

비조영증강 자기공명영상을 이용한 유방암 스크리닝

신희정¹ · 이수현² · 문우경²

¹서울아산병원 영상의학과

²서울대학교병원 영상의학과

서론

지난 40여년간 유방암 치료의 발전과 더불어 선별 유방촬영술은 유방암에 의한 사망률을 감소시켰다고 보고되었다 (1). 그러나, 치밀유방조직을 갖는 여성에서 선별 유방촬영술의 유방암 발견율에 대한 민감도는 낮으며, 이 경우 보조적 선별검사를 시행함으로써 도움을 받을 수 있다 (2). 보조적 선별검사 방법들 중 조영증강 자기공명영상 (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)은 가장 높은 민감도를 갖는 검사로서 BRCA 1/2 유전자 변이 보인자나 가족력이 있는 여성 등 유방암 고위험군 여성에서 보조적 검진 검사방법으로 권고되고 있다 (2-4). 그러나 조영증강 MRI는 고가의 검사비로 접근성이 낮을 뿐 아니라 최근 가돌리늄 조영제의 뇌를 포함한 조직 침착이 보고되면서 잠재적 인체 독성에 대한 우려가 높아지면서 반복적으로 시행되어야 하는 유방 검진 MRI를 대체할 수 있는 비조영 (non-contrast) 검진 MRI 방법의 개발에 대한 요구가 증가하고 있다 (5-7).

확산강조 자기공명영상 (diffusion-weighted MRI, DWI)은 조영제를 사용하지 않고, 조직 내 물 분자의 확산 정도를 짧은 시간 내에 영상화하는 비조영 MRI 검사 방법으로 유방암 의심 병변의 감별 진단과 항암 치료 후 반응 평가 등에 보조적으로 사용되고 있다 (8, 9). DWI의 메타분석 결과에 따르면 유방암의 현성확산계수 (apparent diffusion coefficient; ADC) 값은 양성 병변에 비해 유의하게 낮았고, 조영증강 MRI와 DWI를 같이 판독하면 진

단 정확도가 유의하게 상승한다고 보고하였다 (10). 최근 ACRIN 6702 다기관 DWI 연구 결과에 따르면 유방 DWI는 조영증강 MRI의 조직검사율을 20%정도 줄일 수 있다고 보고하였다 (11).

DWI를 이용한 비조영 MRI 검사에 대한 몇몇 후향적 연구에서 DWI의 암발견율이 조영증강 MRI와 비슷하다고 보고하였다 (12-19). 그러나, 기존 연구들은 만져지는 종괴나 유방촬영술에서 발견된 이상 소견에 대한 조직검사나 판정을 위해 조영증강 MRI와 DWI를 병행하여 시행했으며, 판독 방법도 조영증강 MRI에서 병변의 위치 정보를 가지고 DWI를 판독하는 등 연구의 제한점이 있어서 그 결과들을 DWI를 이용한 유방암 검진에 직접적으로 적용하는 것은 제한이 있을 수 있다. 또한, DWI 검사의 영상 획득 방법이나 판독방법이 표준화되어 있지 못한 점도 제한요인이다. 유방촬영술상 치밀 유방인 여성에서 보조적 검진방법으로 유방초음파 검사, 조영증강 유방촬영술, 및 PET과 같은 핵의학 검사 등이 보조적 검진방법으로 폭넓게 연구되어 왔으나 보조적 검진 방법으로서의 DWI에 대한 연구는 적었다. 본 종설에서는 유방암 검진 방법으로서의 DWI에 대해 정리하고, 소개하고자 한다.

1. 유방암 발견에 있어 DWI의 기본 원리

DWI는 조직 내 물 분자의 브라운 운동 (Brownian motion)에 의한 확산 정도를 영상화하는 방법으로 확산은 분자가 처해 있는 물리적 환경에 따라 다르며, 고형조직보다는 액체조직에서, 점도가 낮거나 온도가 높을수록 잘 일어난다. 생체 내 물 분자의 확산 운동은 조직마다 다르며, 병적인 조직에서도 그 정도가 변화하는데, 밀도가 높은 세포와 혈관의 경우 물 분자의 확산이 제한되며 밀도가 낮은 세포나 세포막에 결함이 있는 경우 세포 외 공간

통신저자: 신희정
(05505) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88,
울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과
Tel. (02) 3010-5983, Fax. (02) 3010-6645
E-mail: docshin@amc.seoul.kr

에서 물 분자의 자유 확산 운동이 생긴다 (8). DWI 영상 획득 기법은 T2 강조 스핀에코연쇄를 사용하며, 180도 재초점화 펄스의 앞뒤로 확산에 민감한 경사 자장을 걸어주면, 정지해 있는 물 분자는 이러한 경사자장에 영향을 받지 않아 신호강도가 보존되나, 움직이는 물 분자는 첫 번째 경사자장에서 위상 차이를 얻어 두 번째 경사자장에 의해 위상차를 회복하지 못해 신호소실이 일어난다. 이러한 조직 내 미약한 신호감소를 극대화시키기 위해 DWI에서는 매우 강한 경사자장을 사용하며, 이 경사자장의 세기 (b)가 클수록 확산이 강조된 영상을 얻을 수 있다. 확산강조 신호 강도는 복셀 내 물 분자의 운동에 비례하며, 다음과 같은 식으로 표현할 수 있다 (8, 20).

$$SD = S_0 e^{-b \cdot ADC}$$

여기서 S_D 는 확산강조 신호 강도이고, S_0 는 확산강조가 없는 상태의 신호 강도이며, b 는 확산민감화인자(diffusion sensitization factor)이고, ADC는 현성확산계수로 단위 시간당 분자의 움직인 거리가 클수록 확산 계수도 증가한다. 확산 계수는 약화된 MR 신호 강도를 정량화 한 수치로 실제 인체 조직의 확산 계수는 순수한 물과는 달리 세포막, 거대 단백질 분자 등과 미세혈관의 혈류 등에 영향을 받는다. ADC는 2개 이상의 다른 b 값으로 획득한 영상에서 계산하며, 이를 통해 복셀별 ADC 지도를

구할 수 있다 (Fig. 1).

2. DWI를 포함한 비조영 MRI 검진 연구의 진단능

2010년대부터 DWI를 이용한 비조영 MR 검진 연구들이 진행되었고, 이중 선별 집단을 모방한 6개의 연구 결과를 표 1에 정리하였다 (14-19). 이들 연구는 대상 환자 군이나 암 환자의 비율, MR 자기장 강도, 영상획득 방법, 및 판독 방법 등 연구디자인은 다르지만 모두 비조영 MRI만 후향적으로 판독하였고, 이를 유방촬영술이나 조영증강 MRI와 비교 분석한 결과 DWI는 유방암 발견에 있어 유망한 민감도와 특이도를 보였다고 보고하였다 (14-19). 이중 서울아산병원 강 등(19)은 유방암으로 수술 받은 과거력이 있는 중간 위험도를 갖는 환자 343명을 대상으로 한 연구로 2.5%의 암유병률을 가지며, 실제 검진 환자군에서의 DWI의 진단능을 가장 실제와 가깝게 본 연구이며, 나머지 5개의 연구는 무증상 MRI 선별검사군과 정상 대조군을 포함하거나 암 유병률이 25-67%인 환자 군을 대상으로 했다. 이 연구들에서의 DWI의 민감도는 45%에서 94%이고, 특이도는 79%에서 95%사이였으며, 평균은 각각 72%와 90%였다 (표 1). McDonald 등 (18)의 연구 결과 민감도가 45%로 가장 낮았는데 이는 유방촬영술상 보이지 않았던 암만을 포함하였고, 1.5T 기기만을 사용하여 영상 화질이 낮았기 때문일 것으로 보인다. Telegrafo 등

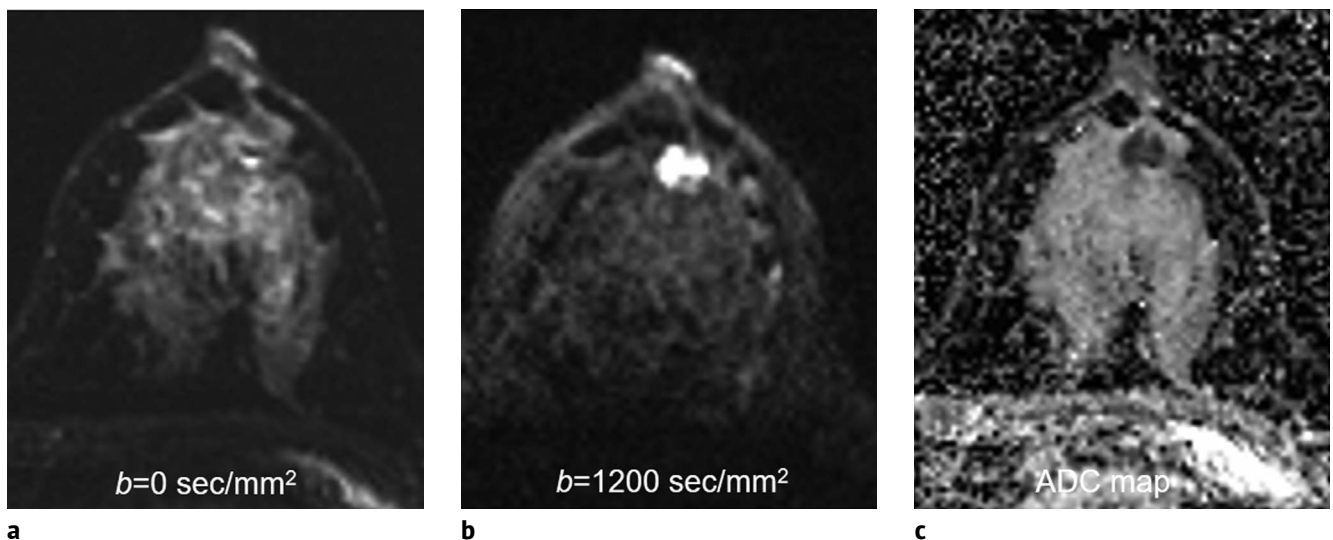


Fig. 1. Images in 40-year-old woman with invasive ductal carcinoma in the left breast. (a) and (b) On axial noncontrast diffusion-weighted images (DWI), the lesion is not visible on the $b=0 \text{ sec/mm}^2$, but it is readily apparent as hyperintense to surrounding fibroglandular tissue on $b=1200 \text{ sec/mm}^2$ DWI because of impeded diffusion in the lesion. (c) The corresponding ADC map confirms lower diffusivity in the lesion (mean $ADC = 0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) compared with normal tissue (mean $ADC = 2.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$).

표 1. 유방암 스크리닝에 대한 DWI의 진단능을 평가한 6개 연구의 결과

Author	Total No. (Cancer prevalence %)	Field Strength (T)	Max b value (sec/mm ²)	NC-MRI technique	Study population	Sn (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Yabuuchi, 2011 (14)	63 (67)	1.5	1000	ssEPI, T2- STIR	Asymptomatic woman with contrast-enhanced MR- detected malignancy and negative or benign controls	50	95	95	49
Kazama, 2012 (15)	46 (27)	1.5	800	ssEPI, T2WI, ADC	Patients > 50 years with known malignancy and healthy controls	74	93	93	75
Trimboli, 2014 (16)	67 (32)	1.5	1000	EPI, T1WI, T2-STIR, ADC	Patients with known malignancy, suspicious mammographic or Us findings, and intermediate-to-high risk screening	77* (76- 78)*	90*	74	89
Telegrafo, 2015 (17)	280 (46)	1.5	1000	DWIBS, STIR, T2, ADC	Patients with suspicious mammographic or US findings and high-risk screening	94	79	79	94
McDonald, 2016 (18)	48 (25)	1.5, 3	600, 800	ssEPI, T2WI, T1WI, ADC	High-risk woman with dense breast tissue: case-control	45	91	63	81
Kang, 2017 (19)	343 (2.5)	3	1000	rsEPI, rs- EPI MIP and fused to T1WI	Asymptomatic woman with history of breast cancer and no known active malignancy	93* (89- 100)*	94* (93- 95)*	30	99.7

Note: NC= noncontrast, Sn=sensitivity, Sp=specificity, ss-EPI=single-shot echo-planar imaging, rs-EPI=readout-segmented echo-planar imaging, DWIBS=diffusion-weighted MRI with background suppression MIP, STIR=short time inversion recovery, T1 or T2WI=T1 or T2-weighted image

* Mean sensitivities and specificities for multiple readers were not reported in the original literature and were calculated for this review.

(17)과 Kang 등 (19)의 연구에서 민감도는 94%와 93%로 다른 연구들에 비하여 높았고, 이는 분절 에코평면영상 (readout segmented echo-planar imaging, rs-EPI)과 배경신호를 억제한 DWI (DWI with background suppression, DWIBS) 기법과 같은 새로운 DWI 방법을 이용한 것 때문일 것으로 보인다. 이러한 새로운 DWI 방법은 영상 화질과 병변의 대조도를 증가 시킴으로써 민감도를 향상시킬 수 있으며, 이를 통해 작은 침윤성 암도 발견할 수 있다 (Fig. 2).

3. DWI에서 위음성 및 위양성 증례

이전 DWI 연구들에서 보고된 위음성과 위양성 소견의 수와 해당 소견은 표 2에 정리하였다.

위음성 소견: 이전 문헌고찰에서 관상피내암 (ductal carcinoma in situ)은 침윤성 암 (invasive carcinoma)

보다 DWI에서 발견하기가 좀더 어렵다고 보고하였다. DCIS를 포함한 암 발견율을 평가한 이전 연구들에서 관상피내암 (평균, 10; 범위 0-40%)은 침윤성 관암 (평균, 42; 범위 14-100%)과 비교하여 DWI에서 발견율이 낮다고 보고하였다 (16-18, 21-23). McDonald 등의 연구에서 침윤성 암의 선명도 (lesion conspicuity)는 관상피내암과 비교하여 유의하게 높았다 (4.0/5 versus 2.8/5) (18). 일반적으로 관상피내암은 침윤성 암과 비교하여 확산 임피던스 (diffusion impedance)가 낮아 높은 ADC를 보인다 (24). DWI에서 발견되었던 관상피내암과 발견되지 않았던 관상피내암 (가음성 소견)을 각각 Fig. 3과 4에 제시하였다. 이전 연구들은 관상피내암의 등급과 ADC 수치 간 상관성에 대해 상반된 결과를 보고하였다 (24-26). 고등급 관상피내암은 저등급 관상피내암과 비교하여 높은 확산 신호강도와 대조도대잡음비 (contrast-to-noise ratio)를 보인다 (25). 그러므로, 확산강조영상은 저등급

관상피내암만을 놓친다고 가정하면 관상피내암의 과잉치료 (overtreatment)에 대한 우려를 감소시킬 수 있을 것으로 보인다. 그러나, 이전 연구들은 전체 암종 증강 MRI에서 석회화와 비종괴 조영증강 병변으로 보이는 병변들을 제외시킴으로서 관상피내암의 비율이 낮았기 때문에 관상피내암에 대한 DWI의 진단능을 정확히 평가하기 위하여는 많은 수의 관상피내암을 포함한 연구 결과가 필요하다 (27-30).

수분함량이 높은 암은 높은 ADC를 보이므로 DWI에서 놓칠 가능성이 있으며, 여기에는 점액암 (mucinous carcinoma)과 광범위 괴사를 동반한 삼중음성암 (triple-negative cancer with extensive necrosis)이 포함된다 (31, 32). 이전 DWI 연구들에서 점액성 암종은 평균 67%에서 발견되지 않았고 (17, 22, 27, 33), 두 연구에서

는 100% 가음성 결과를 보였다고 보고하였다 (17, 22). 마지막으로 10-12 mm 이하 크기의 작은 암은 발견율이 낮아진다고 보고되었다 (15, 22). DWI에서 보이지 않았던 작은 침윤성 관암의 예를 Fig. 5에 제시하였다. 일반적인 DWI의 경우 2×2 mm의 해상도와 3-5 mm의 절편 두께로 시행되므로 부분 볼륨평균 효과 (partial volume averaging effect)로 인해 작은 병변의 발견율이 떨어질 수 있으며, 조직검사후 병변내 삽입된 마커에 의한 자화율 인공물 (susceptibility artifact)이 T1 또는 T2 강조영상보다 DWI에서 좀더 현저히 나타날 수 있다 (34). 발전된 DWI 영상획득 방법을 이용하면 작은 암의 발견율을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

위양성 소견: DWI에서 위양성 소견에 대하여는 보고된 바가 적다. 현재까지 진행된 대부분의 연구가 조영증

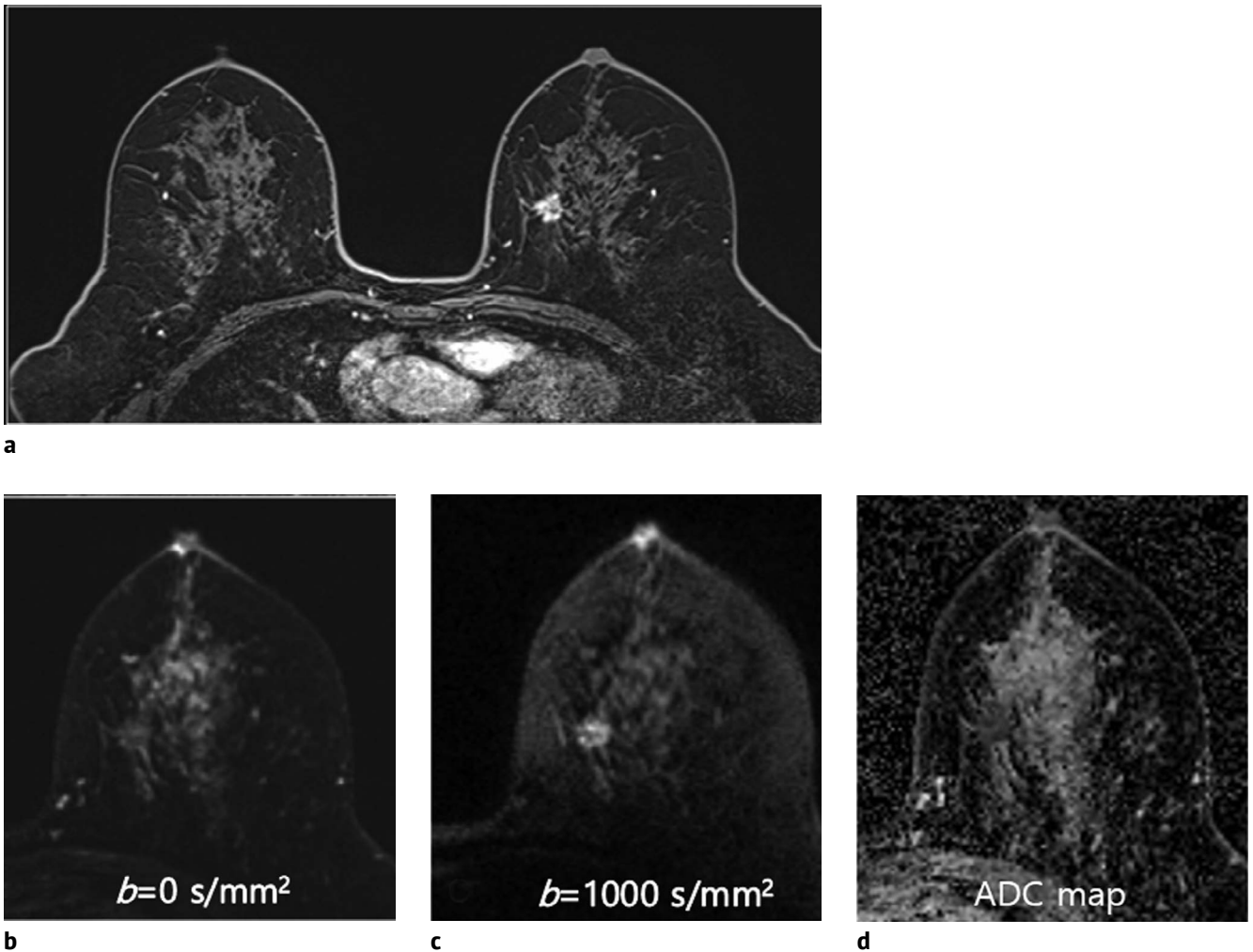


Fig. 2. Images in 76-year-old woman with invasive ductal carcinoma (histologic grade 2). (a) Axial image from dynamic contrast-enhanced MRI shows an irregular enhancing mass in the left breast, measuring 13 mm. (b-d) On axial DWIs, the lesion is a small hyperintense mass at $b=1200 \text{ sec/mm}^2$ and hypointense on ADC map (mean ADC = $0.75 \text{ mm}^2/\text{sec}$).

표 2. 유방암 스크리닝에 대한 DWI의 진단능을 평가한 6개 연구에서의 위양성 및 위음성 소견

Author	Total No.	Cancer No.	FN No.	False-negative findings	FP No.	False-positive findings
Yabuuchi, 2011 (14)	63	42	21	NA	1	NA
Kazama, 2012 (15)	46	25	6.5*	Cancer < 10 mm; Cancer with calcifications	5*	Vessel; glandular tissue
Trimboli, 2014 (16)	67	37	8.5*	NME (n=3); mass (n=5.5)	8*	Normal tissue; lobular intraepithelial neoplasia; granulomatous mastitis
Telegrafo, 2015 (17)	280	129	8	Mucinous carcinoma (n=4), DCIS (n=4)	32	Cysts; fibrotic areas; fibroadenolipoma; fibroadenoma; typical hyperplasia
McDonald, 2016 (18)	48	24	10.7*	IDC (n=4); lobular carcinoma (n=1); DCIS (n=3)	6*	Fibroadenoma; proteinaceous cyst; artifact; asymmetric signal intensity due to prior treatment
Kang, 2017 (19)	343	10	1.3*	NA	5.4% [#]	NA

Note; NA=not available, NME=nonmass enhancement, DCIS=ductal carcinoma in situ; IDC=invasive ductal carcinoma

* Average between multiple readers.

[#] Only percentage was reported.

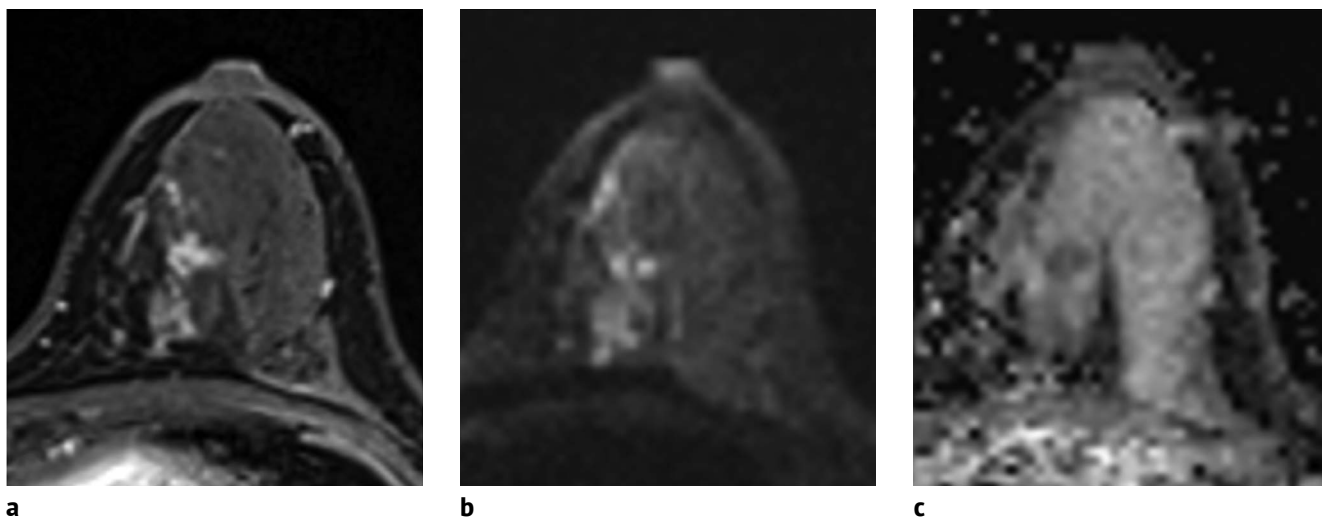


Fig. 3. Images in 41-year-old woman with ductal carcinoma in situ (nuclear grade 2). (a) Dynamic contrast-enhanced image shows a nonmass enhancing lesion measuring 40 mm in the left breast. (b) and (c) Axial DW image at $b=1200 \text{ sec/mm}^2$ depicts a nonmass hyperintense lesion. (c) The corresponding ADC map show a low signal intensity lesion (mean ADC = $1.55 \text{ mm}^2/\text{sec}$).

강 MRI를 기준으로 후향적으로 시행되었기 때문에 DWI에서만 발견된 의심 병변을 조직검사하지는 않았다. DWI와 조영증강 MRI에서 모두 의심 소견을 보인 경우에만 병리 결과를 알 수 있었으므로 조영증강 MRI에서 가양성 소견을 보일 수 있는 단백질성 낭종이나 혈종이 포함될 수 있다. DWI에서 발견된 가양성 소견의 대부분은 복합 또

는 단백질성 낭종, 섬유선종, 및 인공 병변 (artifactual “lesions”)이라고 보고되었다 (15-18). 섬유선종은 넓은 범위의 ADC 수치를 보이며, 섬유선종의 약 37%는 암과 비슷한 정도의 낮은 ADC 수치를 보인다고 보고하였다 (35). 낮은 ADC를 갖는 섬유선종은 높은 ADC를 갖는 섬유선종과 비교하여 높은 세포충실도와 밀도가 높은 기질

을 갖는다고 보고되었다 (36). 마지막으로 DWI의 유도 근처의 인공 병변은 DWI에서 감수성에 기초한 영상왜곡 (susceptibility-based distortion)에 취약한 유도 근처에 인공 병변이 나타날 수 있으며, 이런 경우 가양성 소견의 원인이 될 수 있다 (15, 18).

4. 선별검사로서의 DWI의 진단능: 다른 검사방법과의 비교

DWI와 유방촬영술의 비교: 선별 유방촬영술과 DWI를 직접 비교한 두개의 연구가 있었다 (14, 15). Yabuuchi 등은 DWI가 유방촬영술보다 높은 유방암 발견율을 보인다고 보고하였다 (AUC=0.73 and 0.64; sensitivity=69% and 40%) (14). Kazama 등은 두 검사방법을 병합했을 때 민감도는 개별 검사의 민감도 (유방촬영술=64%,

DWI=74%)와 비교하여 93%로 증가하였다고 보고하였다 (15). McDonald 등은 두 검사를 직접 비교하지는 않았으나 유방촬영술에서 발견되지 않은 암중 45%가 DWI에서 발견되었다고 보고함으로써 유방촬영술에 추가로 DWI를 시행함으로써 유방암 발견율이 향상될 수 있다고 제시하였다 (18).

DWI와 조영증강 MRI의 비교: DWI와 조영증강 MRI를 직접적으로 비교한 세개의 스크리닝 연구에서 DWI의 평균 민감도는 78.9% (50%-94%) 였고, 조영증강 MRI의 평균 민감도는 93.4% (86-98%) (14, 17, 19)로 한 연구 (14)에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였고, 나머지 두 연구 (17, 19)에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 조영증강 MRI를 기준으로 한 세개의 연구에서 DWI의 민감도는 75.7% (46%-77%)이고, 조영증강 MRI의 민감도는 100%로 추정했다 (15, 16, 18). 이러한 결과를 종합했을 때 무증

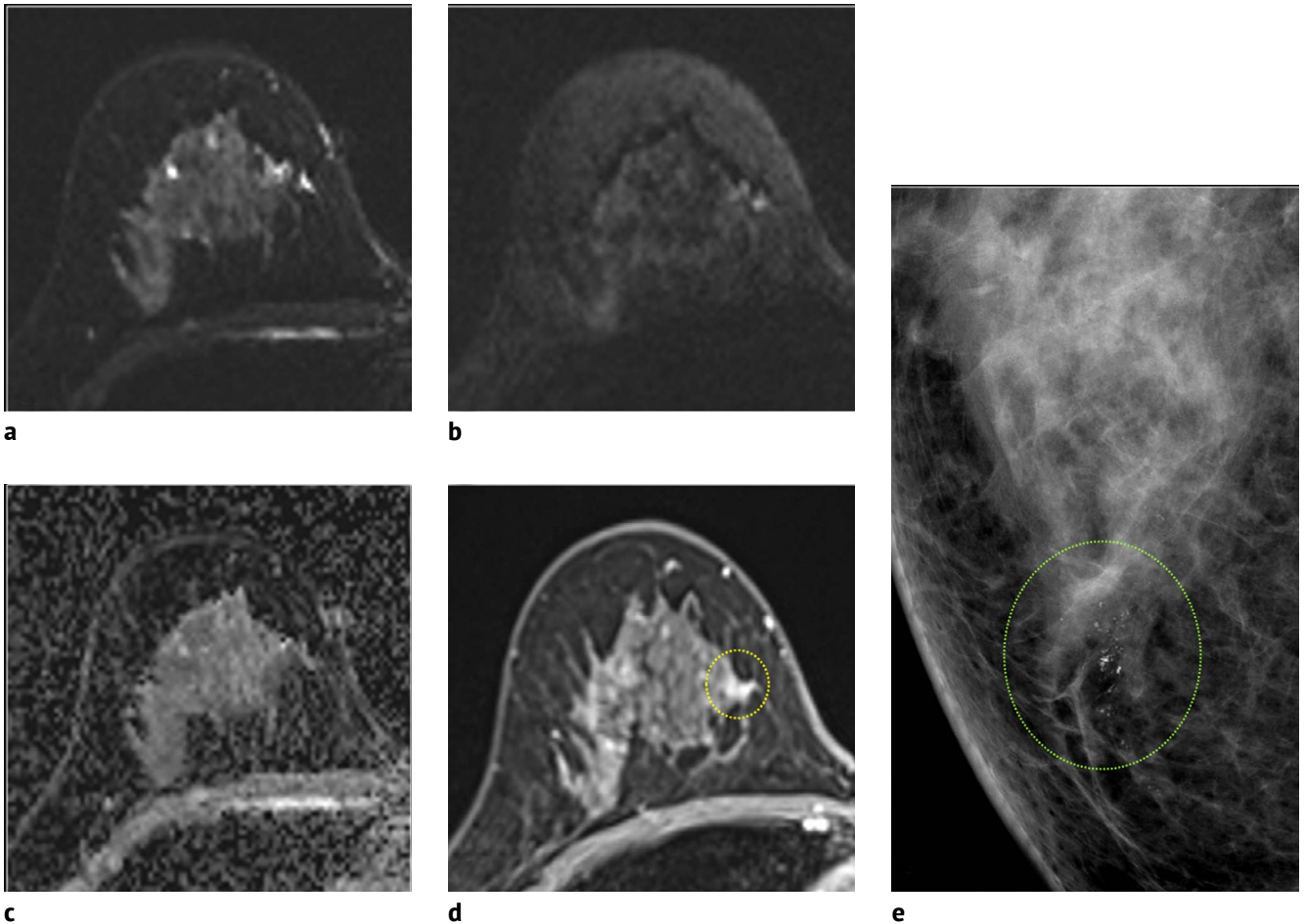


Fig. 4. Images in 46-year-old woman with ductal carcinoma in situ in the right breast. (a-e), On right magnification view, there are fine pleomorphic calcifications in the right inner breast, and post-contrast T1-weighted image shows a small irregular enhancing mass in the corresponding right breast. This lesion is not visible on the DW images and ADC map.

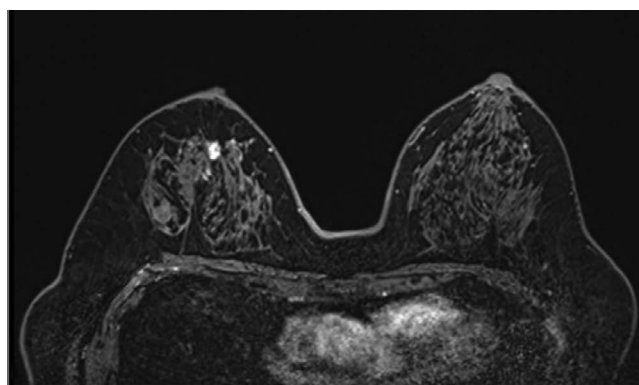
상 군에서 DWI의 유방암 발견에 대한 민감도는 조영증강 MRI와 비교하여 낮다고 볼 수 있다.

DWI와 단축 MRI의 비교: 강 등은 DWI와 단축 MRI를 비교한 유일한 연구로 DWI의 진단능은 단축 MRI와 비슷하다고 보고하였고, 영상 획득시간은 10분 정도 단축되고 판독시간은 10초정도의 이득이 있다고 보고하였다 (19). 진단군에서 DWI와 단축 MRI를 비교한 두개의 연구에서 두 방법은 비슷한 정도의 진단능을 보인다고 보고하였고 (13, 37), 단축 MRI와 비교하여 DWI가 정상인 경우 판독 시간이 감소한다고 보고하였다 (13).

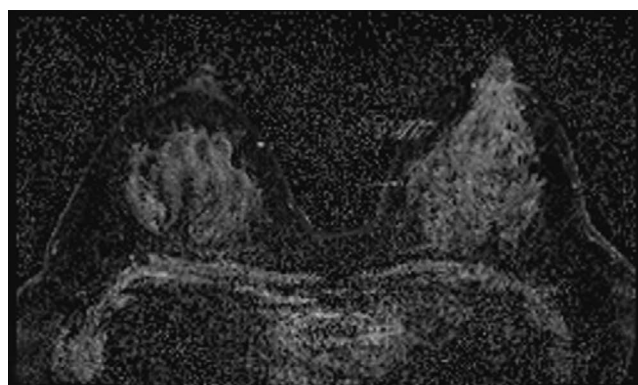
DWI와 유방초음파의 비교: DWI는 MR 유도하 초음파와 비교하여 유방암 발견율이 높다고 보고하였다 (38). 그러나 스크리닝 유방초음파와 DWI의 진단능을 직접적으로 비교한 연구는 없었다.

5. DWI 검사의 영상획득법

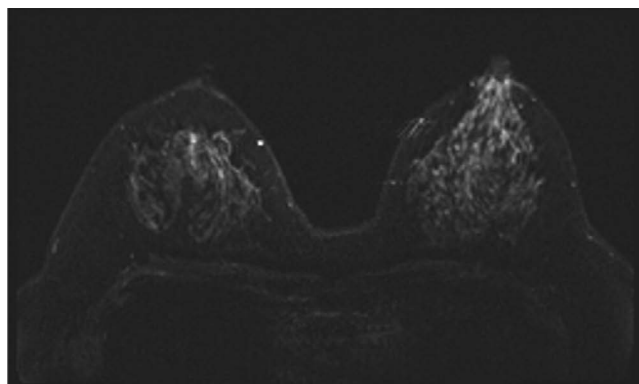
스크리닝 군에 DWI를 적용하기 위하여는 표준화된 영상획득 방법과 판독 방법의 사용이 필수적이다. 최근 EUSOBI (European Society of Breast Imaging)에서 DWI의 표준 영상획득 방법에 대한 가이드라인을 발표하였다 (39). 이 가이드라인에 따르면 DWI는 최대 자장 (gradient strength)이 최소 30mT/m인 1.5T 이상의 기기에서 최소 4 채널 이상인 유방전용코일을 이용하여 시행해야 하며, 가능하다면 조영제 주입 전에 시행할 것을 권고하고 있다 (39, 40). 양측 유방에 대해 축상으로 단발 또는 다발 에코평면영상 (single-shot or multi-shot echo-planar imaging)을 이용하여 시행되어야 하며, 해상도는 $2 \times 2 \text{ mm}^2$ 이하이어야 하고, 절편 간격은 4 mm 여야 한다고 했다. 에코시간 (echo time)은 가능한 최소로 하고, 반복시간 (repetition time)은 3000 msec 이상이어야 한다. ADC 수치의 저평가를 막기위하여지방억제



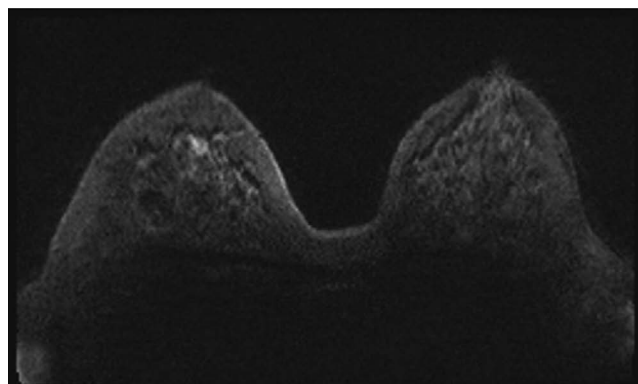
a



b



c



d

Fig. 5. Images in 59-year-old woman with invasive lobular carcinoma in the right breast. (a) An axial post-contrast T1-weighted image shows a small irregular enhancing mass measuring 14 mm. (b-d), This lesion is not visible on DW images and ADC map, which is false negative case.

기법을 사용해야 하며, 이때 SPAIR (spectral adiabatic inversion recovery) 기법이 STIR (short tau inversion recovery) 기법보다 선호된다. 자화율 인공물에 의한 영상왜곡을 감소시키기 위하여 가속인자 (acceleration factor)는 2 이상으로 평행영상 (parallel imaging)을 시행할 것을 권고하고 있다. ADC 지도는 두개의 b value를 이용하여 만들 것을 권고했다.

b value의 선택: b 수치는 선택은 ADC 수치를 결정하는 데뿐만 아니라 신호대잡음비 및 대조도대잡음비에 영향을 주므로 매우 중요하다 (41-44). ADC 수치는 b 수치가 증가할수록 감소한다 (39). 그러므로, 공통된 b 수치를 사용하는 것이 표준화와 다기관 비교에 중요하다. EUSOBI 가이드라인에서는 ADC 수치의 표준화와 정확한 측정을 위하여 0-50 sec/mm²와 800 sec/mm² 두개의 b 수치를 사용할 것을 권고하였다 (39). 또한, b 수치가 높아질수록 병변의 가시성 (lesion visibility)이 향상되므로 정성적 병변 발견율 (qualitative lesion detection)을 높이기 위하여는 1200-1500 sec/mm²의 높은 b 수치로 DWI를 시행하는 것이 적절하다고 권고하였다 (40, 41, 43). 그러므로, 스크리닝 목적으로 DWI를 시행할 경우 병변 발견뿐 아니라 ADC 정량화 모두 중요하므로

0-50 sec/mm², 800 sec/mm², 및 1200-1500 sec/mm²의 세개의 b 수치로 DWI를 시행하는 것이 적절할 수 있다 (40).

새로운 영상획득 방법: 고식적인 DWI는 한 번의 excitation으로 영상을 만드는데 필요한 전체 k -space line을 획득하는 단발 에코평면영상을 사용하여 얻는다. 그러므로, 환자의 움직임에 의한 효과를 최소화 하면서 50-100 msec의 짧은 시간내에 영상을 얻을 수 있는 매우 빠른 기법이다 (45). 그러나, 에코평면영상은 자화율 인공물에 의한 영상왜곡, 낮은 신호대잡음비, 및 공간흔들림 (spatial blurring)이 생기는 문제점이 있으며, 이는 자기장이 높아질수록 많이 생긴다. 또한, 2×2 mm²의 해상도와 4 mm의 절편으로 시행한 전형적인 DWI의 경우 1 cm 이하의 작은 병변에서 유의하게 높은 부분용적효과 (partial volume effect)를 유발할 수 있다. DWI가 스크리닝 방법으로 사용되기 위하여는 1 cm 이하의 병변을 포함한 유방 병변의 발견과 특성화 (characterization)하는 능력이 향상되어야만 한다.

높은 공간해상도를 얻고 영상 화질을 향상시키기 위한 새로운 DWI 기법이 많이 연구 중이다. 새로운 DWI 기법에는 분절 에코평면영상 (readout-segmented EPI)이 있

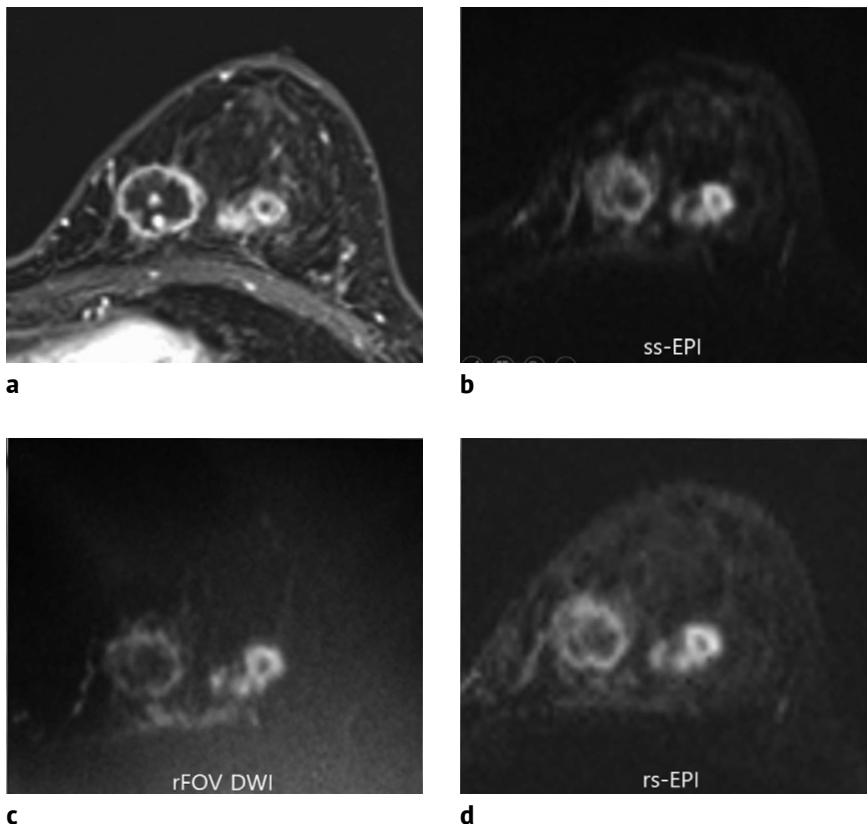


Fig. 6. Images in 48-year-old woman with multifocal invasive ductal carcinoma in the left breast. (a) An axial post-contrast T1-weighted image shows two rim enhancing masses in the right breast. (b) Image from single-shot echo-planar imaging (EPI) DWI shows two hyperintense masses, but the shape of the masses is distorted. (c) and (d) Images from rFOV (reduced field-of-view) DWI and rs-EPI (readout-segmented echo-planar imaging) show improved depiction of morphologic detail and intratumoral heterogeneity, which are similar to post-contrast T1-weighted image.

고, 3-6회의 excitation동안 k-space 추출이 진행되므로 k-space가 나뉘어진다. 즉, 한번의 shot 동안 획득되는 매트릭스 크기가 감소하므로 자화율 인공물이 감소하고, 같은 시간내 좀더 높은 공간 해상도를 갖는 영상을 얻을 수 있다 (12, 19, 37, 40, 46). DWI의 공간해상도를 향상시키기 위한 또 다른 새로운 기법은 영상왜곡을 줄이면서 k-space 라인의 수를 줄임으로서 영상영역을 줄여서 고 해상도 DWI를 획득하는 rFOV (reduced field-of-view) DWI 이다. 몇몇 이전 연구들은 rFOV DWI가 기존 DWI와 비교하여 병변의 명료성 (lesion conspicuity)이 향상되었다고 보고하였다 (47-49) (Fig. 6).

DWI 영상의 후처리 (Postprocessing): DWI 영상의 후처리는 자장불균질성 (field inhomogeneity)와 같은 요소에 의한 기하학적 왜곡 (geometric distortion)을 보정함으로써 영상화질을 향상시킬 수 있다 (8). 한 연구에서 DWI의 10% 정도는 영상 구성 알고리즘 (registration algorithm)으로도 수정되지 않는 공간 불일치 (spatial mismatch)를 보였다고 보고하였고, 따라서 영상 획득 시 환자의 움직임과 소용돌이전류 효과 (eddy-current effect)를 최소화하는 기법을 적용하는 게 중요하다고 보고하였다 (50) (Fig. 7). 다른 후처리 기법에는 여러 개

의 영상에서 가장 높은 신호 강도를 보이는 복셀을 골라서 한 장의 영상으로 만드는 DWI 최대강도투사영상 (maximum intensity projections, MIPs)과 조영증강 전 T1- 또는 T2-강조영상과 높은 b 수치 DWI를 융합 (fusion)하여 병변의 위치, 발견율, 및 명료성을 향상시키는 방법이 포함된다 (13, 17, 19, 37, 51). 마지막으로, 낮은 b 수치에서 획득한 DWI 영상으로부터 높은 b 수치의 DWI 영상을 계산하여 얻는 computed DWI 기법이 있다 (Fig. 8). 이 기법은 짧은 획득 시간을 유지하면서 높은 배경억제와 좋은 영상화질을 갖는 높은 b 수치를 제공할 수 있고, 적절한 판독을 위해 다양한 b 수치의 DWI를 후향적으로 얻을 수 있는 융통성을 제공한다고 보고하였다 (52, 53).

6. DWI의 영상 판독법

정상 유방조직의 영상소견과 확산배경신호강도: DWI의 표준화된 영상 판독을 개발하기 위하여는 DWI에서 정상 유방조직의 특징과 ADC의 범위를 이해하는 것이 중요하다. 낮은 b 수치의 DWI에서 정상 조직은 높은 신호강도를 보이며, b 수치가 증가할수록 정상조직의 신호강도

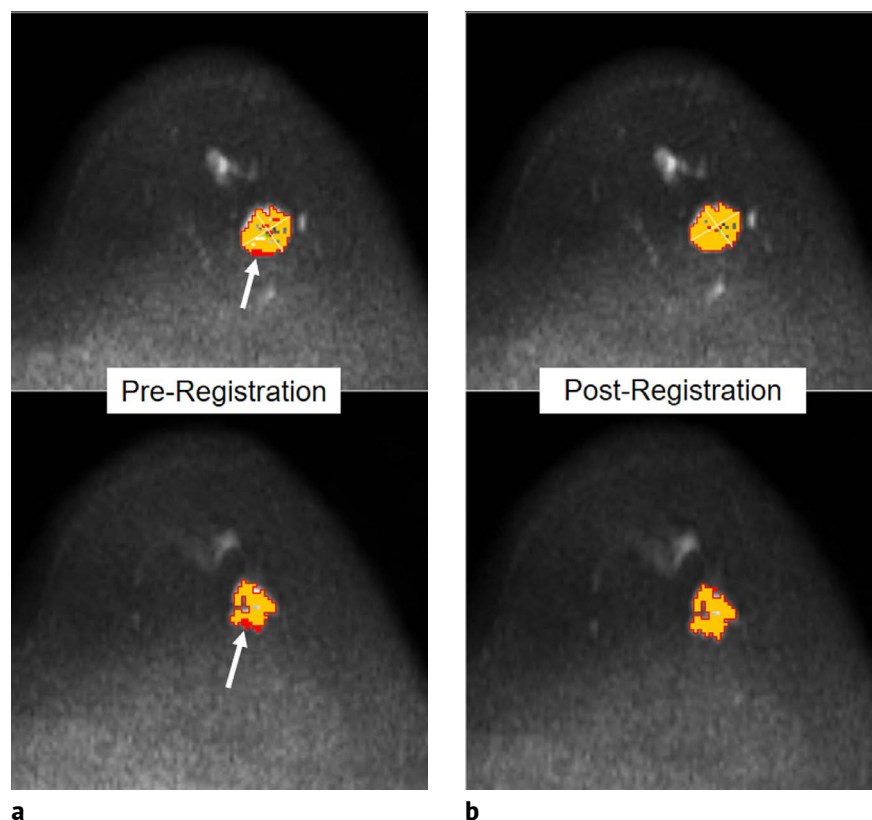


Fig. 7. Images from a 40-year-old woman with invasive ductal carcinoma in the left breast. (a) and (b), Images from DWI at $b=1200 \text{ sec/mm}^2$ show an irregular hyperintense mass. The distribution of ADC values within a mass is minimally changed before and after registration, especially at the periphery of a mass (arrows).

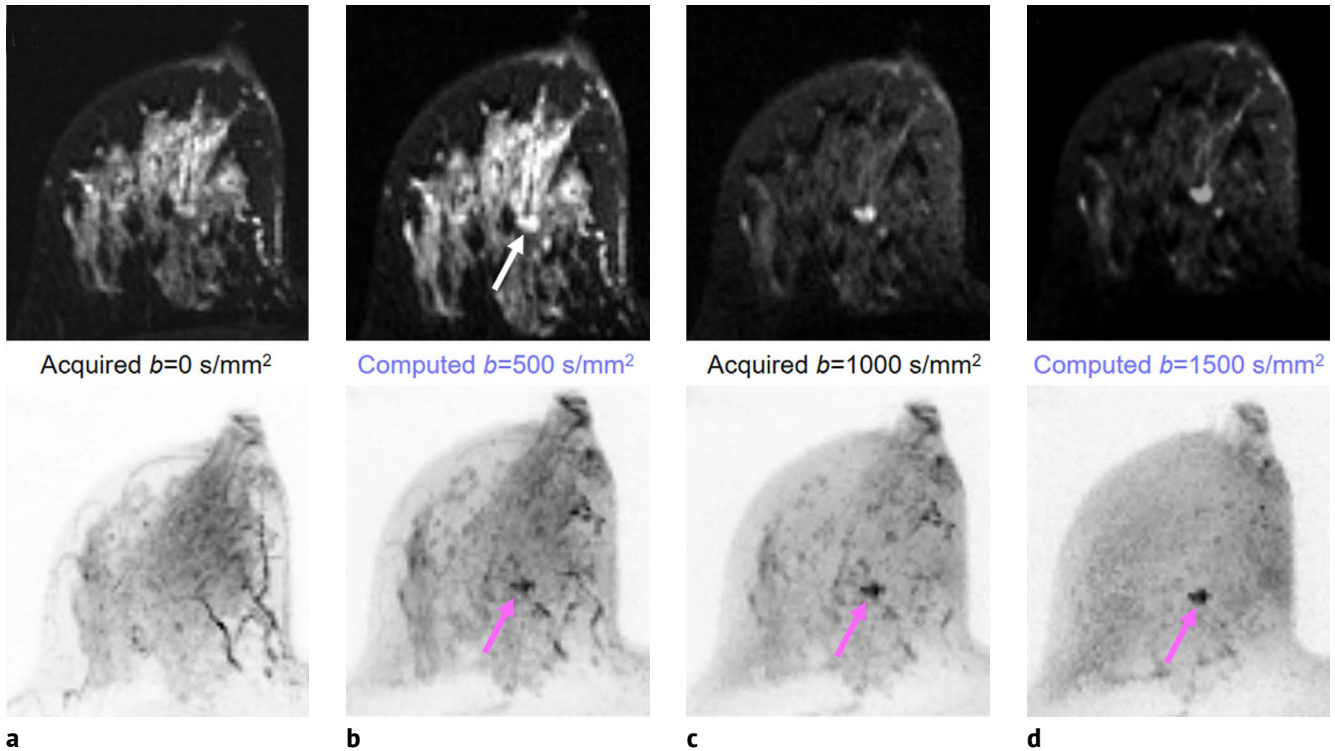


Fig. 8. Images in 49-year-old woman with invasive ductal carcinoma in the right breast. The lesion (arrow) becomes gradually more distinct from lower to higher b values DWIs and MIPs (maximum intensity projection images) on computed DWI series.

는 억제된다. 높은 b 수치 DWI에서 배경 신호강도는 사람마다 다양할 수 있고, 이는 조영증강 MRI에서와 비슷하게 시각적으로 minimal, mild, moderate, 및 marked의 4단계로 나눌 수 있다 (54). 몇몇 연구에서 정상 유방조직의 평균 ADC 범위는 1.51×10^{-3} 에서 $2.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ (최대 b 수치 범위, 600-1000 sec/mm^2) (55). 호르몬 변동이 ADC 수치에 영향을 줄 수 있으나 최근 연구에서 정상 유방조직의 ADC 수치는 생리주기에 의해 유의하게 영향을 받지 않는다고 보고하였다 (56). 그러나, 유방밀도는 유방조직의 ADC 수치에 영향을 줄 수 있고, ADC 수치는 치밀유방보다 지방형 유방에서 낮게 측정되는 경향이 있다고 보고하였다 (57).

DWI의 정성적 평가 (Qualitative Assessment): DWI 판독은 정성적 및 정량적 판독을 모두 요한다. 먼저 정성적 분석으로 높은 b 수치의 DWI에서 높은 신호강도를 보이는 병변을 찾은 후 해당 병변의 ADC를 측정하는 정량적 분석 순으로 시행한다. 이러한 DWI 판독에서의 병변 발견과 특성화 접근법은 조영증강 MRI 판독법에서 정성적으로 의심되는 조영증강 병변을 찾은 후 조영증강 패턴을 정량적으로 분석하는 접근법과 유사하다. 두 방법 모두 병변의 모양에 대한 분석이 필수적이며, 추가적인

정보는 고해상도의 비조영증강 T2 또는 T1 강조영상과 같은 해부학적 영상을 통해 얻을 수 있다. 이때 T2 비침 현상 (T2-shinethrough)에 대한 고려가 필요하다. 이에 대한 판독 프로토콜을 Fig. 9에 제시하였다.

DWI의 정량적 평가 (Quantitative Assessment): 높은 b 수치의 DWI에서 발견된 병변은 T2 비침 현상 (T2-shinethrough)을 배제하기 위해 ADC map과의 교차 분석이 필요하다. 즉, 실제 확산제한 (diffusion restriction)을 보이는 병변은 낮은 ADC 수치를 보여야 한다. 정량적 ADC 수치 분석은 ADC map에 관심영역 (region of interest)을 그림으로써 얻는다. 이때 관심영역은 높은 b 수치 DWI 영상에서 고신호강도를 갖는 병변이 모두 포함되게 그려져야 하며, 비조영증강 T1 또는 T2 강조영상에서 지방, 괴사, 낭종, 또는 출혈 부위와 정상 유방조직을 제외하고 그려야 한다 (42, 58). 이때 사용되는 관심영역의 크기에 대하여는 미국에서 시행된 두개의 다기관 연구에서 사용된 방법은 전체 병변에 대하여 평균값을 얻는 방법을 사용하였다 (9, 11). 최근 발표된 세계적 전문가 그룹의 보고에 따르면, 가장 의심스러운 부분을 나타내는 ADC map에서 가장 어두운 부분에 작은 관심영역을 사용하는 것이 DWI의 진단 성적을 향상시키고, 판독자

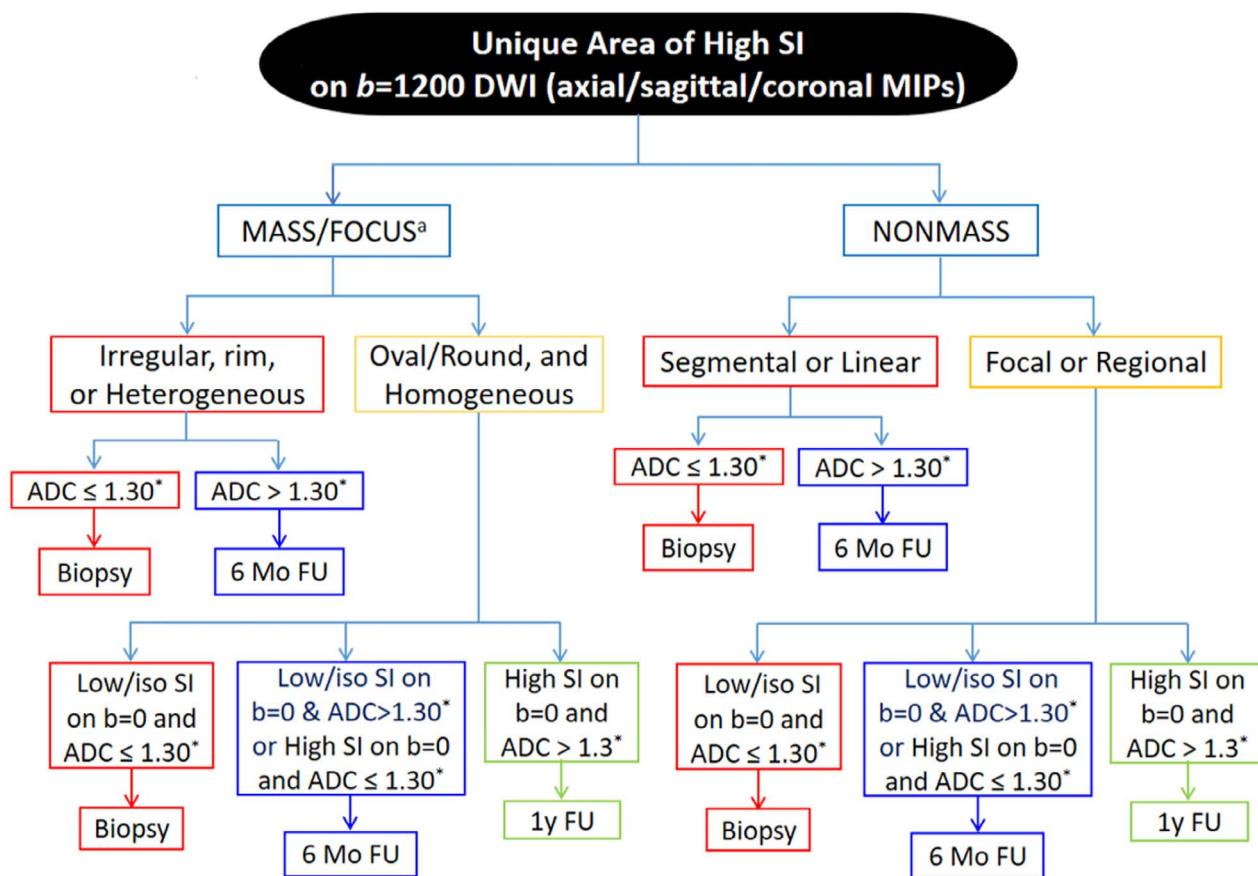


Fig. 9. Interpretation guideline used in a Korean prospective multicenter study (NCT03835897) using 3T screening DWI at $b=0$, 800, and 1200 sec/mm^2 .

간 변이를 감소시키기 위한 방법이라고 제시하였다 (39). ADC 값은 b 값에 따라 달라지기 때문에 양성과 악성 종양을 구분할 수 있는 ADC 기준 값은 아직 정립되지 않았다. 최근 발표된 EUSOBI 그룹의 보고에서는 DWI의 표준화를 위하여 b 수치 800 sec/mm^2 에서 측정한 ADC 값을 사용하고, 확산 정도에 따라 병변을 5단계로 구분할 것을 권고하였다 (39). 양성과 악성 종양을 감별하는 ADC 기준치는 1.1에서 $1.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ 로 보고되었다 (59). ADC 기준치를 높이면 민감도가 높아지고, 기준치를 낮추면 특이도가 높아진다. 최근 미국에서 시행된 다기관연구 (American College of Radiology Imaging Network 6702)에서 ADC 기준치를 $1.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ 로 하면 민감도에 영향을 주지 않고, 특이도를 향상시킬 수 있다고 보고하였다 (56). 현재 우리나라에서 진행중인 전향적 다기관 연구 (NCT03835897)인 고위험군 여성의 스크리닝에서 DWI의 성적을 보는 연구에서 사용하는 판독 알고리즘에서는 병변의 모양을 정성적으로 분석하고, 1.3×10^{-3}

mm^2/sec 를 ADC 기준으로 사용하고 있다 (Fig. 9).

결론

유방 DWI는 조영증강 MRI에서 발견된 유방 병변의 감별진단에 도움을 줄 뿐 아니라 유방암 스크리닝에 사용될 가능성을 보여주는 비조영증강 MRI 기법이다. 표준화된 검사 및 판독 방법은 DWI의 영상화질을 향상시킬 수 있고, 판독 결과의 변이를 감소시킬 수 있을 것으로 보인다. 새로운 검사기법을 이용한 고해상도 DWI와 후처리방법은 1 cm 미만의 작은 암의 발견과 특성화를 가능하게 하면서 가양성과 가음성 결과를 감소시킬 것으로 보인다. 표준 프로토콜을 이용하여 우리나라에서 진행중인 DWI 스크리닝에 대한 다기관 연구 결과가 나온다면 비조영 유방암 스크리닝에 대한 DWI의 사용을 촉진시킬 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* 2015;314(15):1599-1614
2. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(2):75-89
3. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005;103(9):1898-1905
4. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18(7):1307-1318
5. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, et al. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology* 2015; 276(1):228-232
6. Runge VM. Critical Questions Regarding Gadolinium Deposition in the Brain and Body After Injections of the Gadolinium-Based Contrast Agents, Safety, and Clinical Recommendations in Consideration of the EMA's Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee Recommendation for Suspension of the Marketing Authorizations for 4 Linear Agents. *Invest Radiol* 2017;52(6):317-323
7. Leithner D, Moy L, Morris EA, Marino MA, Helbich TH, Pinker K. Abbreviated MRI of the Breast: Does It Provide Value? *J Magn Reson Imaging* 2019;49(7): e85-e100
8. Partridge SC, Nissan N, Rahbar H, Kitsch AE, Sigmund EE. Diffusion-weighted breast MRI: Clinical applications and emerging techniques. *J Magn Reson Imaging* 2017;45(2):337-355
9. Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, et al. Diffusion-weighted MRI Findings Predict Pathologic Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: The ACRIN 6698 Multicenter Trial. *Radiology* 2018;289(3):618-627
10. Zhang L, Tang M, Min Z, Lu J, Lei X, Zhang X. Accuracy of combined dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging for breast cancer detection: a meta-analysis. *Acta Radiol* 2016;57(6):651-660
11. Rahbar H, Zhang Z, Chenevert TL, et al. Utility of Diffusion-weighted Imaging to Decrease Unnecessary Biopsies Prompted by Breast MRI: A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (A6702). *Clin Cancer Res* 2019;25(6):1756-1765
12. Baltzer PAT, Bickel H, Spick C, et al. Potential of Noncontrast Magnetic Resonance Imaging With Diffusion-Weighted Imaging in Characterization of Breast Lesions: Intraindividual Comparison With Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol* 2018;53(4):229-235
13. Bickelhaupt S, Laun FB, Tesdorff J, et al. Fast and Noninvasive Characterization of Suspicious Lesions Detected at Breast Cancer X-Ray Screening: Capability of Diffusion-weighted MR Imaging with MIPs. *Radiology* 2016;278(3):689-697
14. Yabuuchi H, Matsuo Y, Sunami S, et al. Detection of non-palpable breast cancer in asymptomatic women by using unenhanced diffusion-weighted and T2-weighted MR imaging: comparison with mammography and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011;21(1):11-17
15. Kazama T, Kuroki Y, Kikuchi M, et al. Diffusion-weighted MRI as an adjunct to mammography in women under 50 years of age: an initial study. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(1):139-144
16. Trimboli RM, Verardi N, Cartia F, Carbonaro LA, Sardanelli F. Breast cancer detection using double reading of unenhanced MRI including T1-weighted, T2-weighted STIR, and diffusion-weighted imaging: a proof of concept study. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203(3):674-681
17. Telegrafo M, Rella L, Stabile Ianora AA, Angelelli G, Moschetta M. Unenhanced breast MRI (STIR, T2-weighted TSE, DWIBS): An accurate and alternative strategy for detecting and differentiating breast lesions. *Magn Reson Imaging* 2015;33(8):951-955
18. McDonald ES, Hammersley JA, Chou SH, et al. Performance of DWI as a Rapid Unenhanced Technique for Detecting Mammographically Occult Breast Cancer in Elevated-Risk Women With Dense Breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207(1):205-216
19. Kang JW, Shin HJ, Shin KC, et al. Unenhanced magnetic resonance screening using fused diffusion-

- weighted imaging and maximum-intensity projection in patients with a personal history of breast cancer: role of fused DWI for postoperative screening. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(1):119-128
20. 문우경, 이수현, 신희정. 확산강조 자기공명영상을 이용한 유방암 검진: 영상획득 프로토콜과 판독 기준. *대한유방검진학회지* 2018;15:117-126
21. Baltzer PA, Benndorf M, Dietzel M, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Sensitivity and specificity of unenhanced MR mammography (DWI combined with T2-weighted TSE imaging, ueMRM) for the differentiation of mass lesions. *Eur Radiol* 2010;20(5):1101-1110
22. Pinker K, Moy L, Sutton EJ, et al. Diffusion-Weighted Imaging With Apparent Diffusion Coefficient Mapping for Breast Cancer Detection as a Stand-Alone Parameter: Comparison With Dynamic Contrast-Enhanced and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol* 2018;53(10):587-595
23. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, ET AL. Comparison of breast cancer detection by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and mammography. *Radiat Me* 2007;25(5):218-223
24. Choi SY, Chang YW, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, Seo DY. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *Br J Radio*. 2012; 85(1016):e474-e479
25. Rahbar H, Partridge SC, Eby PR, et al. Characterization of ductal carcinoma in situ on diffusion weighted breast MRI. *Eur Radiol* 2011;21(9):2011-2019
26. Iima M, Le Bihan D, Okumura R, et al. Apparent diffusion coefficient as an MR imaging biomarker of low-risk ductal carcinoma in situ: a pilot study. *Radiology* 2011;260(2):364-372
27. Baltzer PAT, Bickel H, Spick C, et al. Potential of Noncontrast Magnetic Resonance Imaging With Diffusion-Weighted Imaging in Characterization of Breast Lesions: Intraindividual Comparison With Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radi*. 2018;53(4):229-235
28. Baltzer PA, Schfer A, Dietzel M, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the breast: a pilot study. *Eur Radiol* 2011;21(1):1-10
29. Jansen SA, Newstead GM, Abe H, Shimauchi A, Schmidt RA, Karczmar GS. Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. *Radiology* 2007;245(3):684-691
30. Rosen EL, Smith-Foley SA, DeMartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. BI-RADS MRI enhancement characteristics of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2007;13(6):545-550
31. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci* 2005;4(1):35-42
32. Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol* 2012;22(8):1724-1734.
33. Kuroki-Suzuki S, Kuroki Y, Nasu K, Nawano S, Moriyama N, Okazaki M. Detecting breast cancer with non-contrast MR imaging: combining diffusion-weighted and STIR imaging. *Magn Reson Med Sci* 2007;6(1):21-27
34. Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;24(3):478-488
35. Parsian S, Rahbar H, Allison KH, et al. Nonmalignant breast lesions: ADCs of benign and high-risk subtypes assessed as false-positive at dynamic enhanced MR imaging. *Radiology* 2012;265(3):696-706
36. Parsian S, Giannakopoulos NV, Rahbar H, Rendi MH, Chai X, Partridge SC. Diffusion-weighted imaging reflects variable cellularity and stromal density present in breast fibroadenomas. *Clin Imaging* 2016; 40(5):1047-1054
37. Shin HJ, Chae EY, Choi WJ, et al. Diagnostic Performance of Fused Diffusion-Weighted Imaging Using Unenhanced or Postcontrast T1-Weighted MR Imaging in Patients With Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(17):e3502
38. Amornsiripanitch N, Rahbar H, Kitsch AE, Lam DL, Weitzel B, Partridge SC. Visibility of mammographically occult breast cancer on diffusion-weighted MRI versus ultrasound. *Clin Imaging* 2018;49:37-43
39. Baltzer P, Mann RM, Iima M, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast-a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. *Eur Radiol* 2020;30(3):1436-1450
40. Amornsiripanitch N, Bickelhaupt S, Shin HJ, et al.

- Diffusion-weighted MRI for Unenhanced Breast Cancer Screening. *Radiology* 2019;293(3):504-520
41. Tamura T, Murakami S, Naito K, Yamada T, Fujimoto T, Kikkawa T. Investigation of the optimal b-value to detect breast tumors with diffusion weighted imaging by 1.5-T MRI. *Cancer Imaging* 2014;14:11
42. Iima M, Yano K, Kataoka M, et al. Quantitative non-Gaussian diffusion and intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: differentiation of malignant and benign breast lesions. *Invest Radiol* 2015;50(4):205-211
43. Han X, Li J, Wang X. Comparison and Optimization of 3.0 T Breast Images Quality of Diffusion-Weighted Imaging with Multiple B-Values. *Acad Radiol* 2017; 24(4):418-425
44. Peters NH, Vincken KL, van den Bosch MA, Luijten PR, Mali WP, Bartels LW. Quantitative diffusion weighted imaging for differentiation of benign and malignant breast lesions: the influence of the choice of b-values. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(5):1100-1105
45. Poustchi-Amin M, Mirowitz SA, Brown JJ, McKinstry RC, Li T. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiographics* 2001;21(3):767-779
46. Porter DA, Heidemann RM. High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. *Magn Reson Med* 2009; 62(2):468-475
47. Singer L, Wilmes LJ, Saritas EU, et al. High-resolution diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with locally advanced breast cancer. *Acad Radiol* 2012;19(5):526-534
48. Barentsz MW, Taviani V, Chang JM, et al. Assessment of tumor morphology on diffusion-weighted (DWI) breast MRI: Diagnostic value of reduced field of view DWI. *J Magn Reson Imaging* 2015;42(6):1656-1665
49. Park JY, Shin HJ, Shin KC, et al. Comparison of readout segmented echo planar imaging (EPI) and EPI with reduced field-of-view diffusion-weighted imaging at 3t in patients with breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 2015;42(6):1679-1688
50. Partridge SC, DeMartini WB, Kurland BF, Eby PR, White SW, Lehman CD. Quantitative diffusion-weighted imaging as an adjunct to conventional breast MRI for improved positive predictive value. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(6):1716-1722
51. Bickelhaupt S, Tesdorff J, Laun FB, et al. Independent value of image fusion in unenhanced breast MRI using diffusion-weighted and morphological T2-weighted images for lesion characterization in patients with recently detected BI-RADS 4/5 x-ray mammography findings. *Eur Radiol* 2017;27(2):562-569
52. Blackledge MD, Leach MO, Collins DJ, Koh DM. Computed diffusion-weighted MR imaging may improve tumor detection. *Radiology* 2011;261(2):573-581
53. O'Flynn EA, Blackledge M, Collins D, et al. Evaluating the diagnostic sensitivity of computed diffusion-weighted MR imaging in the detection of breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 2016;44(1):130-137
54. Hahn SY, Ko ES, Han BK, Lim Y, Gu S, Ko EY. Analysis of factors influencing the degree of detectability on diffusion-weighted MRI and diffusion background signals in patients with invasive breast cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(27):e4086
55. Partridge SC, McDonald ES. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the breast: protocol optimization, interpretation, and clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013;21(3):601-624
56. Kim JY, Suh HB, Kang HJ, et al. Apparent diffusion coefficient of breast cancer and normal fibroglandular tissue in diffusion-weighted imaging: the effects of menstrual cycle and menopausal status. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(1):31-40
57. Partridge SC, Singer L, Sun R, et al. Diffusion-weighted MRI: influence of intravoxel fat signal and breast density on breast tumor conspicuity and apparent diffusion coefficient measurements. *Magn Reson Imaging* 2011;29(9):1215-1221
58. Bickel H, Pinker K, Polanec S, et al. Diffusion-weighted imaging of breast lesions: Region-of-interest placement and different ADC parameters influence apparent diffusion coefficient values. *Eur Radiol* 2017; 27(5):1883-1892
59. Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30(2):249-255