

O uso da difusão por ressonância magnética na diferenciação das lesões mamárias benignas e malignas*

The use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation between benign and malignant breast lesions

Fernanda Philadelpho Arantes Pereira¹, Gabriela Martins², Eduardo Figueiredo³, Marisa Nassar Aidar Domingues², Romeu Côrtes Domingues⁴, Lea Mirian Barbosa da Fonseca⁵

Resumo **OBJETIVO:** Estudar a utilidade da sequência pesada em difusão na diferenciação das lesões mamárias benignas e malignas. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Quarenta e cinco mulheres (idade média de 46,1 anos) com 52 nódulos de mama foram submetidas a ressonância magnética acrescida da sequência difusão. O coeficiente de difusão aparente (ADC) foi calculado através do mapa de ADC obtido pelo uso de cinco valores de b (0, 250, 500, 750 e 1.000 s/mm²). O valor de ADC médio de cada lesão foi correlacionado com achados de imagem e resultados histopatológicos. Valores de ADC de corte, sensibilidade e especificidade da sequência difusão na diferenciação das lesões benignas e malignas foram calculados. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **RESULTADOS:** O valor de ADC médio foi significativamente menor para as lesões malignas ($0,92 \pm 0,26 \times 10^{-3}$ mm²/s) comparado com as lesões benignas ($1,50 \pm 0,34 \times 10^{-3}$ mm²/s) ($p < 0,0001$). A sequência difusão mostrou altas sensibilidade e especificidade (ambas 92,3%) na diferenciação entre lesões benignas e malignas. **CONCLUSÃO:** A sequência pesada em difusão representa um recurso potencial como coadjuvante da ressonância magnética das mamas na diferenciação das lesões benignas e malignas. Tal sequência pode ser facilmente inserida no protocolo padrão da ressonância magnética das mamas, sem aumento significativo no tempo de exame.

Unitermos: Câncer de mama; Difusão; Imagem por ressonância magnética.

Abstract **OBJECTIVE:** To study the utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation between benign and malignant breast lesions. **MATERIALS AND METHODS:** Forty-five women (mean age, 46.1 years) with 52 focal breast lesions underwent diffusion-weighted magnetic resonance imaging. The calculation of apparent diffusion coefficient (ADC) was based on the ADC map reflecting five b values (0, 250, 500, 750, and 1000 s/mm²). The mean ADC value of each lesion was correlated with imaging findings and histopathologic results. Cutoff ADC, sensitivity and specificity of diffusion-weighted imaging in the differentiation between benign and malignant lesions were calculated. $P < 0.05$ was considered as statistically significant. **RESULTS:** The mean ADC was significantly lower for malignant lesions ($0.92 \pm 0.26 \times 10^{-3}$ mm²/s) as compared with benign lesions ($1.50 \pm 0.34 \times 10^{-3}$ mm²/s) ($p < 0.0001$). Diffusion-weighted imaging showed high sensitivity and specificity (both, 92.3%) in the differentiation between benign and malignant lesions. **CONCLUSION:** Diffusion-weighted imaging is a potential resource as an adjuvant to breast magnetic resonance imaging to differentiate benign from malignant lesions. Such sequence can be easily added to the standard breast magnetic resonance imaging protocol, without implying any significant increase in examination time.

Keywords: Breast cancer; Diffusion-weighted imaging; Magnetic resonance imaging.

Arantes Pereira FP, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, Fonseca LMB. O uso da difusão por ressonância magnética na diferenciação das lesões mamárias benignas e malignas. *Radiol Bras.* 2009;42(5):283–288.

* Trabalho realizado na Clínica de Diagnóstico Por Imagem (CDPI), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

1. Residência Médica, Mestranda na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Médica Radiologista da Clínica de Diagnóstico Por Imagem (CDPI), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Residência Médica, Médicas Radiologistas das Clínicas de Diagnóstico Por Imagem (CDPI) e Multi-Imagem, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Application GE Healthcare, São Paulo, SP, Brasil.

4. Residência Médica, Diretor Médico das Clínicas de Diagnóstico Por Imagem (CDPI) e Multi-Imagem, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Doutora, Professora Titular da Universidade Federal do Rio

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais

comum entre as mulheres. O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil no ano de 2008 foi de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres⁽¹⁾.

Esta neoplasia gera muita ansiedade e preocupação nas mulheres, além de afetar sua autoimagem e expectativa de vida. Apesar de ser considerado câncer de relativamente bom prognóstico se diagnosticado e

de Janeiro (UFRJ), Médica Nuclear da Clínica de Diagnóstico Por Imagem (CDPI), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Fernanda Philadelpho Arantes Pereira. Rua Ataulfo de Paiva, 669, 2º andar, Leblon. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 22649-900. E-mail: fephila@gmail.com

Recebido para publicação em 12/8/2009. Aceito, após revisão, em 2/9/2009.

tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%⁽¹⁾.

Até o momento é recomendado o exame clínico das mamas e a mamografia para mulheres com idade a partir de 40 anos como método efetivo para detecção precoce. Os benefícios da mamografia no rastreamento do câncer de mama já estão bem estabelecidos. Vários ensaios clínicos randomizados provaram que o rastreamento por mamografia pode diminuir a mortalidade⁽¹⁻⁴⁾. Entretanto, as limitações deste método bidimensional, particularmente para a análise da mama densa, resultam em uma taxa de falso-negativo entre 4% e 34% para o diagnóstico de câncer⁽⁵⁾. E é exatamente nas mulheres mais jovens e com mamas densas que a incidência de câncer vem aumentando e se manifestando, geralmente, de maneira mais agressiva⁽¹⁾.

A ressonância magnética (RM) das mamas tem encontrado vasta aplicação clínica como método adjunto à mamografia e ultrassonografia, por oferecer não apenas informações relacionadas à morfologia da lesão, como também aos aspectos funcionais como a cinética de realce de contraste⁽⁶⁾. Suas principais indicações estão relacionadas ao câncer comprovado, tais como a avaliação de extensão local de doença, de doença residual, de recidiva tumoral, de sítio primário oculto na mama na presença de carcinoma axilar e de resposta à quimioterapia neoadjuvante⁽²⁾. Devido à sua alta sensibilidade e eficácia na mama densa, a RM pode ser um complemento valioso no rastreamento do câncer de mama na mulher de alto risco genético e na investigação diagnóstica da paciente com achados clínicos e de imagem inconclusivos.

Nos últimos anos, a disponibilidade no mercado de aparelhos de alto campo e bobinas para uso específico nas mamas, em conjunto com o desenvolvimento de um sistema de padronização da descrição dos achados (Breast Imaging Reporting and Data System – BI-RADS[®])⁽⁴⁾ e a evolução da curva de aprendizado do método, têm resultado no aumento do uso da RM com maior segurança e eficácia.

A RM apresenta alta sensibilidade (89–100%) na caracterização dos tumores de mama⁽⁶⁻¹¹⁾. Porém, uma sobreposição de achados benignos e malignos ainda existe, resultando em uma especificidade variável (50–90%)^(8,11-13). Isto se deve aos falso-positivos relacionados ao ciclo menstrual, terapia hormonal (TRH), alterações proliferativas, fibroadenomas e papilomas. Com isso, algumas vezes não é possível fazer o diagnóstico diferencial entre lesões benignas e malignas baseando-se apenas nos achados da RM convencional^(14,15). Alguns estudos têm investigado o papel de técnicas funcionais de RM, como das imagens pesadas em difusão, para melhorar a especificidade da RM na avaliação das lesões mamárias^(14,16-19).

Por duas décadas, a sequência pesada em difusão tem sido aplicada para a avaliação de doenças intracranianas, como acidentes cerebrovasculares. Na década de 90, avanços tecnológicos permitiram o uso da difusão em sítios extracranianos^(20,21).

A sequência difusão deriva suas imagens da diferença de movimento das moléculas de água (movimento browniano) nos tecidos. Como resultados, são obtidos dados quantitativos e qualitativos que refletem alterações ao nível celular e, conseqüentemente, informações únicas sobre a celularidade tumoral e integridade das membranas celulares. Esta sequência parece ser uma ferramenta útil para detecção e caracterização tumoral⁽¹⁷⁾, assim como para a monitoração de resposta ao tratamento neoadjuvante⁽²⁰⁾.

Pelo uso da sequência difusão pode-se calcular o coeficiente de difusão aparente (ADC – *apparent diffusion coefficient*), uma medida quantitativa que é diretamente proporcional a difusão das moléculas de água⁽²²⁾. A alta proliferação celular nos tumores malignos causa aumento da densidade celular, criando mais barreiras para a difusão das moléculas extracelulares de água, reduzindo o ADC e resultando na queda de sinal.

A avaliação das lesões mamárias pode ser favorecida com a evolução de técnicas funcionais, incluindo a difusão, na busca do diagnóstico diferencial benigno *versus* maligno das lesões suspeitas observadas pela RM convencional. O objetivo primordial deste estudo é avaliar a efetividade do

uso da técnica de difusão como adjunto da RM convencional na diferenciação das lesões mamárias benignas e malignas. Isto possibilitaria o aumento da especificidade da RM das mamas, com conseqüente redução dos falso-positivos e das biópsias desnecessárias.

MATERIAIS E MÉTODOS

População estudada

De agosto de 2007 a junho de 2008, foi realizado estudo prospectivo com a sequência difusão envolvendo 50 pacientes do sexo feminino com 57 nódulos de mama que realizaram exame de RM em nosso serviço. Os critérios de exclusão foram: realce não nodular de contraste, por se tratar de tumor mais “espalhado” e com possibilidade de efeito de volume parcial^(18,23); cistos benignos, já que não representam dificuldade diagnóstica e o ADC alto iria artificialmente aumentar a média e a variação dos valores benignos⁽¹⁷⁾; movimento da paciente, que poderia levar a valores de ADC equivocados; lesões não vistas na sequência difusão, relacionadas principalmente ao tamanho pequeno das mesmas; e tratamento neoadjuvante anterior ao exame de RM, que poderia determinar aumento nos valores de ADC^(22,24). Com base nestes critérios, foram excluídas cinco lesões em cinco pacientes. Como resultado, o estudo incluiu 45 pacientes (22 a 80 anos; média de 46,1 anos) com 52 lesões de mama.

Foram encontradas 26 lesões malignas ao estudo histopatológico, incluindo carcinoma ductal infiltrante ($n = 19$), carcinoma ductal *in situ* ($n = 2$), carcinoma tubular ($n = 2$), carcinoma adenoide cístico ($n = 1$), carcinoma colóide mucinoso ($n = 1$) e tumor filóides maligno ($n = 1$). O tamanho médio das lesões malignas foi de 3,09 cm, variando de 1,0 a 11,2 cm.

Em adição, foram estudadas 26 lesões benignas, 6 delas com resultados histopatológicos: fibroadenoma ($n = 3$), cisto epidermoide ($n = 1$), linfonodo intramamário granulomatoso ($n = 1$) e papiloma ($n = 1$). Foram também incluídas 20 lesões classificadas como BI-RADS⁽²⁵⁾ categoria 2 pela RM, com a finalidade de aumentar a amostra de lesões benignas e identificar valores de ADC mais representativos e confiáveis. Os diagnósticos foram definidos em con-

senso por duas médicas radiologistas especialistas em imagem da mama (com 11 e 8 anos de experiência, respectivamente). Segundo a literatura^(26,27), os critérios a seguir foram considerados preditivos de doença benigna: forma lobulada, margens regulares, septações internas que não se realçam pelo contraste, com ausência de realce, ou com realce menor que do tecido mamário adjacente. A presença de septações internas que não se realçam pelo contraste em nódulo lobulado e regular é altamente específica para o diagnóstico de fibroadenoma (93–97% de especificidade)^(28,29). O tamanho médio das lesões benignas foi de 1,68 cm, variando de 0,8 a 4,7 cm. Além disso, após um ano de acompanhamento com mamografia e/ou ultrassonografia, não houve modificação significativa no padrão de imagem destas lesões benignas.

Todas as pacientes assinaram formulário de consentimento informado.

Aquisição de imagem

Todos os exames de RM foram realizados em aparelho de RM de 1.5 T (Signa Excite HD; GE Healthcare, Milwaukee, EUA) com bobina bilateral de oito canais dedicada para mama. Antes da sequência difusão foram realizadas sequências convencionais, incluindo sequência *spin-echo* pesada em T1 no plano axial (TR/TE: 370/15 ms; matriz: 512 × 256; FOV: 340 mm; NEX: 1; espessura de corte: 5 mm; intervalo: 1 mm), sequência *fast spin-echo* pesada em T2 com supressão de gordura no plano sagital (TR/TE: 4.200/85 ms; matriz: 320 × 224; FOV: 220 mm; NEX: 2; espessura de corte: 5 mm; intervalo: 0 mm), sequência STIR no plano axial (TR/TE: 4.100/85 ms; TI: 150 ms; matriz: 512 × 256; FOV: 340 mm; NEX: 2; espessura de corte: 5 mm; intervalo: 1 mm) e sequência gradiente 3D pesada em T1 com supressão de gordura no plano axial (*flip angle*: 15°; matriz: 352 × 352; FOV: 350 mm; espessura de corte: 1 mm; intervalo: 0 mm) antes e quatro vezes após injeção rápida em bomba infusora de 0,1 mmol/l de gadoterate meglumine (Dotarem; Guerbet, Roissy, França) por quilograma de peso corporal, seguida de 20 ml solução salina. Após o exame, as imagens pré-contraste foram subtraídas das imagens pós-contraste precoces e tardias.

A difusão foi realizada usando sequência *single-shot echo-planar imaging* (EPI) no plano axial, centrada nas lesões ($b = 0, 250, 500, 750$ e 1.000 s/mm²; TR/TE: 1.800/93,8 ms; matriz: 160 × 192; FOV: 360 mm; NEX: 16; número de cortes: 10; espessura de corte: 5 mm; intervalo: 0 mm; tempo de aquisição: 3:44 minutos).

Análise das imagens e coleta de dados

As imagens foram transferidas para estação de trabalho (Advantage Windows versão 4.2_07; GE Healthcare, Milwaukee, EUA) e a sequência difusão foi pós-processada com *software* comercial (Functool; GE Healthcare, Milwaukee, EUA), com o objetivo de obter mapas de ADC (preto/branco e colorido, o último com padrão de cor *Puh-thallium*, variando do preto [difusão restrita] ao vermelho [sem difusão restrita]). Os mapas de ADC de cada lesão foram calculados usando os cinco valores de b (0, 250, 500, 750 e 1.000 s/mm²).

Para alcançar condições padronizadas de análise dos resultados e evitar contaminação dos dados por estruturas adjacentes, duas regiões de interesse (ROIs – *regions of interest*), com área média de 61 mm² (variando de 40 a 94 mm²), foram individualmente colocadas sobre o mapa de ADC no sítio da lesão alvo e a média do ADC foi adquirida. Componentes necróticos ou císticos foram evitados, tendo como referência as imagens das sequências convencionais de RM.

Análise estatística

Os dados coletados neste estudo incluíram idade da paciente, tamanho da lesão, classificação BI-RADS, resultado histopatológico, valores de ADC e tamanhos das ROIs.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a normalidade das observações de idade, tamanho do tumor e valor de ADC. Ao nível de 5%, a hipótese

de normalidade não foi rejeitada para nenhuma das variáveis. O teste t para amostras independentes verificou a diferença das médias das variáveis idade, tamanho e valor de ADC, segundo o resultado histopatológico benigno ou maligno, ao nível de 5% de significância. Todas as variáveis de ADC passaram pelo teste de igualdade de variâncias (teste de Levene), ao nível de 5%. Ou seja, valores de $p < 0,05$ indicariam diferenças estatísticas entre os grupos benigno e maligno.

Em seguida, foi realizada a curva ROC (*receiver operation characteristic*) dos valores de ADC segundo o resultado histopatológico, para verificar qual o melhor ponto de corte. A distribuição não paramétrica foi a hipótese utilizada para a realização da curva ROC. A medida utilizada para verificar o ponto de corte de ADC, levando em consideração o equilíbrio entre sensibilidade/especificidade, foi a estatística de Youden ($Y = \text{sensibilidade} - [1 - \text{especificidade}]$). Um maior valor para a estatística de Youden indica um melhor ponto de corte e, conseqüentemente, melhores valores de sensibilidade e especificidade.

O processamento e análise de dados foram realizados no programa SPSS 16.0 (Statistical Software for Social Sciences; Chicago, EUA).

RESULTADOS

O valor de ADC médio obtido nas lesões mamárias malignas ($0,92 \pm 0,26 \times 10^{-3}$ mm²/s) foi significativamente menor que o observado nas lesões benignas ($1,50 \pm 0,34 \times 10^{-3}$ mm²/s) ($p < 0,0001$) (Tabela 1; Figuras 1 e 2).

Considerando-se um valor de ADC de corte de $1,21 \times 10^{-3}$ mm²/s, 2/26 lesões benignas (papiloma e cisto epidermoide) e 2/26 lesões malignas (carcinoma coloide mucinoso e tumor filoides maligno) seriam erroneamente diagnosticadas. Com isso, a

Tabela 1 Coeficiente de difusão aparente (ADC) nas lesões mamárias benignas e malignas.

Valores de ADC ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	Lesões benignas (n = 26)	Lesões malignas (n = 26)	p
Média	1,50	0,92	< 0,0001
Desvio-padrão	0,34	0,26	< 0,0001
Mediana	1,48	0,85	< 0,0001
Intervalo interquartil	1,31–1,68	0,77–1,03	< 0,0001

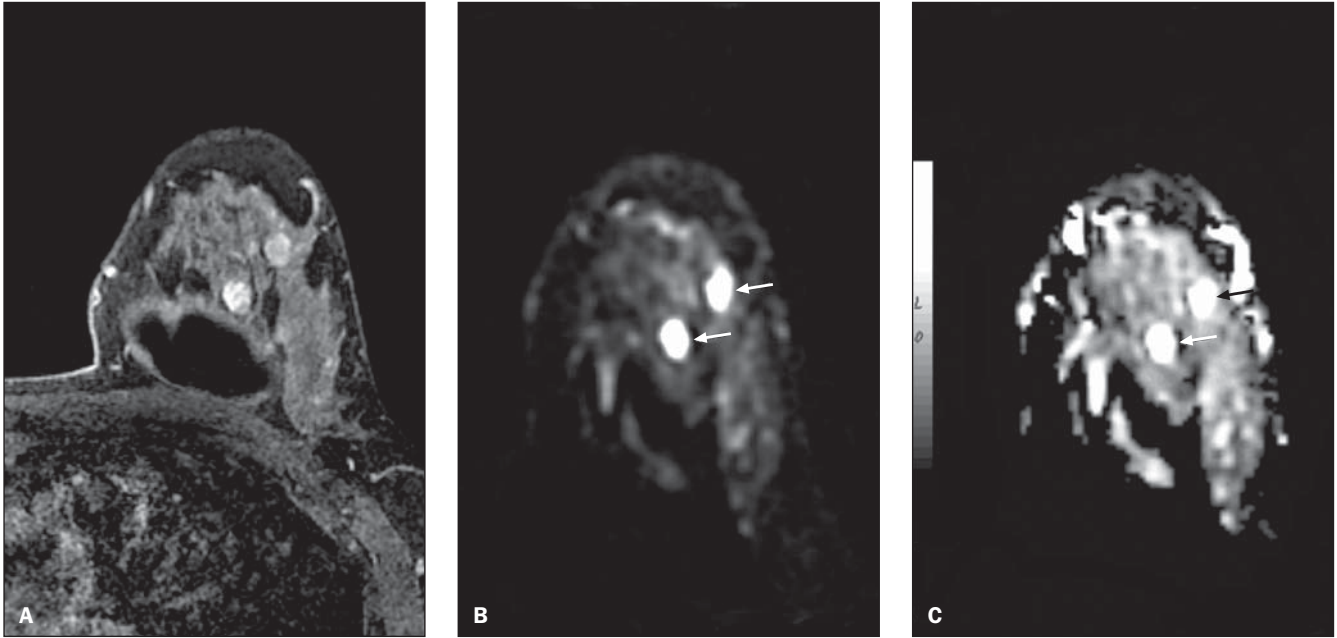


Figura 1. Paciente do sexo feminino, 43 anos de idade, apresentando fibroadenomas na mama esquerda. Sequência gradiente 3D pesada em T1 com supressão de gordura pós-contraste fase tardia no plano axial (A), sequência pesada em difusão (b de 500 s/mm^2) no plano axial (B) e mapa de coeficiente de difusão aparente (ADC) preto/branco no plano axial (C) mostram dois nódulos com morfologia e realce de contraste de aspecto benigno. Notar que os nódulos apresentam alto sinal na difusão (setas) e no mapa de ADC (setas), sugerindo ausência de restrição da difusão das moléculas de água.

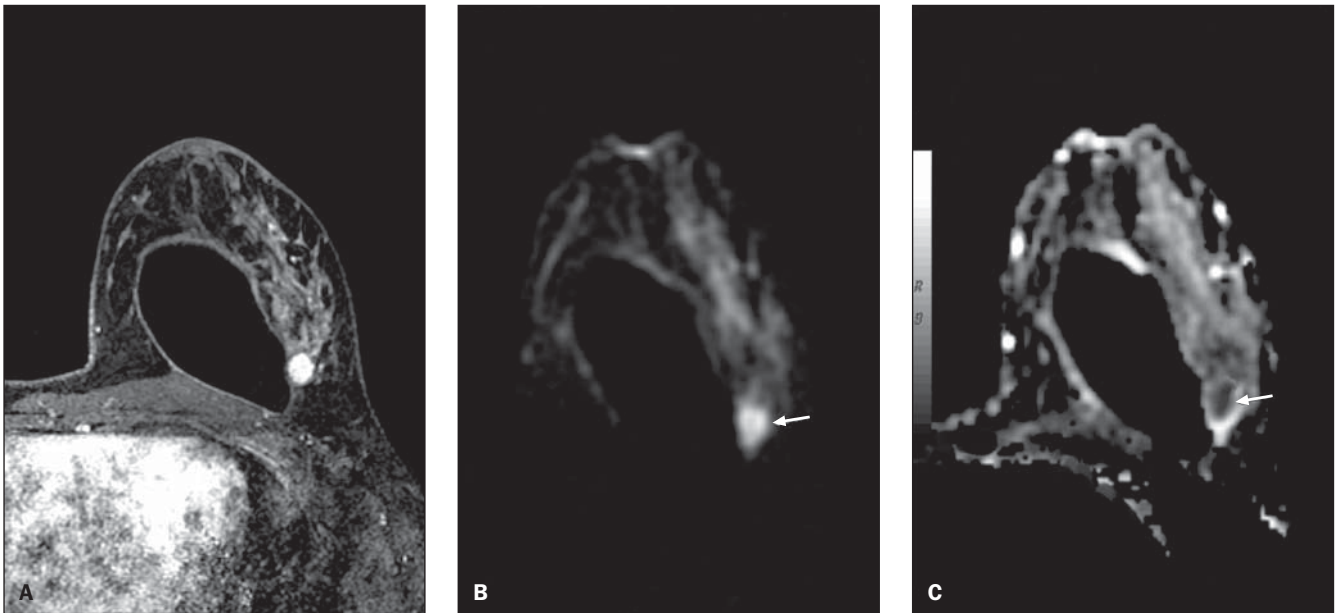


Figura 2. Paciente do sexo feminino, 48 anos de idade, apresentando carcinoma ductal infiltrante na mama esquerda. Sequência gradiente 3D pesada em T1 com supressão de gordura pós-contraste fase precoce no plano axial (A), sequência pesada em difusão (b de 500 s/mm^2) no plano axial (B) e mapa de coeficiente de difusão aparente (ADC) preto/branco no plano axial (C) mostram nódulo microlobulado e com realce suspeito de contraste. Observar que o nódulo apresenta alto sinal na difusão (seta) e queda de sinal no mapa de ADC (seta), sugerindo difusão restrita das moléculas de água.

sequência difusão apresentou altas sensibilidade e especificidade (ambas 92,3%) na diferenciação entre lesões benignas e malignas. A curva ROC mostrou área abaixo da curva de 0,912.

DISCUSSÃO

Neste estudo foi avaliado o papel da sequência pesada em difusão na diferenciação das lesões mamárias benignas e ma-

lignas. O valor de ADC médio das lesões benignas foi significativamente menor que o das lesões malignas.

A difusão reflete mudanças na mobilidade das moléculas de água causadas por

alterações teciduais associadas a processo patológico. Logo, a medida do movimento das moléculas de água fornece informações adicionais as quais podem determinar aumento da especificidade da RM na classificação das lesões mamárias. Estudos prévios com RM e difusão têm mostrado resultados promissores na diferenciação das lesões benignas e malignas, com sensibilidade variando de 81% a 93% e especificidade de 80% a 88,5%^(12,16-19,30). Os nossos resultados estão de acordo com estes estudos prévios, observando-se diferença estatística entre as lesões benignas e malignas, com altas sensibilidade e especificidade (ambas 92,3%).

De acordo com os critérios diagnósticos adotados no presente trabalho, todos os fibroadenomas e carcinomas ductais invasivos foram apropriadamente classificados pelo ADC, incluindo dois fibroadenomas classificados equivocadamente como suspeitos pela RM convencional. Estes resultados indicam que o ADC seria efetivo na distinção entre fibroadenomas e carcinomas ductais invasivos, o que deve ser de grande ajuda na caracterização tumoral, uma vez que os fibroadenomas podem apresentar aspectos semelhantes aos das lesões malignas, tanto à ultrassonografia como à RM⁽³¹⁾.

Nossos resultados confirmam que o valor de ADC médio dos tumores de mama se correlaciona bem com sua celularidade, até mesmo quando analisamos os falso-positivos e falso-negativos. Tumores de mama malignos apresentam celularidade maior e ADC menor que os tumores de mama benignos. Dessa forma, um tumor maligno com baixa celularidade, por apresentar áreas císticas no seu interior, como o tumor filoides maligno visto em nosso estudo, mostrou ADC alto e foi erroneamente classificado como benigno. Um carcinoma com alta intensidade de sinal na sequência pesada em T2, como o carcinoma colóide mucinoso, apresentou ADC elevado, em razão da baixa densidade celular e do alto componente de água no espaço extracelular^(32,33). Contrariamente, tumores benignos com alta celularidade, como o papiloma e o cisto epidermoide, também presentes em nosso estudo, demonstraram ADC reduzido e levaram ao diagnóstico errôneo de malignidade.

Existem algumas limitações em nosso estudo. Primeiro, a movimentação da paciente durante a aquisição da sequência difusão, levando à obtenção de valores de ADC equivocados. Em adição, até mesmo em ótimas circunstâncias, a difusão pode falhar na categorização das lesões mamárias devido à capacidade limitada de reconhecer lesões pequenas, menores que 1 cm, no mapa de ADC. Quando uma lesão não pode ser visualizada na difusão, é difícil determinar a localização exata da colocação da ROI no mapa de ADC. Por fim, nossa amostra é relativamente pequena, assim como de outros autores, e estudos futuros com populações maiores devem ser considerados, sendo esta uma das próximas etapas deste trabalho.

Mesmo considerando as limitações, a sequência pesada em difusão na mama fornece informações adicionais para a caracterização de nódulos mamários de maneira rápida e fácil. Combinando a medida do ADC com a interpretação de padrões de realce de contraste da RM convencional, esta última conhecida por apresentar boa sensibilidade e especificidade variável para a caracterização de lesões mamárias, poderemos obter um aumento da acurácia da RM, reduzindo o número de falso-positivos e de procedimentos invasivos desnecessários.

A sequência difusão pode auxiliar na diferenciação de lesões mamárias malignas e benignas, aumentando a especificidade da RM das mamas. É realizada sem aumento significativo no tempo de exame e pode ser facilmente inserida no protocolo padrão de RM de mamas.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
2. Chala LF, Barros N. Avaliação das mamas com métodos de imagem. *Radiol Bras.* 2007;40(1): iv-vi.
3. Kestelman FP, Souza GA, Thuler LC, et al. Breast Imaging Reporting and Data System – BI-RADS®: valor preditivo positivo das categorias 3, 4 e 5. Revisão sistemática da literatura. *Radiol Bras.* 2007;40:173-7.
4. Roveda Jr D, Piatto S, Oliveira VM, et al. Valores preditivos das categorias 3, 4 e 5 do sistema BI-RADS em lesões mamárias nodulares não-palpáveis avaliadas por mamografia, ultra-sonografia e ressonância magnética. *Radiol Bras.* 2007;40: 93-8.
5. Huynh PT, Jarolimek AM, Daye S. The false-

- negative mammogram. *Radiographics.* 1998;18: 1137-54.
6. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology.* 2007;244:356-78.
7. Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology.* 2006;238:42-53.
8. Macura KJ, Ouwerkerk R, Jacobs MA, et al. Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics.* 2006;26:1719-34.
9. Wiener JI, Schilling KJ, Adami C, et al. Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:878-86.
10. Bedrosian I, Mick R, Orel SG, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer.* 2003;98:468-73.
11. Pereira FPA, Martins G, Calas MJG, et al. Ressonância magnética das mamas: o exame e suas indicações. *Femina.* 2008;36:565-70.
12. Marini C, Iacconi C, Giannelli M, et al. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol.* 2007;17:2646-55.
13. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology.* 1999;211:101-10.
14. Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, et al. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Acad Radiol.* 2007;14:1077-83.
15. Sinha S, Sinha U. Functional magnetic resonance of human breast tumors: diffusion and perfusion imaging. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;980:95-115.
16. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2002;16:172-8.
17. Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, et al. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24:319-24.
18. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, et al. 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.* 2005;29:644-9.
19. Kuroki Y, Nasu K, Kuroki S, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique: analysis of the apparent diffusion coefficient value. *Magn Reson Med Sci.* 2004;3:79-85.
20. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1622-35.
21. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci.* 2005;4:35-42.
22. Paran Y, Bendel P, Margalit R, et al. Water diffu-

- sion in the different microenvironments of breast cancer. *NMR Biomed.* 2004;17:170–80.
23. Kuroki-Suzuki S, Kuroki Y, Nasu K, et al. Detecting breast cancer with non-contrast MR imaging: combining diffusion-weighted and STIR imaging. *Magn Reson Med Sci.* 2007;6:21–7.
 24. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, et al. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging.* 2006;24:843–7.
 25. American College of Radiology (ACR). ACR BI-RADS – magnetic resonance imaging. In: ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas. Reston: American College of Radiology; 2003.
 26. Kuhl CK. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2006;14:305–28, v.
 27. Morris EA. Breast MR imaging lexicon updated. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2006;14:293–303, v.
 28. Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, et al. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:409–15.
 29. Nunes LW, Schnall MD, Orel SG, et al. Correlation of lesion appearance and histologic findings for the nodes of a breast MR imaging interpretation model. *Radiographics.* 1999;19:79–92.
 30. Yabuuchi H, Matsuo Y, Okafuji T, et al. 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.* 2008;28:1157–65.
 31. Hochman MG, Orel SG, Powell CM, et al. Fibroadenomas: MR imaging appearances with radiologic-histopathologic correlation. *Radiology.* 1997;204:123–9.
 32. Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, et al. MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:179–83.
 33. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, et al. Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci.* 2008;7:23–9.