel values in the unenhanced and early contrast-enhanced series were compared. If the pixel value increased by an established threshold, the pixel appeared in colour on the monitor. If the pixel value failed to increase by the established threshold, no colour enhancement occurred. In addition, the software

Le misure sono state effettuate da 3 degli autori, GL, CAM, RV, con rispettivamente 5, 28 e 15 anni di esperienza in mammografia ed ecografia della mammella e tutti e 3 con 5 anni di esperienza nell'imaging MR alla mammella.

Analisi del volume: software automatico

Tutti gli esami RM sono stati elaborati con un CAD dedicato per risonanza magnetica alla mammella, CADstream (Merge, Hartland, WI, USA). Il software è progettato per elaborare in modo automatico le immagini e le funzioni di analisi che sono tipicamente effettuate manualmente dal medico radiologo o da un tecnico, come precedentemente descritto da Levrini et al. [15]. Tutti i dati processati sono salvati e presentati con le immagini originali al radiologo per l'interpretazione. Il software produce una mappa colore su tutti gli strati dell'immagine per identificare aree di impregnazione contrastografica significativa. Inoltre, permette una visualizzazione interattiva delle curve cinetiche di impregnazione di contrasto e dettagli su tutte le regioni di impregnazione significativa. Per esami MRM, il software considera 3 serie dinamiche per il calcolo: una serie pesata in T1 pre-contrasto, una delle prime serie post-contrasto, una serie post-contrasto tardiva. Le specifiche serie post-contrasto utilizzate in un particolare sito sono fissate dal radiologo, a seconda dello specifico protocollo di acquisizione. Nel protocollo utilizzato in questo studio la prima serie post-contrasto utilizzata nel calcolo è centrata circa a 2 minuti dall'iniezione (immagini ottenute entro 4 minuti) e la serie tardiva è centrata attorno a 4–7 minuti (immagini ottenute entro 8 minuti). Per classificare all'esame RM lesioni che abbiano o meno impregnazione significativa, vengono confrontati i valori del pixel pre-contrasto e nella prima serie post-contrasto. Se il valore del pixel cresce oltre una soglia prestabilita, il pixel è mostrato colorato sul monitor (la soglia è stata fissata al 100% del valore del pixel nell'immagine pre-contrasto). In caso contrario, non viene evidenziato attraverso alcuna colorazione. Inoltre, il programma assegna un colore specifico ai pixel che raggiungono la soglia di impregnazione significativa; il colore assegnato al pixel dipende dal cambiamento intercorso tra la prima serie post-contrasto e quella tardiva:

- *se il valore del pixel sulla serie tardiva decresce più del 10% rispetto alla prima serie post-contrasto, il pixel è colorato in rosso, indicando una curva con dismissione rapida (wash-out) del contrasto;*
- *se il valore del pixel aumenta più del 10%, è colorato in blu, indicando una curva con impregnazione persistente;*
- *se il valore del pixel non aumenta o diminuisce più del 10%, è colorato in giallo, indicando un andamento a plateau.*

assigned a specific colour to each pixel that reached the threshold for significant enhancement. The threshold was set as 100% of the precontrast pixel value. The colour assigned depended on the change in pixel values between the initial contrast-enhanced series and the delayed contrast-enhanced series:

- If the pixel value on the delayed series decreased by >10% of its initial contrast-enhanced value, that pixel was colour-coded red on the monitor, indicating washout of contrast material.
- If the pixel value increased by >10%, it was colour-coded blue on the monitor, indicating persistent enhancement.
- If the pixel value did not change by >10% in either direction, it was colour-coded green for plateau enhancement.

An example of a red-type curve is shown in Figure 1. The final result was a colour overlay on each MR image indicating regions of significant enhancement and providing details about enhancement type and extent.

Finally, the radiologist may select a specific area of significant enhancement and the software will automatically generate a synopsis of the full volume of that lesion, including the percentage of the lesion that shows washout, plateau and persistent enhancement. Once a lesion is selected by the radiologist, this information generated by the software is fully automated. All other series of the same

Un esempio di curva di “tipo rosso” è mostrata in Figura 1. Il risultato finale è una mappa colore sovrapposta a ogni strato RM, che indica le regioni di significativa impregnazione e fornisce dettagli sulla tipologia dell’impregnazione e sull’estensione della stessa.

In fine il radiologo può selezionare un’area di impregnazione significativa e il programma genera automaticamente una sinossi del volume della lesione, che include la percentuale della lesione che mostra wash out, plateau o impregnazione persistente. Una volta che la lesione è selezionata dal radiologo, l’informazione generata dal software è completamente automatizzata. Tutte le serie dell’esame possono essere visualizzate con o senza mappa colore sovrapposta.

Analisi statistica

L’analisi statistica è stata effettuata con il software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). I test statistici sono riportati nelle sezioni Risultati e Discussione.

Risultati

L’età media delle 43 pazienti con lesioni confermate istologicamente è di 50,1 anni (da 33 a 78 anni, range interquartile 43,5–56 anni). Su 52 lesioni, 23 (44%) erano invisibili alla mammografia, 4 (8%) occulte all’ecografia, 1 (2%) è stata giudicata non sospetta dall’analisi CAD, poiché l’aumento dell’intensità del pixel era al di sotto della soglia prestabilita. Un test di McNemar è stato effettuato per valutare la significatività di queste differenze: l’analisi CAD è significativamente più accurata nella rivelazione di lesioni rispetto alla mammografia ($p < 0,001$), mentre la differenza tra CAD ed ecografia non è significativa ($p = 0,37$).

Le misure sul reperto istopatologico sono state considerate come gold standard: il valore mediano è stato di 20 mm (range 3–70 mm, range interquartile 10–33,5 mm). Nella Tabella 2 è riportata l’accuratezza nella misura della dimensione della lesione per ogni modalità confrontata con il gold standard. È stimata dalla formula:

$$A = \frac{\dim X - \dim H}{\dim H}$$

dove A è l’accuratezza nella misura della dimensione della lesione, dim X la dimensione della lesione misurata nella modalità diagnostica X, dim H è la dimensione della lesione valutata sul reperto istopatologico. L’accuratezza nella dimensione della lesione per una modalità è stata calcolata solo se la lesione era visibile in quella modalità. Nelle Figure 2 e 3 sono riportati esempi di valuta-

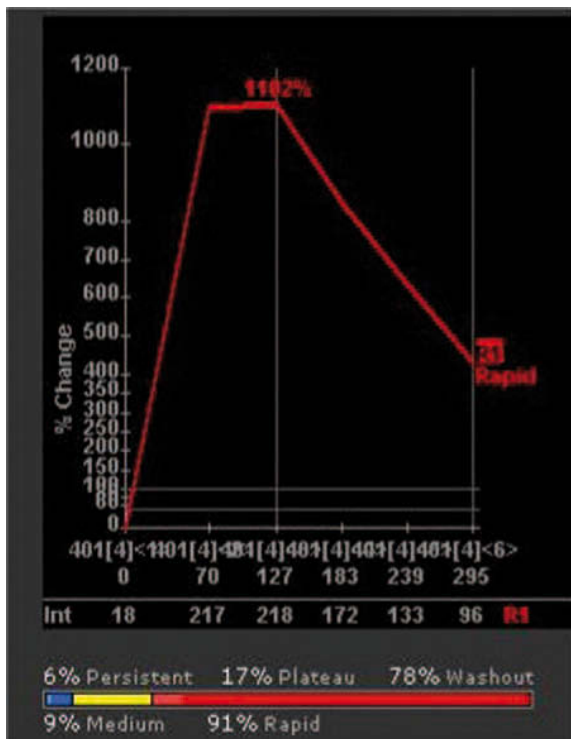


Fig. 1 Time curve for a suspected malignant lesion. Histopathological analysis confirmed invasive ductal carcinoma.

Fig. 1 Esempio di curva temporale per una sospetta lesione maligna. L’analisi istopatologica ha confermato trattarsi di un carcinoma duttale invasivo.

examination can be displayed by the software with or without the colour overlay.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS software (SPSS, Chicago, IL, USA). The statistical tests are reported in the “Results” and “Discussion” sections.

Results

Mean age of the 43 patients with histopathologically proven lesions was 50.1 (range 33–78, interquartile range 43.5–56) years. Of 52 lesions, 23 (44%) were mammographically occult, four (8%) were sonographically occult and one (2%) was judged as nonsuspicious by CAD analysis because pixel intensity enhancement was below the fixed threshold. The McNemar test was performed to evaluate the significance of these differences: CAD analysis was significantly more accurate in lesion detection than mammography ($p < 0.001$), whereas the difference between CAD and US was not significant ($p = 0.37$).

The measurements on the histopathological specimen were considered as the gold standard: median value was 20 mm (range 3–70 mm, interquartile range 10–33.5 mm). Table 2 reports the accuracy of lesion size measurement for each modality in comparison with the gold standard. Accuracy is assessed according to the formula:

$$A = \frac{\dim X - \dim H}{\dim H}$$

where A is accuracy in the measurement, $\dim X$ is lesion size measured with the diagnostic modality X , $\dim H$ is lesion size evaluated on the histopathologic specimen. Lesion size accuracy for a modality was calculated only if the lesion was visible on that modality. Figures 2 and 3 show examples of the size of a malignant lesion measured manually on MRM and by CAD. Figure 4 shows the CAD result that reports lesion size and position.

Discussion

In recent years, MRM has gained increasing importance in diagnosing, staging and surgical planning of breast cancer [2]. MR examinations offer unique advantages: the study of tumour morphology benefits from the high spatial resolution and inherent three-dimensional imaging; differential diagnosis can take advantage of multiparametric information based on T1 and T2 relaxation times. Moreover, MRM can provide functional information on perfusion and capillary contrast agent leakage: contrast agent washin and washout patterns have shown a high sensitivity in the differ-

Table 2 Accuracy of the different techniques in evaluating maximum tumour diameter

Modality	Accuracy (mean values)	Visible lesions (n)
Mammography	–33%	29
Ultrasonography	–24%	48
Magnetic resonance mammography	–3%	52
CAD analysis	–4%	51

CAD, computer-aided detection

Tabella 2 Accuratezza delle diverse tecniche nel valutare il diametro massimo del tumore

Modalità	Accuratezza (valori medi)	Lesioni visibili (n)
Mammografia	–33%	29
Ecografia	–24%	48
Risonanza magnetica mammografica	–3%	52
Analisi CAD	–4%	51

CAD, computer-aided detection

zione delle dimensioni di una lesione maligna con misura manuale in MRM e con il CAD. La Figura 4 riporta il risultato del CAD che indica le dimensioni e la posizione della lesione.

Discussione

Negli ultimi anni la risonanza magnetica mammografica ha guadagnato un'importanza crescente nella diagnosi dei tumori alla mammella, nella stadiazione e nella pianificazione chirurgica [2]. Gli esami di risonanza magnetica hanno vantaggi peculiari: lo studio della morfologia del tumore trae beneficio dalla elevata risoluzione spaziale e dall'intrinseca tridimensionalità dell'imaging, la diagnosi differenziale si avvantaggia dell'informazione multiparametrica basata sui tempi di rilassamento T1 e T2. Inoltre, MRM può fornire informazioni funzionali sulla perfusione e la perdita di mezzo di contrasto dai capillari: le curve di accumulo e dismissione del mezzo di contrasto hanno mostrato elevata sensibilità nella diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne [1].

Un tipico esame MRM comprende almeno una sequenza pesata in T2 (con o senza soppressione del grasso), un'acquisizione dinamica dopo somministrazione di mezzo di contrasto (inclusa un'acquisizione pre-contrasto per sottrarre il grasso e il tessuto stazionario) ed una sequenza pesata in T1 ad alta risoluzione con soppressione del

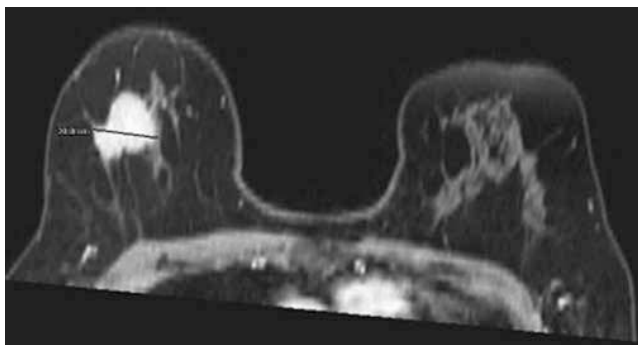


Fig. 2 Report by the computed-aided detection (CAD) system of the main features of the lesion. Size, position and distance from reference point are reported.

Fig. 2 Rapporto del sistema CAD sulle caratteristiche principali della lesione. Sono riportate la dimensione, posizione e distanza da punti di riferimento.

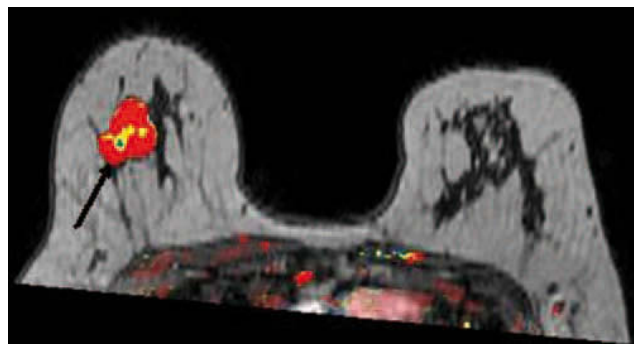


Fig. 3 Invasive ductal carcinoma. Axial postcontrast sequence shows a spiculated lesion in the upper outer quadrant of the right breast. Manual size assessment 30 mm; histology (maximum diameter) 27 mm.

Fig. 3 Carcinoma duttale invasivo. La sequenza assiale post-contrasto mostra una lesione spiculata nel quadrante esterno superiore della mammella destra. Stima manuale della dimensione: 30 mm. Istologia (diametro massimo): 27 mm.

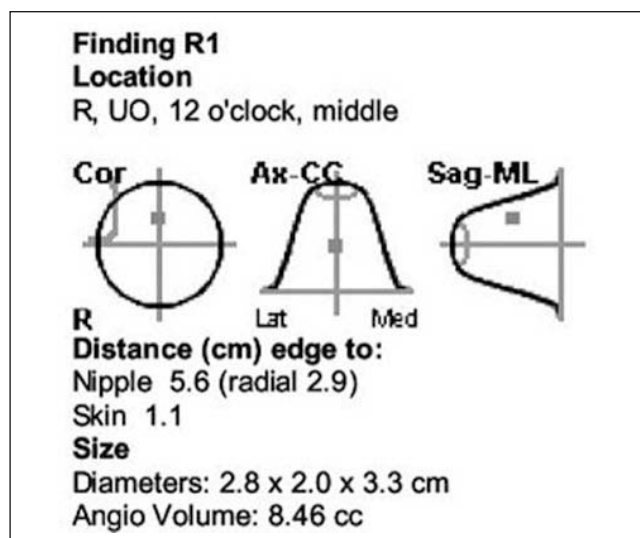


Fig. 4 Computer-aided detection (CAD) colour overlay of the lesion in Figure 3. CAD size assessment is 33 mm.

Fig. 4 Mappa colore del CAD per la lesione in Figura 3. La stima del CAD della dimensione è 33 mm.

ential diagnosis of benign and malignant lesions [1].

A typical MRM examination comprises at least a T2-weighted sequence (with or without fat suppression), a dynamic acquisition after contrast agent administration (including a precontrast acquisition to subtract stationary tissues and fat) and a high-resolution T1-weighted sequence with fat suppression to evaluate late enhancement [16, 17]. The dynamic acquisition provides functional information on tumour angiogenesis and vascularity.

CAD systems can improve the workflow by helping physicians to manage the huge number of images generated by the dynamic series. Even though the use of CAD systems is still not considered mandatory with respect to a manual

grasso per valutare l'impregnazione tardiva [16, 17]. L'acquisizione dinamica fornisce un'informazione funzionale sull'angiogenesi del tumore e sulla vascolarizzazione.

I sistemi CAD possono ottimizzare il flusso di lavoro, aiutando il medico nella gestione dell'elevata mole di immagini prodotte dalle serie dinamiche. Sebbene l'uso di questi sistemi non sia ancora considerato obbligatorio rispetto ad un approccio manuale e il loro valore aggiunto è tuttora dibattuto [18–20], essi si stanno diffondendo in maniera crescente. La possibilità di utilizzarli per la determinazione in automatico delle dimensioni della lesione è una caratteristica da studiare in dettaglio, in particolare per la valutazione della risposta a trattamenti di chemioterapia neoadiuvante, come indicato da Sardanelli et al. [16].

In questo studio sono state valutate le prestazioni di un sistema CAD per CE MRM nella stima delle dimensioni del tumore: in media il CAD ha sottostimato il diametro massimo della lesione del 4%, considerando la misura istopatologica come gold standard. Questa sottostima non è statisticamente significativa (test *t* di Student per dati appaiati a due code, $p=0,24$) ed è sostanzialmente sovrapponibile a quanto misurato manualmente dal medico direttamente sulle immagini MRM. Tale valutazione manuale sottostima il diametro massimo in media del 3% e la differenza tra la stima del CAD e MRM non è significativa (test *t* di Student per dati appaiati a due code, $p=0,62$). La stima nella dimensione della lesione offerta dal CAD è tanto accurata quanto quella effettuata direttamente su immagini RM, ma l'analisi automatica garantisce una maggiore standardizzazione nella valutazione del volume del tumore e consente un risparmio di tempo. Solo una lesione su 52 non è stata identificata dal CAD come sospetta poiché l'impregnazione contrastografica

approach, and its added value is still debated [18–20], these tools are becoming increasingly wide spread. The possibility of using them for automated volume determination is an issue worthy of detailed study, in particular for evaluating the response to neoadjuvant chemotherapy, as previously reported [16].

In this study, we evaluated the performance of a CAD system for CE MRM in assessing tumour size: CAD underestimated the maximum diameter of lesions by 4% on average, considering the histopathological measurement as the gold standard. This underestimation was not statistically significant (two-tailed Student's *t* test, $p=0.24$) and it was basically equal to the measurement performed by the radiologist directly on the MRM images. MRM underestimated lesion maximum diameter by 3%, and difference between CAD and MRM volume assessment was not significant (two-tailed Student's *t* test, $p=0.62$). Lesion size assessment by CAD is as accurate as the measurement performed on MR images, but automatic processing ensures greater standardisation when evaluating tumour volume and saves time. Only one lesion of 52 failed to be identified as suspicious by the CAD system because the contrast enhancement was below the fixed threshold. In comparison with the other modalities, analysis by CAD is more accurate for volumetric assessment.

Four of 52 lesions were occult on US, but the difference with CAD analysis was not significant. However, US evaluation was less accurate in assessing tumour size and underestimated the maximum diameter by 24% on average (the difference from CAD evaluation was highly significant; two-tailed Student's *t* test, $p<0.001$).

Compared with mammography, the CAD system is both more accurate in assessing tumour size and more sensitive in lesion detection: only 29 of 52 lesions were visible on mammography (the difference from CAD analysis was highly significant, McNemar test, $p<0.001$) and for lesions visible on mammography, the underestimation of lesion size was 33% (the difference with MRM and CAD was highly significant, two-tailed Student's *t* test, $p<0.001$).

The accuracy of different diagnostic modalities in the preoperative assessment of breast tumours was studied by Berg et al. [21], who concluded that US and MR are more accurate than mammography in detecting invasive cancers, although they risk overestimating tumour extent. In our study, US and MR confirmed their greater accuracy in lesion detection (even though we did not distinguish among the different lesion types, as our sample was smaller), but our results show that MR is superior to US in the evaluation of tumour size. For 65% of lesions, CAD estimation was within 20% of histopathological measurement. On the contrary, this level of accuracy was accomplished in only 33% of lesions on US examinations and 31% on mammography, which show a general underestimation of lesion dimensions.

era al di sotto della soglia prestabilita. Confrontato con le altre modalità l'analisi del CAD è più accurata nella valutazione volumetrica.

*Quattro lesioni su 52 sono risultate occulte all'esame ecografico, ma la differenza con le prestazioni del CAD non è significativa. Tuttavia la valutazione ecografica è meno accurata nella stima della dimensione del tumore e sottostima questa del 24% in media (differenza altamente significativa con il CAD, test *t* di Student per dati appaiati a due code, $p<0,001$).*

*Confrontato con gli esami mammografici, il sistema CAD è sia più accurato nella stima della dimensione del tumore, che più sensibile nella rivelazione di lesioni: solo 29 lesioni su 52 erano visibili in mammografia (la differenza con l'analisi del CAD è altamente significativa, test di McNemar, $p<0,001$) e per quelle visibili in mammografia la sottostima nella dimensione della lesione è del 33% (differenza altamente significativa con CAD e MRM, test *t* di Student per dati appaiati a due code, $p<0,001$).*

L'accuratezza nella valutazione preoperatoria di tumori alla mammella è stata studiata da Berg et al. [21]: gli autori concludono che l'ecografia e la risonanza magnetica sono più accurate della mammografia nella rivelazione di tumori invasivi, ma rischiano di sovrastimare l'estensione della malattia. Nel nostro studio, l'ecografia e la risonanza magnetica confermano di essere più accurate nella rivelazione delle lesioni (pur non avendo noi distinto le varie tipologie di tumore essendo il nostro campione più piccolo), ma i nostri risultati mostrano che gli esami di risonanza magnetica sono più accurati rispetto all'ecografia nello stimare le dimensioni della lesione. Nel 65% dei casi la stima del CAD è entro il 20% dalla misura istopatologica. Al contrario questo livello di accuratezza è ottenuto solo nel 33% delle lesioni osservate all'ecografia e al 31% in mammografia, che mostrano una generale sottostima delle dimensioni della lesione.

Poiché l'obiettivo principale nel trattamento di tumori alla mammella resecabili precocemente sono la conservazione della mammella e la prevenzione di recidive, è importante identificare l'estensione del tumore prima della chirurgia. Buona parte della porzione di tumore che non è visibile in mammografia sarebbe identificato estemporaneamente durante l'intervento chirurgico. Il volume della massa tumorale può essere sottostimato, ma questo fatto è spesso ben evidenziabile all'atto operatorio o al più tardi determina il riscontro di margini infiltrati da malattia all'esame istologico del pezzo. Berg et al. [21] si attendono l'esistenza di una massa tumorale residua approssimativamente nel 19% dei pazienti con carcinoma invasivo se la programmazione dell'intervento derivasse unicamente dai riscontri di mammografia e esame clinico (ad esempio, allargamento della resezione o mastectomia in caso di margini positivi). È presumibile, ma a sostegno

As breast conservation and prevention of recurrent disease are the main treatment goals in early resectable breast cancer, it is important to reliably determine tumour extent prior to surgery. Much of the additional tumour that is occult at mammography would be identified at surgery. Tumour size can be underestimated, but this either becomes evident at surgery or leads to positive margins at histological examination. Berg et al. [21] speculated an expected residual tumour in approximately 19% of patients with invasive carcinoma if management proceeded only on the basis of mammography and clinical examination with standard surgical management (i.e. repeat excision or mastectomy if margins are positive). Presumably, preoperative identification of multiple tumour foci and their complete excision will decrease the rate of local recurrence, but this has not been demonstrated. Decreasing the theoretical risk of local recurrence comes at the price of an increased risk of unnecessary wider excisions or mastectomy or, in most cases, additional imaging follow-up because of incidental findings at MR imaging. The most important clinical issue is whether MR has a beneficial effect on outcome: the risk is anticipating breast-conserving surgery. Recently, the relation between preoperative MRM and outcome after breast-conserving treatment for early-stage (T1 or T2) and in situ breast carcinoma was determined in a large, nonrandomised cohort study: it was concluded that the use of MRM was not associated with improved outcome after breast-conserving treatment [22].

Our study has some limitations that need to be addressed. Firstly, it is a retrospective review of nonconsecutive patients with various types of breast lesions. Secondly, all MRM examinations were acquired with a 1.0 T MR scanner. It is generally believed that the sensitivity of MRM imaging is lower at 1.0 T than at 1.5 T despite reports that sensitivity at the two field strengths is equivalent [23]. Thirdly, the number of patients is relatively small, which makes firm statistical conclusion difficult; larger patient samples should be considered in order to strengthen our deductions. Finally, US examinations were performed by a radiologist not blinded to the mammographic or clinical findings, and the MR images were assessed in the light of mammographic, clinical or US findings.

Conclusions

In this study, an MRM CAD system based on dynamic contrast enhancement was used to assess the dimensions of breast tumours. The CAD system proved to be accurate and provided measurements consistent with assessment on the histopathological specimen.

A CAD system can speed up the analysis of the large amount of images generated by MRM and give additional information on lesion morphology and function, such as

di questo assunto non sono ancora disponibili dati, che l'identificazione pre-operatoria di multipli foci tumorali e di conseguenza la loro completa escissione potrà ridurre il tasso di recidiva locale. La riduzione teorica del rischio di recidiva locale è ottenuta al costo di un virtuale incremento di resezioni ampie o mastectomie non necessarie o, nella maggioranza dei casi, di indagini diagnostiche per immagini di controllo necessarie per valutare l'evoluzione di reperti RM incidentali. Il quesito clinico principale è dirimere se la RM ha un effetto benefico sugli esiti del trattamento: il rischio è un'anticipazione della chirurgia mammaria conservativa. Recentemente la relazione tra RM pre-operatoria e l'esito del trattamento chirurgico conservativo per il tumore mammario in stadio iniziale (T1 o T2) ed il carcinoma in situ è stata descritta in un esteso studio di coorte non randomizzato: le conclusioni sono state che l'utilizzo della MRM non è associato ad un migliore risultato dopo il trattamento chirurgico conservativo [22].

È necessario precisare alcune limitazioni di questo studio. Si tratta, in primo luogo, di una analisi retrospettiva di esami RM non consecutivi di pazienti con lesioni mammarie di differente natura. Inoltre, tutte le indagini sono state effettuate con uno scanner 1,0 T. È opinione diffusa che la sensibilità della MRM è inferiore quando viene utilizzata una apparecchiatura a 1,0 T rispetto alla abituale da 1,5 T, malgrado i dati disponibili [23] abbiano documentato sovrapponibili sensibilità alle due intensità di campo confrontate. Terza limitazione è costituita dal numero di pazienti relativamente esiguo, fatto che rende difficile ottenere conclusioni statistiche solide; sarebbe auspicabile valutare un numero di pazienti superiore per rafforzare le nostre deduzioni. Infine, tutti gli studi ecografici sono stati effettuati da un radiologo al corrente dei reperti clinici e mammografici; così le indagini RM sono state valutate alla luce dei reperti mammografici, clinici ed ecografici.

Conclusioni

In questo studio è stato utilizzato un sistema CAD per risonanza magnetica mammografica, basato sulla dinamica dell'impregnazione contrastografica, per stimare le dimensioni di lesioni alla mammella. Il sistema CAD si è rivelato accurato e ha fornito misure consistenti con la stima sul reperto istopatologico.

Un sistema CAD può velocizzare l'analisi di un'elevata quantità di immagini che provengono da esami MRM e fornisce informazioni aggiuntive sulla morfologia e funzionalità delle lesioni, come ad esempio la loro dimensione. Pertanto, un sistema CAD può aiutare nella gestione di pazienti in cui la dimensione del tumore costi-

tumour size. Therefore, a CAD system can help in managing patients for whom tumour size constitutes essential information, for example, to evaluate response to neoadjuvant chemotherapy. Further studies with larger patient samples are required to establish whether CAD systems should be used extensively for MRM.

tuisce un'informazione rilevante, come ad esempio per valutare la risposta a chemioterapia neoadiuvante. Sono richiesti studi ulteriori coinvolgenti un numero maggiore di pazienti, per stabilire l'opportunità di un utilizzo estensivo dei sistemi CAD per esami di risonanza magnetica della mammella.

Conflict of interest None

References/Bibliografia

- Kuhl C (2007) The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 244:356–378
- Kuhl C (2007) The current status of breast MR imaging. Part II. Clinical applications. *Radiology* 244:672–691
- Guidi AJ, Fischer L, Harris JR et al (1994) Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 86:614–619
- Oshida K, Nagashima T, Ueda T et al (2005) Pharmacokinetic analysis of ductal carcinoma in situ of the breast using dynamic MR mammography. *Eur Radiol* 15:1353–1360
- Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere J-M et al (1995) Ductal carcinoma in situ: MR imaging-histopathological correlation. *Radiology* 196:415–419
- Lehman CD, Peacock S, DeMartini WB, Chen X (2006) A new automated software system to evaluate breast MR examinations: improved specificity without decrease sensitivity. *AJR Am J Roentgenol* 187:51–56
- Belli P, Costantini M, Malaspina C et al (2006) MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* 61:946–953
- Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y et al (2002) Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 179:1193–1199
- Akazawa K, Tamaki Y, Taguchi T et al (2006) Preoperative evaluation of residual tumour extent by three-dimensional magnetic resonance imaging in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast J* 12:130–137
- Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y et al (2005) MRI measurements of breast tumour volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrent free survival. *AJR Am J Roentgenol* 184:1174–1178
- James K, Eisenhauer E, Christian M et al (1999) Measuring response in solid tumours: unidimensional versus bidimensional measurements. *J Natl Cancer Inst* 91:523–528
- Kaste SC, Liu T, Billups CA et al (2004) Tumour size as a predictor of outcome in pediatric non-metastatic osteosarcoma of the extremity. *Pediatr Blood Cancer* 43:723–728
- Soutter WB, Hanoch J, D'Arcy T et al (2004) Pretreatment tumour volume measurement on high-resolution magnetic resonance imaging as a predictor of survival in cervical cancer. *BJOG* 111:741–747
- Nicolet V, Carignan L, Bourdon F et al (2000) MR imaging of cervical carcinoma: a practical staging approach. *Radiographics* 20:1539–1549
- Levrini G, Mori CA, Vacondio R et al (2008) MRI patterns of invasive lobular cancers: T1 and T2 features. *Radiol Med* 113:1110–1115
- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendation from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 46:1296–1316
- Sardanelli F, Giuseppetti M, Canavese G et al (2008) Indications for Breast Magnetic Resonance Imaging, Consensus Document “Attualità in senologia”, Florence 2007, *Radiol Med* 113:1085–1095
- Arazi-Kleinman T, Causer P, Jong R et al (2009) Can breast MRI computer-aided detection (CAD) improve radiologist accuracy for lesions detected at MRI screening and recommended for biopsy in a high-risk population? *Clin Radiol* 64:1166–1174
- Baltzer P, Freiberg C, Beger S et al (2009) Clinical MR-mammography: are computer-assisted methods superior to visual or manual measurements for curve type analysis? A systematic approach. *Acad Radiol* 16:1070–1076
- Meeuwis C, van de Ven, Stapper G et al (2010) Computer-aided detection (CAD) for breast MRI: evaluation of efficacy at 3.0 T. *Eur Radiol* 20:522–528
- Berg W, Gutierrez L, Ness-Aiver M (2004) Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 233:830–849
- Solin LJ, Orel SG, Hwang W-T et al (2008) Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 26:386–391
- Heywang-Kobrunner SH, Bick U, Bradley WG Jr et al (2001) International investigation of breast MRI: results of a multicentre study (11 sites) concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 11:531–546