

3.0 Tesla Difüzyon Tensor MR Görüntüleme Parametreleri ile Meme Kanseri Subtipleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Safiye Tokgöz Özal ©
Ayşegül Akdoğan Gemici ©
Ercan İnci ©
Senem Karabulut ©

Evaluation of the Relationship Between 3.0 Tesla Diffusion Tensor MR Imaging Parameters and Breast Cancer Subtypes

Öz

Amaç: Çalışmamızda meme kanseri subtipleri ile meme manyetik rezonans (MR) görüntülemeye alınan diffüzyon tensor görüntüleme (DTG) parametrelerinin ortalama difüzyon (MD) ve fraksiyonel anisotropi (FA) değeri arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda Eylül 2015 ve Şubat 2018 tarihleri arasında pre-operatif 3.0 Tesla kontrastlı meme MR ve DTG yapılan 101 meme kanseri olgusu (51.37±11.47 yaş aralığında) geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalar histopatolojik olarak tanı almış invaziv meme kanseri olgularıydı. Histopatolojik olarak östrojen reseptörü (ER), HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) overekspresyonu ve tümör boyutu bakıldı. Meme kanseri şu moleküler alt tiplere ayrıldı: Östrojen reseptör pozitif ve HER2 negatif grup (Luminal A, n=46), Östrojen reseptör pozitif ve HER2 pozitif grup (Luminal B, n=24), östrojen reseptör negatif ve HER2 pozitif grup (HER2 pozitif, n=13), östrojen reseptör negatif ve HER2 negatif grup (Triple negatif, n=18). Kolmogorov Smirnov, Kruskal Wallis H testleri ve Benferroni Düzeltmeli Dunn çoklu karşılaştırmalar testi ile istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Luminal A, Luminal B, HER2 (+) ve triple negatif gruplarına göre yaş ($p=0.959$), kitle boyutu ($p=0.162$) ve FA ($p=0.674$) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak luminal A, Luminal B, HER2 (+) ve Triple negatif grupları ile MD medyan değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı. Saptanan bu anlamlı farklılığın kaynağını tespit edebilmek amacıyla Benferroni düzeltmeli Dunn Çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda, Luminal A ve HER2(+) alt grup arasında MD değerleri anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü ($p=0.038$).

Sonuç: Bu bulgular meme invaziv tümörlerinde ölçülen difüzyon tensor değerlerinin meme kanseri moleküler alt tiplerini öngörmek açısından anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, manyetik rezonans, difüzyon tensor görüntüleme, meme kanseri subtipleri

ABSTRACT

Introduction: To investigate relationship of breast cancer subtypes and the mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) measured by diffusion tensor imaging (DTI).

Method: This retrospective study included 102 patients (age 51.37±11.47 years) who underwent pre-operative contrast-enhanced 3.0 Tesla breast MR and DTI, from September 2015 to February 2018. Patients were histopathologically confirmed invasive breast cancer. Histologic analysis parameters included tumor size, expression of estrogen receptor (ER), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Breast cancer is divided into the following molecular subtype: estrogen receptor positive and HER2 negative (luminal A, n=46); estrogen receptor positive and HER2 positive (luminal B, n=24); estrogen receptor negative and HER2 positive (HER2 enriched, n=13); estrogen receptor negative and HER2 negative (triple negative, n=18). Comparisons were made using Kolmogorov Smirnov, Kruskal Wallis H tests and Benferroni corrected Dunn multiple comparisons test.

Results: There was no statistically significant relationship between breast cancer subtypes and FA measurements ($p>0.05$). A statistically significant difference was found between MD values of four subtypes of breast cancer. According to the binary comparisons to find the group that makes the difference; MD measurements in Luminal A and HER2 enriched subtypes were significantly different ($p=0,038$; $p<0,01$).

Conclusion: These findings suggest that MD values of breast invasive tumours may be further assessed as potential predictors of molecular subtypes of breast cancer.

Keywords: breast cancer, magnetic resonance, diffusion tensor imaging, breast cancer subtypes

Alındığı tarih: 22.11.2018

Kabul tarihi: 28.01.2019

Yayın tarihi: 31.01.2019

Safiye Tokgöz Özal

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH

Radyoloji Kliniği

İstanbul - Türkiye

✉ drstok_21@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1690-4744

A. A. Gemici 0000-0002-7707-1849

Ercan İnci 0000-0002-3791-2471

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH

Radyoloji Kliniği

İstanbul - Türkiye

S. Karabulut 0000-0003-4740-9973

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Medikal Onkoloji Bölümü

İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Meme kanseri günümüzde halen dünya çapında kadın mortalite ve morbiditesinin en önemli sebeplerinden birisidir. Kadınlarda görülen kanser türlerinin %31'ini meme kanseri oluşturmaktadır ^(1,2). Meme kanseri sınıflaması geleneksel olarak histolojik görünümüne göre yapılmaktayken, günümüzde moleküler özelliklerine göre bazı alt tipler tanımlanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2) gen amplifikasyonu bakılır. Meme kanserleri intrinsek moleküler fenotip özelliklerine göre genellikle dört moleküler alt tipe ayrılır: Luminal A (östrojen reseptör (ER)+/HER2-), luminal B (ER+/HER2+), HER2'den zengin (ER- HER2+) and triple negatif (ER-HER2-) gruplarıdır ⁽³⁾. Preoperatif dönemde meme kanserinin sınıflaması neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi etkinliği ve buna göre cerrahi protokolünün belirlenmesi, prognoz gibi pek çok konuda öngörü sağlar ⁽⁴⁾. Meme kanserleri içinde en sık görülen luminal A grubu; proliferatif aktivitesi, mitoz oranı ve histolojik derecesi düşük, HER2 negatif tümörleri kapsar. Luminal A tümürlü hastaların prognozları daha iyi olup, metastazlar genelde kemiklerle sınırlıdır. Luminal-B tümörler, daha agresif seyirlidirler. Bu grubun en önemli farkı tümörlerin yüksek proliferasyon hızına sahip olmalarıdır ^(5,6).

Meme kanserinin preoperatif evrelemesinde meme manyetik rezonans (MR) görüntüleme gittikçe artan bir öneme sahiptir. Gelişen teknoloji ile Meme MR'da kontrastsız hızlı sekanslar ve fonksiyonel çekim teknikleri kullanılır hale gelmiştir ⁽⁷⁻⁹⁾. Diffüzyon ağırlıklı (DW) MR'da kontrast kullanılmadan yapılan hızlı sekanslardandır. DW görüntüleme kantitatif ölçümler yapabilmeye olanak sağlar ^(10,11). Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), DW'dan farklı olarak difüzyonu en azından 6 yönden kodlayarak, suyun hareketini detaylı olarak karakterize eder, difüzyonun yöne bağımlı etkilerini ortadan kaldırarak saf difüzyon görüntüsü sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. DTG patofizyoloji ve dokunun mikrostrüktürü hakkında diğer görüntüleme yöntemlerinden elde edilemeye-

cek değerli bilgiler sağlamaktadır ⁽¹²⁾.

DW MR'da en sık kullanılan değer olan ADC (Apparent Diffusion Coefficient)'nin meme kitlelerinin benign malign ayırımında yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip olduğu uzun zamandan beri birçok yayında gösterilmiştir ^(13,14). Yakın zamanda ise meme kanseri subtiplerinin ADC ile ilişkisini araştıran ve anlamlı sonuçlar olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Biz çalışmamızda meme kanseri subtipleri ile meme MR'da DTG parametrelerinden ortalama difüzyon (mean diffusivity-MD) ve fraksiyonel anisotropi (FA) değeri arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Eylül 2015 ve Şubat 2018 tarihleri arasında pre-operatif 3.0 Tesla kontrastlı meme MR ve DTG yapılan 101 meme kanseri olgusu geriye dönük olarak tarandı. Hastanemiz etik kurulundan onam alınmıştır. Histopatolojik olarak ER, HER2 overekspresyonu ve tümör boyutu bakıldı. Çalışmadan hastaların dışlanma kriterleri; hasta yaşının 18'den küçük olması, lezyonun saptandığı memede geçirilmiş cerrahi ve kemoradyoterapi öyküsü olması, lezyon boyutunun 1 cm'den küçük olanlar, artefakt nedeni ile ölçüm yapılamaması idi. Meme MR görüntüleme menstrual siklusun 7-14. günleri arasında yapıldı.

Tüm görüntüler 3.0 Tesla MR cihazı (Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile alındı. Görüntüler hastalar pron pozisyonda, bilateral 16 kanallı meme coil'i (MAGNETOM Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) ile alındı. Tüm hastalara konvansiyonel sekanslar ile rutin kontrastlı meme MR incelemesi yapıldı. Konvansiyonel MR incelemesinde T2 ağırlıklı aksiyal TRIM (TR:3570 ms, TE:70 ms, FOV 340x340 mm, matrix 358x448, 4 mm kesit kalınlığı, NEX 2, görüntüleme zamanı: 3 dk 45 sn), pre-kontrast ve IV kontrastlı üç boyutlu aksiyal yağ baskılı dinamik T1 ağırlıklı (TR:5.01 ms, TE:1.77 ms, 1 mm kesit kalınlığı, FOV:300-360 mm, toplam görüntüleme zamanı: 10 dk, görüntüleme matrisi: 512x461) sekanslar kullanıldı. DT görüntüleri (TR 4400 ms, TE 69 ms,

kesit kalınlığı 3 mm, NEX 4, FOV 340x340 mm, matrix 512x128, görüntüleme zamanı: 6 dk 45 sn) en az 6 yönde $b=0$ and 1000 s/mm^2 ile kontrastlı incelemeden önce alındı. Kontrastlı görüntüler için gadobutrol (0.1 mmol/kg Gadovist®, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) intravenöz yoldan otomatik olarak 20 saniye içinde verildi. MR konsolunda bulunan subtraksiyon programı ile piksel bazında eşleştirilen kontrast öncesi görüntülerin kontrast sonrası görüntülerden çıkarılmasıyla subtraksiyon görüntüleri elde edildi.

Görüntülerin değerlendirilmesi üretici firmanın bir iş istasyonunda (Siemens Leonardo, Erlangen, Almanya), DTG için özel olarak üretilmiş Neuro3D programı kullanıldı. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerin eşliğinde parametrik DT haritalarında lezyonların lokalizasyonu tespit edildi. İncelenen lezyonun en belirgin difüzyon kısıtlandığı kesite free-hand region

of interest (ROI) yerleştirilerek DT parametreleri ölçüldü (Şekil 1). Heterojen lezyonlarda kistik, hemorajik ve nekrotik karakterdeki alanlar ROI'nin dışında bırakıldı. Multipl lezyonu olan hastalarda en büyük olan lezyon çalışmaya alındı.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 101 hastanın yaş ortalaması 51.37 ± 11.47 idi. Bu hastaların kitle boyutlarının ortalaması 34 ± 17.63 mm, kitlelerin ortalama MD değeri $723.15 \pm 176.30 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$, ortalama FA değeri $273.92 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}'dir$ (Tablo 1). Luminal A, luminal B, HER2 (+) ve triple negatif gruplarına göre yaş ($p=0.959$), kitle boyutu ($p=0.162$) ve FA ($p=0.674$) değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). Luminal A, Luminal B, HER2 (+) ve Triple negatif grupları ile MD değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Tanımlayıcı faktörlerin ortalama değerleri.

	n	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Maksimum	Minimum
Yaş	101	52.09	11.58	52.00	80.00	27.00
Kitle boyutu	101	34.00	17.63	30.00	100.00	8.00
MD	101	723.15	176.30	752.00	1091.00	287.00
FA	101	273.92	155.62	237.00	879.00	88.00

MD, FA için değerler $\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak verilmiştir. MD: Ortalama difüzyon değeri, FA: Fraksiyonel anizotropi değeri

Tablo 2. Meme kanseri subtipleleri ve tanımlayıcı faktörlerin karşılaştırılması.

	Luminal A N=24	Luminal B N=46	HER2(+) N=13	TRİPLE NEGATİF N=18	P*
	Ortalama±S.Sapma Ortanca (min-maks)	Ortalama±S.Sapma Ortanca (min-Maks)	Ortalama±S.Sapma Ortanca (min-Maks)	Ortalama±S.Sapma Ortanca (min-Maks)	
Yaş	51.37±11.47 50.50-(33.00-77.00)	52.87±12.61 52.50-(27.00-80.00)	51.85±12.42 52.00-(33.00-76.00)	51.22±8.85 52.50-(29.00-65.00)	0.959
Kitle boyutu	33.33±17.21 30.00-(12.00-100.00)	32.11±18.44 27.50-(8.00-100.00)	41.15±16.23 37.00-(22.00-80.00)	34.56±17.10 30.00-(14.00-75.00)	0.162
MD	750.33±131.85 788.00-(519.00-935.00)	757.59±168.32 792.50-(325.00-1.065.00)	633.46±124.62 596.00-(441.00-831.00)	663.67±243.29 697.00-(287.00-1.091.00)	0.042
FA	249.79±83.69 235.50-(127.00-456.00)	254.30±143.30 233.50-(88.00-795.00)	290.08±147.11 232.00-(125.00-580.00)	344.56±236.65 282.00-(103.00-879.00)	0.674

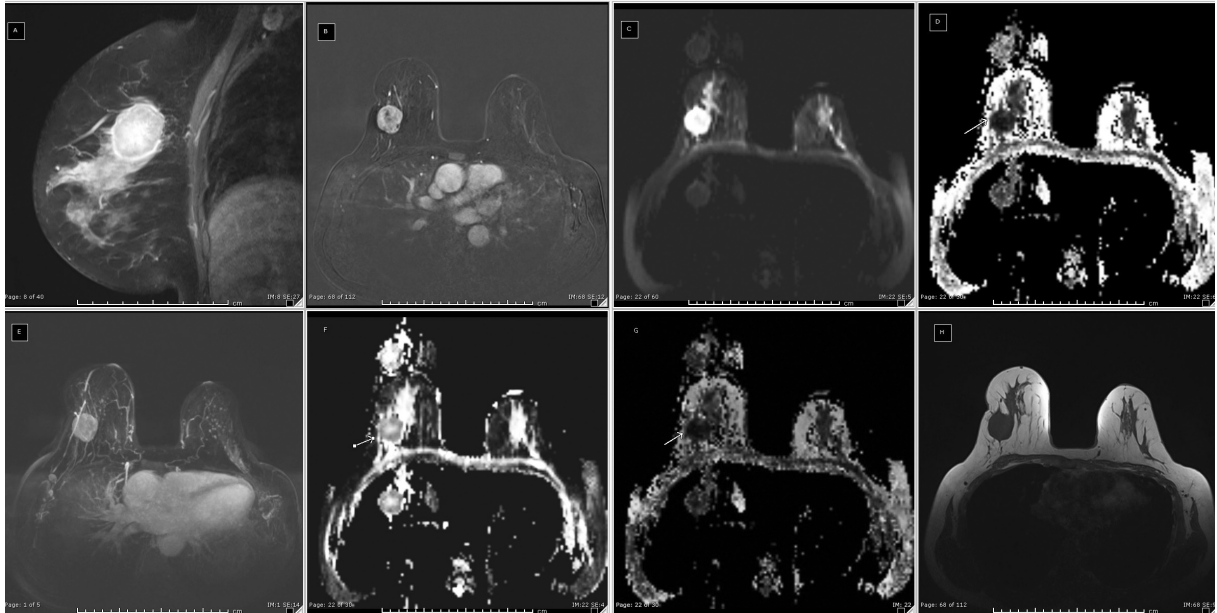
*Kruskall Wallis H testi * Ortalama±S.Sapma değerleri MD, FA için $\times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak verilmiştir. MD: Ortalama difüzyon değeri
FA: Fraksiyonel anizotropi değeri

Tablo 3. Meme kanseri subtipleri ve difüzyon tensor parametrelerinin ikili testler ile karşılaştırılması.

		Meme Kanseri Subtipleri				P
		Luminal B	Luminal A	HER2+	Triple Negatif	
MD	Mean	750	758	627	685	0.038
	Standard Deviation	131.85	168.32	91.05	232.58	
	Median	788.00	792.50	621.00	700.00	
	Minimum	519.00	325.00	484.00	287.00	
	Maximum	935.00	1065.00	781.00	1091.00	
FA	Mean	250	254	290	333	0.216
	Standard Deviation	83.69	143.30	147.11	158.93	
	Median	235.50	233.50	232.00	299.00	
	Minimum	127.00	88.00	125.00	103.00	
	Maximum	456.00	795.00	580.00	676.00	

MD: Ortalama difüzyon değeri, FA: Fraksiyonel anizotropi değeri

MD, FA için değerler $\times 10^6 \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak verilmiştir. *Benforroni Düzeltmeli Dunn Çoklu Karşılaştırmalar testi



Şekil 1. Kırk üç yaşında bayan hasta, sağ meme üst dış kadranda Luminal A tip invaziv duktal meme kanseri. A. Kontrastlı T1A yağ baskılı sagittal kesit, B. Kontrastlı T1A subtraksiyon aksiyel kesit, C. DW görüntüleme D. ADC haritası E. Aksiyel MIP haritası F. DT ağırlıklı MD haritası, G. DT ağırlıklı FA haritası H. Kontrastsız T1A aksiyel yağ baskısız kesit. Ölçümler DT haritalarından en fazla difüzyon kısıtlaması gösteren alandan ROI konularak yapılmıştır (ok).

Saptanan bu anlamlı farklılığın kaynağını tespit edebilmek amacıyla Benforroni düzeltmeli Dunn Çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır. Yapılan çoklu karşılaştırmalar sonucunda, Luminal A ve HER2 (+) alt gruplar arasında MD değerleri anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü ($p=0.038$; Tablo 3).

TARTIŞMA

DW MR'da yüksek manyetik alan gücüne sahip 3

Tesla ve 7 Tesla cihazların sağladığı yüksek temporal çözünürlük ve uzaysal rezolüsyon sayesinde 1 cm'den küçük tümörlerin daha iyi görüldüğü, ADC değerinin ise etkilenmediği bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Yüksek tesla MR ile görüntülemenin tanısal kalitesinin artırılması hedeflenmektedir.

DTG'de temel ölçüm birimi olan üç eigenvalue'nün ortalaması standart difüzyon görüntüleme'deki ADC'ye benzer bir değer olan ortalama difüzyon yani

MD değerini verir. FA ise her bir eigenvalue'nün, tüm eigenvalue'lerin ortalamasıyla karşılaştırılması ile hesaplanır ^(16,17).

Meme kanseri; histolojik, moleküler ve sistemik olarak heterojen bir hastalıktır. Bu heterojenite ile başa çıkmak için başlıca 4 alt tipe ayrılmıştır. Bu alt tipleri radyolojik açıdan öngörmeyi araştıran yayınlar mevcuttur. Liu GF. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ADCmax değeri triple negatif grupta diğer üç alt sub-tiple karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük ($p<0.05$), triple negatif grupla karşılaştırıldığında luminal A, luminal B ve HER2 pozitif gruplarında ADCmean değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, luminal B grubundaki ADCmean değeri, HER2 pozitif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir ($p<0.05$). HER2 pozitif ve triple negatif gruplarla karşılaştırıldığında, luminal A ve luminal B grupları anlamlı olarak daha yüksek ADCmin değerleri göstermiştir ⁽¹⁸⁾. DW görüntülemenin tümörün biyolojisi ve mikrostrüktürel özelliklerini hakkında bilgi sağladığı bildirilmiştir. Tümörün selüleritesi arttıkça ADC değerinin düştüğü gösterilmiştir ^(7,11). Kawashima ve ark.'nın ⁽¹⁹⁾ çalışmasında yalnızca DW-MRI ile meme kanseri tanısında, luminal B sub-tipte perfüzyonla ilişkili difüzyon katsayısı ve ADC değerlerinin luminal A'ya göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Martincich ve arkadaşları ADC ortalamalarının değerlerinin ER negatif kanserlerde daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir ⁽²⁰⁾.

Onaygil ve ark.'nın ⁽²¹⁾ çalışmasında; östrojen negatif meme kanserlerinde daha yüksek RD (Radyal difüzyon), λ_2 , λ_3 ve daha düşük FA, RA (relatif anizotropi) ve GA (Jeodezik anizotropi) değerleri gözlemlendiği belirtilmiştir ($p<0.05$). Yamaguchi K. ve arkadaşlarının çalışmasında; ER negatif kanserlerin (ortalama 0.32), ER pozitif kanserlere (ortalama 0.46) kıyasla belirgin düşük FA değerlerine sahip olduğunu bulmuşlardır ($p: 0.017$). Subtipler ile ilişkili olarak, HER2 pozitif ve triple negatif kanserlerin (ortalama 0.32), diğer luminal tiplere göre (ortalama 0.45) daha düşük FA değerlerine sahip olduklarını bulmuşlardır ($p: 0.017$). ADC değerleri ile prognostik faktörler ara-

sında anlamlı farklılık bulamamışlardır ⁽²²⁾. Biz çalışmamızda meme kanseri subtipleri ile FA değeri arasında ilişki bulunmazken, Luminal A ve HER2 pozitif alt gruplar arasında MD değerlerinin anlamlı düzeyde farklı olduğunu tespit ettik ($p=0,038$).

Çalışmamızda limitasyonlar mevcuttu. Öncelikle çalışmamızda hasta popülasyonu özellikle subtiplere ayrıldığında sınırlı hasta sayısı mevcuttu. FA değerleri ile ilişki bulunamaması subtiplere ait hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Her bir sub-tipe ait daha geniş vaka sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca 1 cm'den küçük lezyonların alınmaması ve artefaktlar hasta sayısını daraltmıştır.

SONUÇ

Bu çalışma ile meme invaziv tümörlerinde ölçülen difüzyon tensor parametrelerinin meme kanseri moleküler alt tipleri ile korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Böylece meme kanseri moleküler alt tiplerini öngörmek açısından difüzyon tensor görüntülemenin ileriki zamanlarda kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Effi AB, Aman NA, Kouli BS, Koffi KD, Traore ZC, Kouyate M: Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in breast cancer: relationship with clinicopathologic factors in 302 patients in Ivory Coast. BMC Cancer 2017;17:115. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3105-z>
2. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet 2017;389:1134-50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
3. Lam SW, Jimenez CR, Boven E. Breast cancer classification by proteomic technologies: current state of knowledge. Cancer Treat Rev. 2014;40:129-38. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.06.006>
4. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 24:2206-23.
5. Yuan ZY, Wang SS, Zhu MQ, Zheng L, Luo WB, et al. Clinical characteristics and prognosis of different subtypes of breast cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi

- 2008;30:456-61.
6. Huang Z, Wen W, Zheng Y, Gao YT, Wu C, et al. Breast cancer incidence and mortality: Trends over 40 years among women in Shanghai, china. *Ann Oncol.* 2016;27:1129-34.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw069>
 7. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics* 2011;31:1059-84.
<https://doi.org/10.1148/rg.314105160>
 8. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001;220:13-30.
<https://doi.org/10.1148/radiology.220.1.r01j13113>
 9. Yamaguchi K, Schacht D, Sennett CA, Newstead GM, Imaizumi T, et al. Decision making for breast lesions initially detected at contrast-enhanced breast MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201:1376-85.
<https://doi.org/10.2214/AJR.12.8953>
 10. Pinker K, Bogner W, Baltzer P, Gruber S, Bickel H, et al. Improved diagnostic accuracy with multiparametric magnetic resonance imaging of the breast using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, and 3-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Invest Radiol.* 2014;49(6):421-30.
<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000029>
 11. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, Kataoka M, Takashima S, et al. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiat Med.* 2008;26:222-6.
<https://doi.org/10.1007/s11604-007-0218-3>
 12. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B.* 1996;111:209-19.
<https://doi.org/10.1006/jmrb.1996.0086>
 13. Abdulghaffar W, Tag-Aldeen MM. Role of diffusion weighted imaging (ADC) and apparent diffusion coefficient (DWI) in differentiating between benign and malignant breast lesions. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2013;44:945-51.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2013.09.009>
 14. Orguc S, Basara I, Coskun T. Diffusion weighted MR imaging of the breast : comparison of apparent diffusion coefficient values of normal breast tissue with benign and malignant breast lesions. *Singapore Med J.* 2012;53:737-43.
 15. Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology* 2009;253:341-51.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2532081718>
 16. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ. et al. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics* 2006;26(Suppl 1):S205-23.
<https://doi.org/10.1148/rg.26si065510>
 17. Basser PJ, Jones DK. Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15(7-8):456-67.
<https://doi.org/10.1002/nbm.783>
 18. Liu GF, Wang ZQ, Zhang SH, Li XF, Liu L, et al. Diagnostic and prognostic values of contrast enhanced ultrasound combined with diffusion weighted magnetic resonance imaging in different subtypes of breast cancer. *Int J Mol Med.* 2018;42(1):105-14.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3591>
 19. Kawashima H, Miyati T, Ohno N, Ohno M, Inokuchi M, et al. Differentiation between luminal-A and luminal-B breast cancer using intravoxel incoherent motion and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Acad Radiol.* 2017;24:1575-81.
<https://doi.org/10.1016/j.acra.2017.06.016>
 20. Martincich L, Deantonio V, Bertotto I, Redena S, Kubatzki F, et al. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol.* 2012;22:1519-28.
<https://doi.org/10.1007/s00330-012-2403-8>
 21. Onaygil C, Kaya H, Ugurlu MU, Aribal E. Diagnostic performance of diffusion tensor imaging parameters in breast cancer and correlation with the prognostic factors. *J Magn Reson Imaging.* 2017;45(3):660-72.
<https://doi.org/10.1002/jmri.25481>
 22. Yamaguchi K, Nakazono T, Egashira R, Komori Y, Nakamura J, et al. Diagnostic Performance of Diffusion Tensor Imaging with Readout-segmented Echo-planar Imaging for Invasive Breast Cancer: Correlation of ADC and FA with Pathological Prognostic Markers. *Magn Reson Med Sci.* 2017 Jul 10;16(3):245-52.
<https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2016-0037>