

乳腺疾病的 MRI 研究进展

黄娟 田军章 江桂华

【摘要】 MRI 具有极佳的软组织分辨率, 近年来, 该技术越来越广泛的应用于乳腺疾病的诊断。乳腺动态增强成像和灌注加权成像可从不同角度反映乳腺组织及病灶的血供灌注情况, 弥散加权成像和磁共振波谱分析则从分子水平提供乳腺病变组织信息, 磁共振乳腺导管成像为导管内病变提供了新的影像诊断方法。随着 MRI 技术的成熟、软硬件的迅速发展, MRI 在乳腺疾病的检出和诊断方面显示出其独到的优势。

【关键词】 乳腺疾病; 磁共振成像; 磁共振成像, 弥散; 灌注加权成像; 磁共振波谱学; 磁共振乳腺导管成像

Advances in breast diseases MRI HUANG Juan*, TIAN Jun-zhang, JIANG Gui-hua. *Imaging Medicine Major, Graduate School of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China

Corresponding author: HUANG Juan, Email: 153001263@qq.com

【Abstract】 MRI has excellent soft tissue resolution, and this technology is more and more widely used in breast disease diagnosis in recent years. Blood supply and perfusion through the microvascular network of tumor can be imaged noninvasively by dynamic contrast-enhanced MRI and perfusion-weighted imaging. Diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy can provide molecular information of breast lesions. Magnetic resonance ductography provides a new technology for detecting intraductal breast lesions. With MRI technology maturing and the rapid development of software and hardware, MRI shows its unique advantages in breast lesions characterization.

【Key words】 Breast diseases; Magnetic resonance imaging; Diffusion magnetic resonance imaging; Perfusion-weighted imaging; Magnetic resonance spectroscopy; Magnetic resonance ductography

乳腺疾病是女性发病率较高的一类疾病, 其中乳腺癌的发病率更是呈逐年上升趋势, 在女性恶性肿瘤中居于第二位, 是威胁女性健康的重要因素之一。钼靶摄片及超声检查一直是乳腺疾病的主要影像学检查方法。近年来, 随着 MRI 技术在临床上的广泛应用及不断成熟, 其在乳腺疾病方面的运用也越来越广泛^[1-7]。常用的乳腺疾病成像技术有动态增强对比(dynamic contrast-enhanced, DCE)成像、弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、灌注加权成像(perfusion-weighted imaging)、磁共振波谱学(magnetic resonance spectroscopy, MRS)分析和磁共振乳腺导管成像(magnetic resonance ductography)等, 这些技术为乳腺疾病的诊断和鉴别诊断提供了形态学、血流动力学和生化代谢等信息, 临床应用前景

十分广阔。

1 乳腺 DCE-MRI

DCE-MRI 对乳腺疾病的诊断有着较高的敏感性和特异性, 在乳腺疾病的诊断中起着举足轻重的作用, 是 MRI 中最为成熟的方法。它从血流动力学角度研究病变性质, 可以无创地评价病变的微血管灌注。

动态增强时间-信号强度曲线及病变强化形态特征分析对于乳腺肿瘤的诊断有重要价值^[8-12]。动态增强时间-信号强度曲线反映病变的血流动力学改变, 强化后, 病变形态特征与病变内部组织结构有关。Kuhl 等^[8]将动态增强时间-信号强度曲线分为 3 种类型: I 型为流入型, 其呈渐进性持续强化, 中后期信号强度升高超过 10%; II 型为平台型, 其早期信号迅速明显强化, 中后期维持在峰值上下 10% 的范围内; III 型为流出型, 其早期信号迅速强化后又迅速下降, 中后期强化值从峰值下降

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.05.012

作者单位: 524023 湛江, 广东医学院研究生院影像医学专业(黄娟); 510317 广州, 广东省第二人民医院影像科(田军章, 江桂华)
通信作者: 黄娟 (Email: 153001263@qq.com)

超过 10%。I 型曲线多提示为良性病变, II 型及 III 型曲线多提示为恶性病变。Sherif 等^[9]报道了以 DCE-MRI 中肿块边缘部分呈 III 型曲线为乳腺癌的诊断要点, 随后 Kinkel 等^[10]证实 III 型曲线亦可出现于乳腺癌中央部分。

病变的强化形态是 DCE-MRI 鉴别诊断的另一个重要方法^[13]。乳腺癌可表现为不规则肿块强化, 也可表现为星芒状、线状或分支状强化, 良性病变多为边界清晰的类圆形或分叶状强化, 强化较均匀; 乳腺癌的强化多始于周边, 然后向心性扩展, 良性病灶则多为先中心强化, 再向周边扩散的离心性强化。约 40% 的纤维腺瘤强化后显示内部低信号分隔, 较具特征性。

DCE-MRI 诊断乳腺癌的灵敏度高达 88%~100%, 但特异度波动相对较大, 为 68%~96%^[2-4]。乳腺 DCE-MRI 鉴别良、恶性病变虽有较高的灵敏度, 但在一些良性病变(如纤维腺瘤、乳管内乳头状瘤)中也可出现 II 型或 III 型曲线, 有时甚至可见早期环形增强。另有报道指出, 导管内病变如导管内原位癌的 DCE-MRI 也可表现为渐进性强化^[14]。研究发现, 有多种因素共同影响着病变的曲线类型: 显著纤维化的病灶更倾向于 I 型曲线, 而轻微纤维化的病灶多呈 III 型曲线; 富纤维的乳腺癌表现为渐进性的强化方式; 大量黏液的存在能够降低对比剂在肿瘤内的弥散, 亦可影响增强曲线的形态^[15]。因此, 乳腺 DCE-MRI 对检查良、恶性病灶的增强表现有较多的重叠, 特异性较低是其缺陷。近年来, 有学者将 DCE 与 DWI 结合, 获得了较高的灵敏度和特异度^[16]。

2 DWI

DWI 是目前惟一能够观察活体水分子微观运动的无创性检查方法。DWI 从分子水平反映人体组织的空间组成信息和病理生理状态下各组织成分水分子的功能性变化, 能够检测出与组织含水量改变有关的形态学及生理学的早期变化, 可以反映组织的生物学特征^[17-18]。DWI 的信号主要来源于水分子中质子的运动, 表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)则用于定量描述这一运动, 此运动受周围微环境如周围分子和细胞膜的限制。早期的研究表明, 组织细胞密度高、富含黏液以及纤维化都将限制水分子的弥散而导致 ADC 值降低; 恶性

肿瘤细胞繁殖旺盛, 细胞密度总体上高于良性病变, 细胞外容积减少, 同时, 细胞生物膜的限制和大分子物质对水分子的吸附作用增强等, 多种因素综合作用妨碍了恶性肿瘤内水分子的有效运动, 限制了扩散, 从而导致 ADC 值降低^[19-23]。Englander 等^[24]最早将 DWI 应用于乳腺肿瘤的诊断。Kul 等^[25]报道, 乳腺良、恶性肿瘤的 ADC 值有明显差异, 当以 $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 作为诊断阈值时, 灵敏度及特异度分别为 91.5% 和 86.5%。

DWI 的信号变化与扩散灵敏系数 b 值密切相关, 恰当的 b 值能充分抑制乳腺背景信号并清晰显示出病灶, 因此必须慎重选择 b 值, 要综合考虑靶器官、病变以及设备等因素。恶性肿瘤的血管再生明显多于良性肿瘤, b 值越大, T2 穿透效应和血流灌注效应对 ADC 值的影响越低, 良、恶性肿瘤间的 ADC 值差异会更加明显。但是, 较高的 b 值需要长回波时间, 致使图像的信噪比会下降, 梯度脉冲对周围神经的刺激增加, 磁敏感伪影也会加重。使用新技术如并行采集技术时, DWI 诊断乳腺癌的灵敏度和特异度都将得到进一步提高。有研究表明, b 值取 $1000 \text{ s}/\text{mm}^2$ 时对乳腺病变的诊断最有价值^[26-27]。

DWI 对诊断乳腺癌有较高的灵敏度, 并具有评估肿瘤浸润范围的潜力。良性增生是导致假阳性的主要因素, 它可诱导诊断医师在 ADC 图上对肿瘤浸润范围过度估计。磁敏感伪影和有限的空间分辨率则将导致低估肿瘤浸润范围。MRI 硬件和软件的开发将有利于解决这些问题。

是否应在增强前进行 DWI 一直存在争议。通常, DWI 是在增强扫描前采集, 增强后进行者亦有报道。有研究表明, 增强后正常脑实质及病变中的 ADC 值减低, 认为这与微灌注诱导效应被抑制有关^[28-29]。乳腺癌为富血管肿瘤, 根据这一假说, 增强后其 ADC 值可能出现减低, Yuen 等^[30]在对 19 例乳腺癌患者增强前后 ADC 值的比较中发现, 乳腺癌病灶增强后 ADC 值平均下降达 23%, 平扫 ADC 值与病变早期强化无明显相关性, 而增强后 ADC 则与病变早期强化呈负相关。这一结果支持增强后 ADC 值能更好反映乳腺癌细胞密度和恶性程度的假设。

DWI 的优点是检查时间短、灵敏度高, 由其衍生的 ADC 值为乳腺良、恶性病变的鉴别提供了

一个有价值的参数; 缺点主要是空间分辨率差, 其采用平面回波序列成像, 易受磁敏感伪影与化学位移伪影的影响, 解剖图像质量远不如常规 MRI 图像, ADC 值的测量易受磁敏感伪影、细胞密度、肿瘤大小和位置以及肿瘤组织成分的影响, 良恶性阈值的界定尚有较多争议。因此, 目前乳腺 DWI 的主要作用是提供进一步的良恶性病变的鉴别诊断信息, 发现潜在病变以减少漏诊, 但是它尚不能作为一个独立的诊断方法, 需要对照其他的序列图像以补充解剖细节和信号改变^[31]。

3 灌注加权成像

磁共振灌注加权成像大多是利用对比剂首次通过毛细血管床时组织信号的动态变化来反映微循环灌注情况。目前, 乳腺磁共振灌注成像的研究主要有 3 种方法: T2* 首过灌注成像、T1 加权灌注成像和动脉自旋标记序列法, 以 T2* 首过灌注成像研究最为广泛。

T2* 首过灌注成像利用对比剂钆-二亚乙基三胺五乙酸首次通过受检组织时, 毛细血管内充盈的这种顺磁性对比剂干扰了局部磁场的均匀性, 引起质子自旋失相位, 导致组织 T2* 加权信号强度下降。研究表明, T2* 首过灌注成像在区别良、恶性乳腺病变方面具有高特异度。Kvistad 等^[32]报道, 绝大多数恶性肿瘤在注射对比剂后 15~20 s 内出现快速而明显的信号减低, 平均最大信号强度下降率为 $(31 \pm 15)\%$, 而在良性肿瘤则仅有轻度信号减低或基本无变化, 平均最大信号强度下降率为 $(9 \pm 7)\%$, 两者最大信号强度丢失率之间的差异有显著性意义, 以最大下降幅度超过 20% 为标准, 其鉴别良、恶性病变的灵敏度和特异度分别为 79% 和 93%。因此, 磁共振灌注加权成像有助于乳腺良、恶性肿瘤的诊断及鉴别诊断。

对于肿瘤来说, 无论是良性还是恶性, 都要建立自己的供血系统, 肿瘤血管发生是肿瘤生长及转移的先决条件, 肿瘤均是以新生血管发生及促血管生成因子增高为特征。微血管密度 (microvessel density) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor) 是反映肿瘤血管发生活性的主要指标, 它们的阳性表达与乳腺恶性肿瘤组织的分化程度、生长、侵袭、转移密切相关。近期的研究表明, 微血管密度及血管内皮生长因子与最大信号强度下降

率呈正相关关系, 因而最大信号强度下降率也间接反映了肿瘤血管发生情况^[33-35]。

T1 加权灌注成像在静脉注入对比剂后, 采用快速扫描序列获得一系列动态图像, 再经专用乳腺灌注软件进行后处理, 生成多项灌注参数。该成像方法能通过容量转移常数、速率常数、血管外细胞外间隙容积比等多种参数变化综合评价组织灌注。恶性肿瘤的新生毛细血管内皮间连接疏松, 基底膜发育不完全, 相邻的内皮细胞间隙大, 有较高的通透性, 对比剂可向血管外渗出, 导致局部区域异常强化。Ferrier 等^[36]通过动物实验证实, 容量转移常数与肿瘤血管通透性具有高度相关性, 因而其可作为评估血管通透性的指标之一。

目前, 有部分学者使用动脉自旋标记序列进行灌注成像^[37-38]。这是利用动脉血液中的质子作为内源性弥散标记物, 用特殊设计的脉冲序列对流入的血液质子进行标记和检测, 获得 T1 信号和相关血流灌注信息。这一技术无需应用对比剂即可得到灌注信息, 避免了多次注射对比剂而引发肾脏纤维化的风险, 但由于其信噪比较低, 加上对序列设置要求较高, 尚未在临床上广泛应用。

磁共振灌注加权成像可以从活体组织血流动力学的改变来反映肿瘤的血供情况、血管分布和血管通透性情况, 不仅可以用于鉴别乳腺良、恶性肿瘤, 提高 MRI 对乳腺病变的诊断效能, 还可用于评价乳腺癌新辅助化疗效果、放疗后坏死与复发的鉴别等方面^[38-41]。随着磁共振灌注加权成像技术的发展以及对肿瘤血管生长因子的深入研究, 将会加深影像学与临床、病理、分子生物等学科的联系, 进一步帮助影像医师鉴别乳腺肿瘤的良好、恶性并预测病情的发展和预后。

4 MRS 分析

MRS 分析是目前 MRI 中惟一可无创性检测活体内生化、代谢信息的技术, 它能提供先于形态及临床变化的代谢改变信息, 从分子水平反映病变和正常组织之间代谢产物的差异。随着 MRI 技术的飞速发展, 1.5 T、3.0 T、4.0 T 及 7.0 T 等高场强 MRI 设备均已开始应用于乳腺病变的波谱成像, 但临床研究仍以 1.5 T MRI 仪为主。目前, 用于乳腺病变的 MRS 研究主要是 ³¹P-MRS 分析和 ¹H-MRS 分析, 其中以 ¹H-MRS 应用最为广泛。

大量研究表明, MRS 鉴别良、恶性乳腺疾病的灵敏度为 70%~100%, 特异度为 67%~100%^[42-47]。已有的研究证明, MRS 分析有助于减少良性病变的活检, 对鉴别肉瘤、原位癌与浸润性癌也有一定的价值, 其对浸润性导管癌有着更高的灵敏度, 还可用于判断淋巴结转移及监测化疗效果^[46,48-51]。

早期的研究发现, 乳腺恶性病变中胆碱代谢增高, 根据 MRS 代谢化学位移效应确定其在水平轴的位置, 3.2 ppm 处的胆碱复合物信号作为乳腺恶性病变的标记物有较高的特异度, 但在部分正常组织和良性病变中亦可见到^[42-46,52]。胆碱是细胞膜磷脂代谢的成分之一, 主要功能是参与细胞膜的合成和降解, 与细胞和组织的多种代谢途径相关。经研究发现, 恶性病变的乳腺上皮细胞胆碱磷脂代谢发生改变, 磷酸胆碱增高, 可达正常组织的 10 余倍, 而甘油磷酸胆碱水平明显下降; 与正常上皮细胞相比, 恶变细胞胆碱激酶、磷脂酶 C 活性明显升高, 导致细胞膜甘油磷酸胆碱向胆碱和磷酸胆碱转化增加, 而磷脂酶 B、磷脂酶 A2 和磷脂酶 D 活性则明显降低^[53-54]。进一步的研究表明, 乳腺癌的胆碱峰位于 3.23 ppm 处, 其主要由磷酸胆碱组成; 而在健康志愿者和部分哺乳期妇女中出现的胆碱峰则位于 3.28 ppm 处, 其可能由牛磺酸、肌醇或甘油磷酸胆碱等组成^[47]。这表明, 细致的波谱判读和后处理有助于对体内胆碱复合物信号峰的辨识, 提高了灵敏度及特异度。一项关于 DWI 与 MRS 判断乳腺病变性质的研究显示, DWI 适用于任何大小的病变, 而 ¹H-MRS 则更适用于定性 15 mm 或以上的病变^[50]。

Yeung 等^[55]最早将 MRS 应用于活体内淋巴结转移的诊断, 以细针活检病理结果为基准, 其灵敏度、特异度和准确度分别为 82%、100%和 90%; 以手术切除淋巴结标本病理结果为基准, 其灵敏度、特异度和准确度分别为 69%、100%和 78%。体外研究显示, 未接受化疗者 MRS 诊断淋巴结转移的灵敏度、特异度和准确度分别为 89%、96%和 96%^[56]。这些研究结果说明, MRS 用于判断淋巴结转移是合理、可靠的。

目前在部分乳腺癌患者中应用较多的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)方法, 有助于降低肿瘤分期、增加保乳手术机会及改善预后。常规评估 NAC 疗效的方法是触诊及通过影像学方法监

测血供和肿瘤大小的变化, 然而这些变化至少需要数周的时间, 因此迫切需要寻找一种早期即有改变的指标来帮助预测疗效。由于肿瘤细胞的代谢和增殖能力变化明显早于血供及形态学改变, MRS 分析可以及时发现细胞内代谢信息的变化, 因而可作为早期预测 NAC 治疗效果的指标^[57-61]。Jagannathan 等^[57]使用总胆碱监测乳腺癌 NAC 的治疗反应, 结果发现, 治疗前 78%的乳腺癌患者可检测到胆碱峰, 接受 NAC 治疗后, 89%患者的胆碱峰明显降低或消失。Meisamy 等^[58]报道, 局部进展期乳腺癌患者接受 NAC 治疗后的 24 h 内总胆碱峰的变化与第四周期化疗后病变大小的变化呈正相关, 而且临床治疗有效与无效者之间总胆碱峰的变化有显著差异。

目前, MRS 还无法单独对乳腺疾病进行诊断, 但可作为乳腺 MRI 的重要补充, 以提高诊断的灵敏度及特异度。DCE-MRI 与 MRS 联合使用比单独使用其中一种更能显著提高诊断的特异性^[62]。如何改进信噪比进而增强胆碱复合物的检测, 是乳腺 MRS 技术研究的关键, 可采用的方法包括高场强磁共振设备、改进脉冲序列、开发专用线圈及分析软件等。MRS 在乳腺良、恶性病变鉴别诊断、评价病变内生代谢改变、预测化疗效果的研究中具有较大的潜力。

5 磁共振乳腺导管成像

磁共振水成像是一种非侵入性显示含水导管结构的技术, 它使用长 T2 时间得到重 T2 加权像以着重显示含水的管道, 这一技术应用于乳腺导管成像上, 扩张导管可表现为分支状高信号, 与传统导管造影非常相似。目前, 这一技术大多用于乳头溢液患者的诊断。

乳头溢液是乳腺病变的常见症状, 尤以乳腺癌和导管内乳头状瘤最为常见。X 线乳腺导管造影是评价病理性乳头溢液公认的首选方法, 但它作为一种侵入性检查, 存在着各种并发症及禁忌证。磁共振乳腺导管成像为一种非侵入性检查, 没有电离辐射, 且无需注射对比剂。与 X 线乳腺导管造影相似, 磁共振乳腺导管成像上扩张导管也表现为高信号的管状结构, 导管内病变表现为导管内局部信号缺失, 扩张导管扭曲变形, 导管壁不规则或导管梗阻, 并可显示堵塞扩张的末梢导管。但是, 由于磁共振乳腺导管成像只能显示肿块与导管内液体的分

界面,不能直接显示肿块本身,因而无法发现病变蔓延的范围。为此, Hirose 等^[63]使用专用软件将磁共振常规增强图像与乳腺导管成像进行后处理融合,产生的融合图像不仅可显示导管内病变,还同时描绘了病变的形态、大小和累及范围,能够更好的了解导管内病变与扩张导管的关系。其他部位的磁共振水成像无一例外的使用重 T2 加权像以选择性显示液体充盈的管道,而扩张乳腺导管内液体的成分往往较为复杂, T2 加权像上信号多变而在 T1 加权像上多呈高信号,因此,有学者建议使用脂肪抑制的 T1 加权像来进行乳腺导管成像,以显示导管内的复杂成分^[64]。

MRI 能够很好的检测出导管内的病变,但传统磁共振体部线圈常无法探测到小病灶信号。在多项关于导管内乳头状瘤的早期研究中,多数乳头状瘤病灶未能在导管成像上检出,部分学者认为其原因是病灶太小以致难以发现。近年来,微线圈的应用在一定程度上解决了这一难题,应用微线圈可探测到的导管及肿块最小直径分别为 0.8 mm 和 1 mm,其超高的分辨率可获得非常细腻的图像,效果明显优于常规的乳腺 MRI,对导管内病变有着较好的诊断价值^[65-66]。

较之传统的 X 线乳腺导管造影, MRI 的费用较高,有严格禁忌证(如置有心脏起搏器者),且目前的磁共振乳腺导管成像尚无法显示不扩张的导管,而 X 线乳腺导管造影可通过插入套管注射对比剂来显示不扩张的导管。然而,磁共振乳腺导管成像作为一种有效的非侵入性检查方法,无电离辐射,可获取三维图像而利于准确定位,并且磁共振乳腺导管成像与常规增强图像融合可同时显示异常导管及导管内病变,不产生并发症,可作为随访复查手段,有利于治疗方案的选择以及随访,因此,其在诊断病理性乳头溢液方面仍具有明显的优势和应用潜力。

6 展望

随着 MRI 技术的进步, MRI 在乳腺疾病的诊断中将会得到更为广泛的应用。MRI 有良好的软组织分辨率,能够进行多参数成像,为诊断提供丰富的信息。目前, MRI 诊断乳腺肿瘤的灵敏度还受到诸多因素的限制: DCE-MRI 及灌注加权成像在良、恶性病灶的增强表现上有较多的重叠,特异

度较低是其缺陷,联合其他成像技术有助于进一步提高诊断的特异度; DWI 及 MRS 的空间分辨率及信噪比较差,影响乳腺疾病诊断的灵敏度和特异度; 乳腺导管成像为导管内病变的诊断提供了一种新技术,但导管内的病变大多体积较小,因此需要进一步改善导管成像的空间分辨率以提高诊断的灵敏度。我们可以期待,这些问题能在磁共振硬、软件的发展,尤其是高场强磁共振的开发应用中得到改善。总之, MRI 在乳腺疾病的诊断、鉴别诊断及治疗效果评估等方面具有重要作用,多种磁共振技术的联合使用可最大程度的提高乳腺疾病诊断的准确率和特异度,为乳腺 MRI 应用提供更为广阔的前景。

参 考 文 献

- [1] Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, et al. Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*, 2006, 238(1): 42-53.
- [2] Warren RM, Pointon L, Thompson D, et al. Reading protocol for dynamic contrast-enhanced MR images of the breast: sensitivity and specificity analysis. *Radiology*, 2005, 236(3): 779-788.
- [3] Onishi M, Furukawa A, Takahashi M, et al. A wide variety of dynamic contrast-enhanced MR appearances of breast cancer: pathologic correlation study. *Eur J Radiol*, 2008, 65(2): 286-292.
- [4] Reddy JS, Mishra AM, Behari S, et al. The role of diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of intracranial cystic mass lesions: a report of 147 lesions. *Surg Neurol*, 2006, 66(3): 246-250.
- [5] Yabuuchi H, Kuroiwa T, Kusumoto C, et al. Incidentally detected lesions on contrast-enhanced MR imaging in candidates for breast-conserving therapy: correlation between MR findings and histological diagnosis. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 23(4): 486-492.
- [6] Siegmann KC, Krämer B, Claussen C. Current status and new developments in breast MRI. *Breast Care (Basel)*, 2011, 6(2): 87-92.
- [7] Dorrius MD, Pijnappel RM, Jansen-van der Weide MC, et al. Determination of choline concentration in breast lesions: quantitative multivoxel proton MR spectroscopy as a promising noninvasive assessment tool to exclude benign lesions. *Radiology*, 2011, 259(3): 695-703.
- [8] 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(1): 101-110.
- [9] Sherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, et al. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology*, 1997, 205(1): 209-213.
- [10] Kinkel K, Helbich TH, Esserman LJ, et al. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic cri-

- teria and interobserver variability. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 175(1): 35-43.
- [11] Moon M, Cornfeld D, Weinreb J. Dynamic contrast-enhanced breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2009, 17(2): 351-362.
- [12] Shafiqat G, Agha A, Masror I, et al. Dynamic contrast enhanced MRI breast for lesion detection and characterization with histopathological correlation: preliminary experience at tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*, 2011, 61(3): 252-255.
- [13] Goto M, Ito H, Akazawa K, et al. Diagnosis of breast tumors by contrast-enhanced MR imaging: comparison between the diagnostic performance of dynamic enhancement patterns and morphologic features. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(1): 104-112.
- [14] Jansen SA, Newstead GM, Abe H, et al. Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. *Radiology*, 2007, 245(3): 684-691.
- [15] Isomoto I, Koshiishi T, Okimoto T, et al. Gradually enhancing breast cancer on dynamic MRI. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2000, 60(9): 514-519.
- [16] 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(5): 1157-1165.
- [17] Marini C, Iacconi C, Giannelli M, et al. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol*, 2007, 17(10): 2646-2655.
- [18] Park MJ, Cha ES, Kang BJ, et al. The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean J Radiol*, 2007, 8(5): 390-396.
- [19] Paran Y, Bendel P, Margalit R, et al. Water diffusion in the different microenvironments of breast cancer. *NMR Biomed*, 2004, 17(4): 170-180.
- [20] Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata 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(4): 222-226.
- [21] Manenti G, Di Roma M, Mancino S, et al. Malignant renal neoplasms: correlation between ADC values and cellularity in diffusion weighted magnetic resonance imaging at 3 T. *Radiol Med*, 2008, 113(2): 199-213.
- [22] Matsumoto Y, Kurita M, Matsuya R, et al. In vitro experimental study of the relationship between the apparent diffusion coefficient and changes in cellularity and cell morphology. *Oncol Rep*, 2009, 22(3): 641-648.
- [23] Jenkinson MD, du Plessis DG, Smith TS, et al. Cellularity and apparent diffusion coefficient in oligodendroglial tumours characterized by genotype. *J Neurooncol*, 2010, 96(3): 385-392.
- [24] Englander SA, Ulu AM, Brem R, et al. Diffusion imaging of human breast. *NMR Biomed*, 1997, 10(7): 348-352.
- [25] Kul S, Cansu A, Alhan E, et al. Contribution of diffusion-weighted imaging to dynamic contrast-enhanced MRI in the characterization of breast tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(1): 210-217.
- [26] 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(5): 644-649.
- [27] Costantini M, Belli P, Rinaldi P, et al. Diffusion-weighted imaging in breast cancer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness. *Clin Radiol*, 2010, 65(12): 1005-1012.
- [28] Yamada K, Kubota H, Kizu O, et al. Effect of intravenous gadolinium-DTPA on diffusion-weighted images: evaluation of normal brain and infarcts. *Stroke*, 2002, 33(7): 1799-1802.
- [29] Firat AK, Sanli B, Karakas HM, et al. The effect of intravenous gadolinium-DTPA on diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology*, 2006, 48(7): 465-470.
- [30] Yuen S, Yamada K, Goto M, et al. Microperfusion-induced elevation of ADC is suppressed after contrast in breast carcinoma. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(5): 1080-1084.
- [31] Kuroki Y, Nasu K. Advances in breast MRI: diffusion-weighted imaging of the breast. *Breast Cancer*, 2008, 15(3): 212-217.
- [32] Kvistad KA, Rydland J, Vainio J, et al. Breast lesions: evaluation with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging and with T2*-weighted first-pass perfusion MR imaging. *Radiology*, 2000, 216(2): 545-553.
- [33] Buteau-Lozano H, Velasco G, Cristofari M, et al. Xenoestrogens modulate vascular endothelial growth factor secretion in breast cancer cells through an estrogen receptor-dependent mechanism. *J Endocrinol*, 2008, 196(2): 399-412.
- [34] Liu Y, Tamimi RM, Collins LC, et al. The association between vascular endothelial growth factor expression in invasive breast cancer and survival varies with intrinsic subtypes and use of adjuvant systemic therapy: results from the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(1): 175-184.
- [35] Zhuang XM, Zhang B, Zhu B, et al. Application of T2*-weighted first-pass perfusion imaging in the diagnosis of breast tumors. *Chin Ger J Clin Oncol*, 2007, 6(4): 357-360.
- [36] Ferrier MC, Sarin H, Fung SH, et al. Validation of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging-derived vascular permeability measurements using quantitative autoradiography in the RG2 rat brain tumor model. *Neoplasia*, 2007, 9(7): 546-555.
- [37] Zhu DC, Buonocore MH. Breast tissue differentiation using arterial spin tagging. *Magn Reson Med*, 2003, 50(5): 966-975.
- [38] Iacconi C. Diffusion and perfusion of the breast. *Eur J Radiol*, 2010, 76(3): 386-390.
- [39] Tozaki M, Fukuda Y, Fukuda K. Multi-section magnetic susceptibility perfusion echo-planar imaging of the breast. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2003, 63(5): 214-220.
- [40] Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, et al. Hormone replacement therapy

- in postmenopausal women: breast tissue perfusion determined with MR imaging—initial observations. *Radiology*, 2005, 235(1): 36–41.
- [41] Makkat S, Luybaert R, Sourbron S, et al. Quantification of perfusion and permeability in breast tumors with a deconvolution-based analysis of second-bolus T1-DCE data. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 25(6): 1159–1167.
- [42] Sardanelli F, Fausto A, Podo F. MR spectroscopy of the breast. *Radiol Med*, 2008, 113(1): 56–64.
- [43] Sitter B, Bathen TF, Singstad TE, et al. Quantification of metabolites in breast cancer patients with different clinical prognosis using HR MAS MR spectroscopy. *NMR Biomed*, 2010, 23(4): 424–431.
- [44] Tse GM, Cheung HS, Pang LM, et al. Characterization of lesions of the breast with proton MR spectroscopy: comparison of carcinomas, benign lesions, and phyllodes tumors. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181(5): 1267–1272.
- [45] Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, et al. Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology*, 2004, 232(2): 585–591.
- [46] Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, et al. Proton MR spectroscopy with choline peak as malignancy marker improves positive predictive value for breast cancer diagnosis: preliminary study. *Radiology*, 2006, 239(3): 686–692.
- [47] Stanwell P, Mountford C. In vivo proton MR spectroscopy of the breast. *Radiographics*, 2007, 27 Suppl 1: S253–266.
- [48] Tse GM, Yeung DK, King AD, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of breast lesions: an update. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 104(3): 249–255.
- [49] Tozaki M. Proton MR spectroscopy of the breast. *Breast Cancer*, 2008, 15(3): 218–223.
- [50] Bartella L, Huang W. Proton (¹H) MR spectroscopy of the breast. *Radiographics*, 2007, 27 Suppl 1: S241–252.
- [51] Tozaki M, Fukuma E. ¹H MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging of the breast: are they useful tools for characterizing breast lesions before biopsy? *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(3): 840–849.
- [52] Stanwell P, Gluch L, Clark D, et al. Specificity of choline metabolites for in vivo diagnosis of breast cancer using ¹H MRS at 1.5 T. *Eur Radiol*, 2005, 15(5): 1037–1043.
- [53] Glunde K, Jie C, Bhujwalla ZM. Molecular causes of the aberrant choline phospholipid metabolism in breast cancer. *Cancer Res*, 2004, 64(12): 4270–4276.
- [54] Bolan PJ, Meisamy S, Baker EH, et al. In vivo quantification of choline compounds in the breast with ¹H MR spectroscopy. *Magn Reson Med*, 2003, 50(6): 1134–1143.
- [55] Yeung DK, Yang WT, Tse GM. Breast cancer: in vivo proton MR spectroscopy in the characterization of histopathologic subtypes and preliminary observations in axillary node metastases. *Radiology*, 2002, 225(1): 190–197.
- [56] Seenu V, Pavan Kumar MN, Sharma U, et al. Potential of magnetic resonance spectroscopy to detect metastasis in axillary lymph nodes in breast cancer. *Magn Reson Imaging*, 2005, 23(10): 1005–1010.
- [57] Jagannathan NR, Kumar M, Seenu V, et al. Evaluation of total choline from in-vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 2001, 84(8): 1016–1022.
- [58] Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, et al. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo (¹H) MR spectroscopy—a pilot study at 4 T. *Radiology*, 2004, 233(2): 424–431.
- [59] Nelson MT, Everson LI, Garwood M, et al. MR Spectroscopy in the diagnosis and treatment of breast cancer. *Semin Breast Dis*, 2008, 11(2): 100–105.
- [60] Tozaki M, Sakamoto M, Oyama Y, et al. Predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with quantitative ¹H MR spectroscopy using the external standard method. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(4): 895–902.
- [61] Tafreshi NK, Kumar V, Morse DL, et al. Molecular and functional imaging of breast cancer. *Cancer Control*, 2010, 17(3): 143–155.
- [62] Jacobs MA, Barker PB, Argani P, et al. Combined dynamic contrast enhanced breast MR and proton spectroscopic imaging: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 21(1): 23–28.
- [63] Hirose M, Nobusawa H, Gokan T. MR ductography: comparison with conventional ductography as a diagnostic method in patients with nipple discharge. *Radiographics*, 2007, Suppl 1: S183–196.
- [64] Rovno HD, Siegelman ES, Reynolds C, et al. Solitary intraductal papilloma: findings at MR imaging and MR galactography. *AJR Am J Roentgenol*, 1999, 172(1): 151–155.
- [65] Kanemaki Y, Kurihara Y, Itoh D, et al. MR mammary ductography using a microscopy coil for assessment of intraductal lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 182(5): 1340–1342.
- [66] Bhattarai N, Kanemaki Y, Kurihara Y, et al. Intraductal papilloma: features on MR ductography using a microscopic coil. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 186(1): 44–47.

(收稿日期: 2011-07-13)