

Diffusionsbildgebung der Mamma – Möglichkeiten und Limitationen der DWI

DWI of the Breast – Possibilities and Limitations

Autoren

Hans Jonas Meyer , Mireille Martin, Timm Denecke

Institut

Diagnostic and Interventional Radiology, University of Leipzig
Faculty of Medicine, Leipzig, Germany

Key words

DWI, breast cancer, ADC

eingereicht 12.03.2021

akzeptiert 25.01.2022

online publiziert 19.04.2022

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2022; 194: 966–974

DOI 10.1055/a-1775-8572

ISSN 1438-9029

© 2022, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Hans Jonas Meyer

Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universität
Leipzig Medizinische Fakultät, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig,
Germany

Tel.: +49/3 45/5 57 24 46

hans-jonas.meyer@medizin.uni-leipzig.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die MRT-Untersuchung der Mamma ist von zentraler Bedeutung in der Diagnostik der Erkrankungen der Mamma. Dies gilt sowohl für die Primärdiagnostik als auch die Verlaufsbeurteilung. Obwohl dabei die frühe Kontrastmittelanreicherung derzeit die wichtigste diagnostische Sequenz darstellt, erlangt vor allem die Diffusionswichtung (DWI) eine zunehmende Bedeutung in der Bildgebung, nicht zuletzt aufgrund ihrer Unabhängigkeit von einer Kontrastmittelgabe. Die vorliegende Übersichtsarbeit stellt die diagnostische und prognostische Relevanz der DWI bei Erkrankungen der Mamma vor.

Methoden Unter Berücksichtigung der veröffentlichten Literatur stellt dieser Übersichtsartikel den möglichen klinisch relevanten Nutzen der DWI der Mamma dar. Es werden verschiedene diagnostische Anwendungen erläutert, insbesondere zur Primärdiagnostik von unklaren Raumforderungen der Mamma, und der Möglichkeit eines nativen Screenings. Weiterhin werden Korrelationen mit histopathologischen

Eigenschaften und die Vorhersage des Therapieansprechens der neoadjuvanten Chemotherapie diskutiert.

Ergebnisse Viele Studien zeigten den diagnostischen Wert der DWI in der primären Dignitätseinschätzung von intramammären Herdbefunden. Benigne Läsionen der Mamma weisen signifikant höhere „Apparent diffusion coefficients“ (ADC-Werte) auf als maligne Tumoren. Dies kann klinisch genutzt werden, um unnötige Biopsien zu reduzieren. Zur Differenzierung der Subtypen des Mammakarzinoms wurden hingegen inkonklusive Ergebnisse veröffentlicht, sodass die DWI nicht sicher den immunhistochemischen Subtyp vorhersagen kann. Die DWI kann jedoch helfen, durch ein Ansteigen des ADC-Werts das Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie vorherzusagen.

Schlussfolgerung Die DWI ist eine vielversprechende Untersuchungstechnik, die zum Standardprotokoll der Mamma-MRT gehören sollte. Sie kann vor allem bei der Diagnosestellung klinisch relevante Zusatzinformationen liefern. Bezüglich der prognostischen Relevanz, der Vorhersage von Subtypen oder dem Proliferationsindex gibt es jedoch keine Evidenz für einen Zusatznutzen. Die Technik benötigt vor allem noch vermehrte Standardisierung, um den ADC-Wert als klinischen Biomarker reliabel verwenden zu können.

Kernaussagen:

- Die DWI kann helfen, zwischen benignen und malignen Tumoren der Mamma zu unterscheiden und damit unnötige Biopsien zu vermeiden.
- Der ADC-Wert kann nicht zwischen den immunhistochemischen Subtypen des Mammakarzinoms unterscheiden.
- Der ADC-Wert steigt unter der neoadjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms an und kann damit helfen, ein Therapieansprechen frühzeitig vorherzusagen.
- Für die klinische Translation ist eine weitere Standardisierung der Technik vonnöten.

Zitierweise

- Meyer HJ, Martin M, Denecke T. DWI of the Breast – Possibilities and Limitations. Fortschr Röntgenstr 2022; 194: 966–974

ABSTRACT

Background The MRI of the breast is of great importance in the diagnosis of disorders of the breast. This can be stated for the primary diagnosis as well as the follow up. Of special interest is diffusion weighted imaging (DWI), which has an increas-

ingly important role. The present review provides results regarding the diagnostic and prognostic relevance of DWI for disorders of the breast.

Methods Under consideration of the recently published literature, the clinical value of DWI of the breast is discussed. Several diagnostic applications are shown, especially for the primary diagnosis of unclear tumors of the breast, the prediction of the axillary lymph node status and the possibility of a native screening. Moreover, correlations between DWI and histopathology features and treatment prediction with DWI are provided.

Results Many studies have shown the diagnostic value of DWI for the primary diagnosis of intramammary lesions.

Benign lesions of the breast have significantly higher apparent diffusion coefficients (ADC values) compared to malignant tumors. This can be clinically used to reduce unnecessary biopsies in clinical routine. However, there are inconclusive results for the prediction of the histological subtype of the breast cancer. DWI can aid in the prediction of treatment to neoadjuvant chemotherapy.

Conclusion DWI is a very promising imaging modality, which should be included in the standard protocol of the MRI of the breast. DWI can provide clinically value in the diagnosis as well as for prognosis in breast cancer.

Einleitung

Die Magnetresonanztomografie (MRT) der Mamma ist neben der Mammografie und Sonografie die Bildgebung der Wahl für die Diagnostik der Erkrankungen der Mamma [1, 2]. Sie wird multiparametrisch durchgeführt mit T2-gewichteten Sequenzen, einer kontrastmittelgestützten T1-Dynamik und – zunehmend auch in der klinischen Routine eingesetzt – der Diffusionswichtung (DWI) [2, 3].

Die DWI basiert auf der Brown'schen Molekularbewegung der Protonen und kann mit dem „Apparent diffusion coefficient“ (ADC)-Wert quantifiziert werden [3, 4]. Dieser kann die Mikrostruktur von Geweben reflektieren [4, 5]. Die Rationale dahinter ist, dass die Bewegung der Protonen primär durch Zellen und Zellmembranen eingeschränkt wird und somit Gewebe mit erhöhter Zellularität die Diffusion stärker einschränken als Gewebe mit niedriger Zellularität [5, 6]. Weiterhin scheinen Tumoren mit größeren Zellkernen niedrigere ADC-Werte aufzuweisen [6]. Dies wurde in einer Vielzahl von präklinischen und klinischen Studien an mehreren Tumorentitäten und Körperregionen aufgezeigt [5]. Auch konnte in kleineren Studien gezeigt werden, dass die ADC-Werte mit der Zellularität und dem Tumorstroma bei Mammatumoren korrelieren, so auszugsweise an Fibroadenomen [7], verschiedenen Typen von Mammakarzinomen [8, 9] und dem muzinösen Mammakarzinom [10], sodass diese Eigenschaften der DWI auch für Tumore der Mamma gelten.

Durch diese Erkenntnisse wurde die DWI bereits in vielen Zentren in das klinische MRT-Protokoll eingeschlossen. Dabei ist jedoch anzumerken, dass die DWI noch nicht in die offiziellen BI-RADS-Kriterien aufgenommen worden ist [3] und somit für die BI-RADS-Einordnung des MRT-Befundes noch nicht verwendet werden kann.

Als besonderes Merkmal der DWI ist zu erwähnen, dass kein Kontrastmittel für die Akquisition notwendig ist. Damit könnte vor allem mithilfe der DWI in der Zukunft auch ein natives Mamma-MRT-Protokoll etabliert werden.

Die DWI sollte an einem MRT-Gerät mit einer Tesla-Stärke von 1,5 T oder mehr mit einer dezidierten Mamma-Spule durchgeführt werden. Prinzipiell sollte die DWI vor der Gabe des Kontrastmittels akquiriert werden, da in manchen Studien ein Einfluss des Kontrastmittels auf die ADC-Werte berichtet worden ist. Eine Fettsättigung wird benötigt und diese sollte mit der spektralen

Fettsättigungstechnik (SPAIR-Technik) durchgeführt werden. Als Grundlage der DWI dient die Single-shot echo-planar imaging (EPI)-Sequenz, die auch in den meisten Studien verwendet worden ist. Die Multi-shot echo-planar imaging kann verwendet werden, um mögliche Suszeptibilitätsartefakte zu reduzieren und somit einen besseren Bildeindruck zu erhalten. In einem vor Kurzem publizierten Consensus-Statement sind die einzelnen Merkmale der DWI-Technik der Mamma-MRT übersichtlich dargestellt [3].

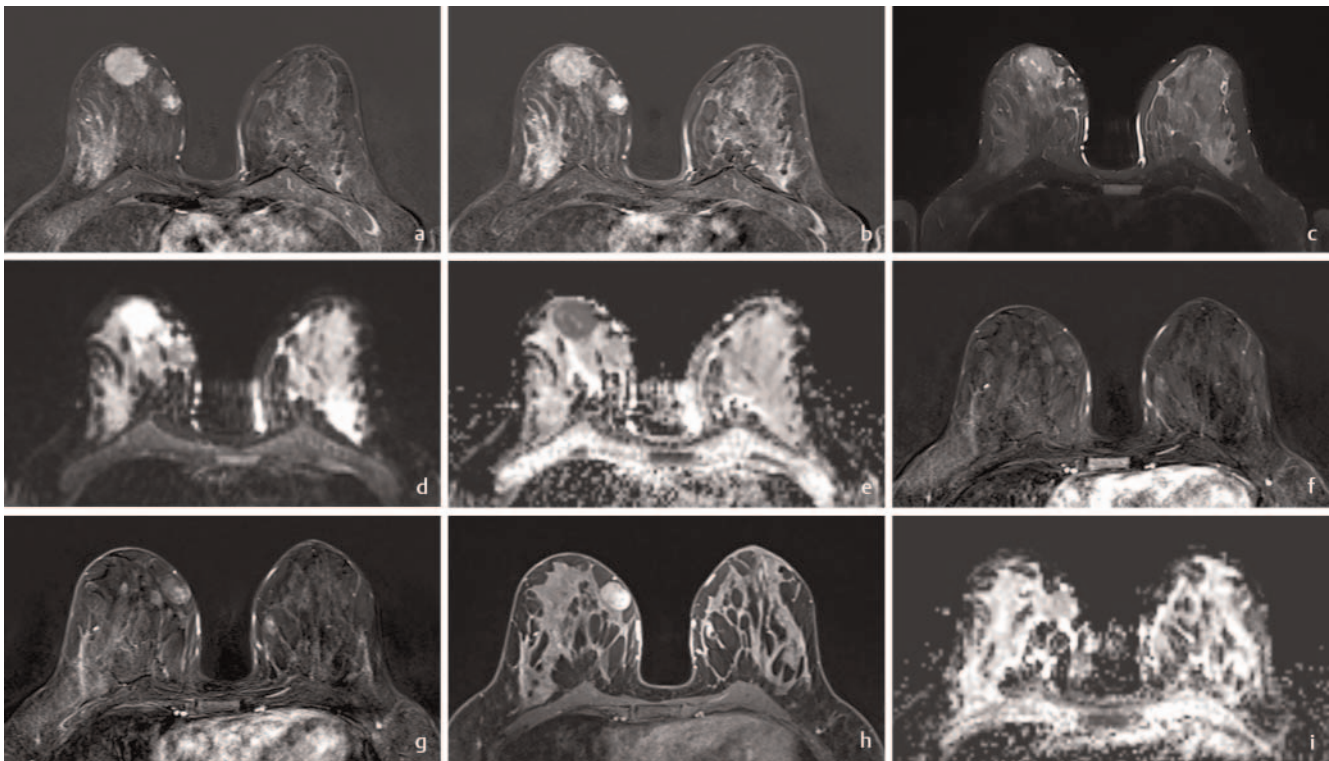
Es werden mehrere verschiedene Techniken der DWI verwendet. Die Sequenz der klinischen Routine basiert auf 2 verschiedenen DWI-Sequenzen mit unterschiedlich stark ausgeprägten b-Werten [3, 4]. Empfohlen wird als niedriger b-Wert ein b-Wert von 0 bis 50 s/mm² und als hoher b-Wert 800 s/mm² [3]. Die ADC-Karte wird daraufhin aus diesen Sequenzen mit einem linearen Fitting berechnet.

In der letzten Zeit zeigt sich ein vermehrtes Forschungsinteresse an den modernen DWI-Methoden. Von besonderem Interesse ist die Intravoxel-Incoherent Motion Imaging-Methode (IVIM), die auf mehreren, insbesondere niedrigen b-Werten basiert. Durch diese IVIM-Methode kann die Perfusion von Geweben reflektiert werden. So kann durch diese Technik die Perfusionsfraktion (f) bestimmt werden [11]. Diese soll beispielsweise mit der Perfusion aus der kontrastmittelgestützten Perfusionswichtung korrelieren und sogar mit der Gefäßdichte von Tumoren assoziiert sein [11, 12].

Ein weiteres Verfahren ist das Diffusion-Kurtosis Imaging (DKI), das auf hohen b-Werten über 1500 s/mm² basiert und eine Assoziation mit der Tumormikrostruktur zeigen soll [13]. Durch diese Technik können die Parameter Kurtosis und Diffusivität bestimmt werden, wobei der klinische Nutzen dieser neuen Parameter noch Thema der aktuellen Forschung ist. Alle diese Techniken wurden auch bereits in der Mamma-MRT untersucht [14, 15].

Die European Society of Breast Imaging (EUSOBI) hat eine übersichtliche Liste über die verschiedenen bildgebenden Biomarker der Mamma-Bildgebung zur Verfügung gestellt und nach der Evidenzklasse eingeteilt. Der ADC-Wert der DWI ist hierbei unter der Evidenzklasse I aufgeführt.

Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, den klinischen Nutzen und die Limitationen der Diffusionswichtung der Mamma-MRT



► **Abb. 1** **a** Frühe Subtraktionsaufnahme nach Kontrastmittelgabe. Flächige Hintergrundparenchymanreicherung beidseits im Sinne eines MRM-Dichtetyp III. Nachweis eines großen malignitätssuspekten Herdbefunds der rechten Mamma in den unteren Quadranten (BI-RADS 5). Dieser weist eine irreguläre Berandung auf. Medialseitig hiervon ein etwas kleinerer, ebenfalls malignitätssuspekter Herdbefund (BI-RADS 5), ebenfalls mit irregulärer Berandung. **b** Die letzte Subtraktionsaufnahme der Kontrastmitteldynamik. Beide Herdbefunde zeigen partiell Anteile, die progredient Kontrastmittel aufnehmen. **c** T2-Sequenz mit Turbo-Inversion Recovery-Magnitude-Technik. Der größere Herdbefund weist einen kleinen zystischen Anteil zentral auf. **d** Die korrespondierende DWI (b-Wert 800 s/mm²). Der größere Befund zeigt ein homogenes hyperintensives Signalverhalten im Sinne einer Diffusionsrestriktion, der kleinere zeigt ein isointenses Signalverhalten. **e** In der resultierenden ADC-Karte zeigt der größere Befund einen niedrigen ADC-Wert von $0,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, der kleinere einen von $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Beide Befunde wurden histologisch gesichert, der größere Herdbefund ist ein invasiv duktales Mammakarzinom, der kleinere ein Fibroadenom. **f** Frühe Subtraktionsaufnahme nach Kontrastmittelgabe nach erfolgter neoadjuvanter Chemotherapie. Beide Herdbefunde sind in dieser Kontrastmittelfase deutlich größenregredient, das gesicherte Karzinom lässt sich nicht mehr abgrenzen im Sinne eines guten Therapieansprechens. **g** Die letzte Subtraktionsaufnahme der Kontrastmitteldynamik. Das Fibroadenom zeigt passend zur benignen Genese eine verzögerte Kontrastmittelanreicherung. **h** Fettgesättigte T1-Sequenz nach Kontrastmittelgabe. **i** Auch in der ADC-Karte lässt sich kein Residualbefund des Mammakarzinoms darstellen. Weitestgehend unveränderter ADC-Wert von $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ des Fibroadenoms.

im Hinblick auf die diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten darzustellen.

Primäre Diagnostik von Läsionen der Mamma mittels DWI

Der größte Anteil der Studien der DWI untersucht die diagnostischen Möglichkeiten der DWI zur Dignitätsbeurteilung von Läsionen und Tumoren der Mamma [16] (► **Abb. 1, 2**). Für die Dignitätseinschätzung von Läsionen der Mamma ist das Level der Evidenz für die DWI am höchsten und diese Anwendung kann als der am klinisch relevanteste Bereich für die DWI gesehen werden [16–21].

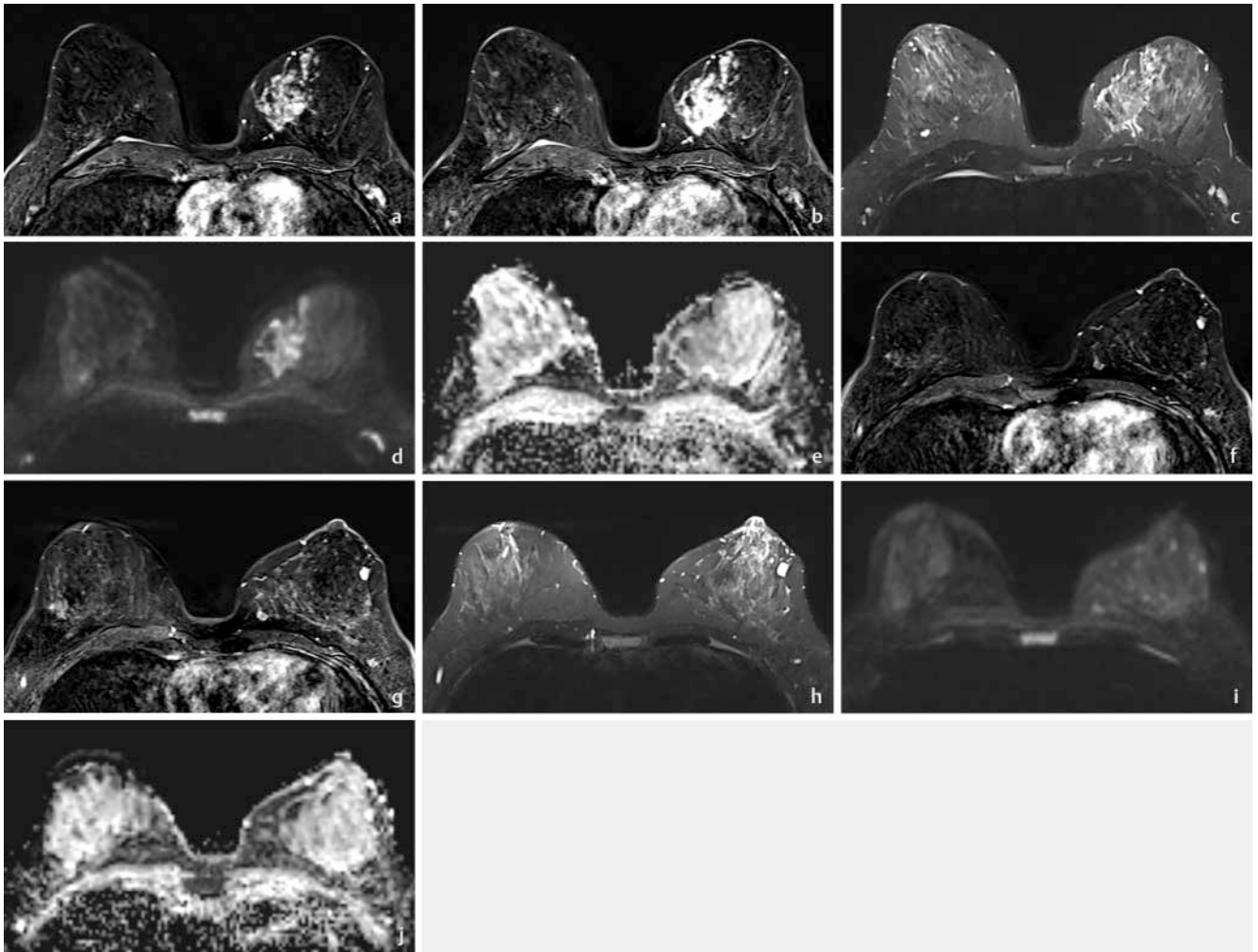
So zeigten bereits die ersten Studien, dass die Kombination aus DWI und dynamischer, kontrastmittelgestützter MRT (DCE-MRT) eine höhere Spezifität aufweist als die DCE-MRT allein [17, 18].

Die DWI ist in der Lage, maligne von benignen Mamma-Läsionen zu differenzieren. In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse wurde

anhand von insgesamt 123 Studien mit 13 847 Mamma-Läsionen untersucht, inwiefern sich der ADC-Wert zwischen benignen und malignen Läsionen unterscheidet [19]. Es zeigte sich ein mittlerer ADC-Wert der malignen Tumoren von $1,03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und von den benignen Läsionen von $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Ein Schwellenwert von $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ wurde empfohlen, da unter diesem keine benignen Läsionen identifiziert wurden [19]. Bemerkenswert an dieser Studie war, dass diese Ergebnisse weitestgehend unabhängig von Tesla-Stärke (1,5 gegenüber 3 T), den klinisch verwandten b-Werten (in den Gruppen 600–650, 750–850 und 1000 s/mm²) sowie der Region of interest (ROI)-Messung (Einzelschichtmessung gegenüber Messung des ganzen Tumors) waren [19].

Einschränkend muss jedoch insbesondere das muzinöse Mammakarzinom berücksichtigt werden, das auch sehr hohe ADC-Werte (bis etwa $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) aufweisen und deswegen in der DWI mit benignen Läsionen verwechselt werden kann [10].

Eine kürzlich publizierte, prospektive, multizentrische Studie zeigt, dass der ADC-Schwellenwert von $1,53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ die



► **Abb. 2** **a** Frühe Subtraktionsaufnahme nach Kontrastmittelgabe. Vereinzelt Foci der rechten Mamma. Nachweis eines Herdbefunds der linken Mamma im oberen innen Quadranten im Sinne eines Herdbefunds (BI-RADS 5). Dieser weist eine irreguläre Berandung auf. **b** Letzte Subtraktion der Kontrastmitteldynamik. Die randständigen Bereiche nehmen im Verlauf zunehmend Kontrastmittel auf. **c** T2-gewichtete Sequenz in Turbo-Inversion Recovery-Magnitude-Technik. Es zeigt sich ein intermediär T2-hyperintenses Signalverhalten. **d** Die DWI (b-Wert von 800 s/mm^2) zeigt eine Diffusionsrestriktion mit einer korrespondierenden ADC-Wert-Absenkung in der ADC-Karte **e** mit einem ADC-Wert von $0,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. **f** Frühe Subtraktionsaufnahme nach Kontrastmittelgabe. Eine axiale Schicht auf Höhe der Mamille zeigt einen weiteren kleineren Herdbefund links außen. Eine geplante brusterhaltende Therapie könnte nur bei einem Quadranten-Befall durchgeführt werden. Letzte Subtraktionsaufnahme der Kontrastmitteldynamik. Der Herdbefund zeigt ein zunehmendes Kontrastmittelverhalten. **h** T2-gewichtete Sequenz mit Turbo-Inversion Recovery-Magnitude-Technik. Der Herdbefund zeigt ein T2-hyperintenses Signalverhalten. **i** Die DWI zeigt lediglich ein geringes hyperintenses Signalverhalten im Sinne eines T2-shine trough-Effekts. **j** In der korrespondierenden ADC-Karte zeigt der Herdbefund erhöhte ADC-Werte bis $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ hinweisend auf eine benigne Genese. Der kleinere Herdbefund wurde als Fibroadenom histologisch gesichert, der größere Befund war ein invasiv-duktales Mammakarzinom.

Biopsie-Rate um 20,9% senken kann, ohne eine Reduktion der Sensitivität zu bedingen [20]. Hierbei wurden insgesamt 67 Patientinnen mit 81 Läsionen untersucht. Bemerkenswerterweise war die diagnostische Genauigkeit für Non-Mass-Läsionen etwas geringer als für die Herdbefunde (0,72 gegenüber 0,79) [20]. In einer weiteren multizentrischen Studie basierend auf 657 Patientinnen wurde zudem herausgestellt, dass die DWI in der Lage ist, BI-RADS-4-Läsionen der kontrastmittelgestützten MRT weitergehend zu kategorisieren [21]. Es konnte mit dem ADC-Schwellenwert von $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ die Rate an unnötigen Biopsien um 32,6% reduziert werden und ein nicht invasives Herunterstufen der Läsionen erreicht werden.

Die Kriterien der ROI-Messung werden kontrovers diskutiert. Es existieren Ansätze, in denen der gesamte Tumor auf jeder Schicht gemessen wird, gegenüber Ansätzen, in denen nur auf einer Schicht ein mittlerer ADC-Wert gemessen wird. In einer multizentrischen Arbeit konnte herausgearbeitet werden, dass der mittlere ADC-Wert auf einer Schicht gemessen ausreichen könnte, und eine ähnliche diagnostische Güte aufweist wie komplexere Messverfahren [22].

Zusammenfassend kann die DWI mit dem ADC-Wert dabei helfen, die Dignität von Herdbefunden besser einzuschätzen und sogar die Notwendigkeit bioptischer Abklärungen zu reduzieren. Für die klinische Routine kann empfohlen werden, den ADC-Wert

auf einer repräsentativen Schicht zu messen und im Befund anzugeben.

Klinischer Zusatznutzen der DWI

Ein wichtiger Punkt ist der relevante klinische Zusatznutzen der DWI gegenüber den etablierten bildgebenden Verfahren, um die Notwendigkeit der Sequenz in der Routinediagnostik hervorzuheben. In einer sehr interessanten multizentrischen Arbeit an 414 Patientinnen wurde der Nutzen des ADC-Wertes allein, des Kaiser-Score und der Kombination aus beiden evaluiert [23]. Insbesondere bei sub-zentimeter Läsionen zeigte der Kaiser-Score eine bessere diagnostische Genauigkeit. Im Gesamtkollektiv zeigte der ADC verglichen mit dem Kaiser-Score eine vergleichbare Sensitivität, um unnötige Biopsien zu vermeiden. Interessanterweise war der Kaiser-Score allein der Kombination aus Kaiser-Score und dem ADC überlegen, um unnötige Biopsien zu vermeiden.

In einer frühen Studie wurde der quantitative ADC-Wert mit einer Schwelle von $1,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (malignitätssuspekt) oder $1,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (intermediär) als zusätzliches Diagnostikum zur kontrastmittelgestützten BI-RADS-Auswertung hinzugenommen [24]. Es konnte durch die Addition des ADC-Wertes eine erhöhte Spezifität erreicht werden [24].

Aufbauend auf diesen Daten lässt sich schlussfolgern, dass die DWI mit dem ADC-Wert helfen kann, die Spezifität der BI-RADS-Befundung durch einen zusätzlichen Parameter zu erhöhen. Erfolgt jedoch bereits eine fundierte Einordnung eines Herdbefundes mittels des Kaiser-Score, der verschiedene parametrische Befunde der kontrastmittelgestützten MRT vereint, wird der potenzielle Nutzen des ADC-Wertes aufgehoben und kann die Spezifität nicht noch weiter erhöhen. Letztlich ist die Implementierung des Kaiser-Score in der täglichen Routine einfacher und zeit-effizienter als die Hinzunahme des ADC-Werts.

DWI als prognostischer Marker

In verschiedenen Studien wurde evaluiert, inwiefern die DWI mit dem ADC-Wert den Krankheitsverlauf der Mammakarzinom-Patientinnen vorhersagen kann [16]. In den meisten Studien wurde hierbei der ADC-Wert mit bereits etablierten prognostischen Parametern, wie immunhistochemischen Markern, assoziiert [16].

Als eine wichtige Studie ist die von Kim et al. zu nennen, die direkt den ADC-Wert mit dem Metastasen-freien Überleben korreliert hatte [25]. In dieser Studie wurde ein speziell berechneter „ADC-Differenz“-Wert anhand von 258 Patientinnen verwendet [25]. Bemerkenswerterweise war dieser ADC-Wert als ein unabhängiger prognostischer Faktor mit einer Hazard-Ratio von 4,5 in der Multivariaten-Analyse sogar von größerer prognostischer Relevanz als das Vorhandensein von axillären Lymphknotenmetastasen, die eine Hazard-Ratio von 3,3 zeigten. Diese Studie lieferte somit Hinweise, dass der ADC-Wert wichtiger sein könnte als einer der wichtigsten klinisch etablierten Prognosefaktoren.

Jedoch muss abschließend attestiert werden, dass die Studien noch von geringer Studienqualität sind und große multizentrischen Analysen zeigen müssen, von welcher prognostischen Relevanz der ADC-Wert ist.

Korrelation mit dem Proliferations-Index Ki-67

In verschiedenen Studien wurde versucht, eine Korrelation zwischen dem ADC-Wert und dem Proliferations-Index Ki-67 zu identifizieren [26]. Für den Ki-67-Index werden nur die sich in der Mitose befindlichen Zellen pro 100 Zellen gemessen [27]. Für das Mammakarzinom ist dieser ein etablierter prognostischer Biomarker [27].

In einer ersten Meta-Analyse, die alle onkologischen Studien über die Korrelation der ADC-Werte mit dem Ki-67-Index untersucht hatte, konnte ein gemittelter Korrelationskoeffizient von $r = -0,44$, (95 % CI = $[-0,51; -0,37]$) gezeigt werden [26]. Für die Subgruppen-Analyse der Mammakarzinome wies diese jedoch keine statistische Signifikanz auf ($r = -0,22$ (95 % CI = $[-0,50; 0,06]$)) [26].

In mehreren kleineren Studien wurde ein signifikanter, moderater Zusammenhang mit dem ADC-Wert und dem Ki-67-Index identifiziert [28, 29]. In anderen Studien hingegen wurde kein sicherer Zusammenhang zwischen ADC-Wert und dem Ki-67 gefunden [30, 31].

Dies wurde in einer kürzlich publizierten multizentrischen Studie basierend auf den Daten von 870 Patientinnen aus 6 Zentren bestätigt und nur eine schwache Korrelation identifiziert ($r = -0,20$) [32]. Dies resultierte zudem in niedrigen AUC-Werten für die Diskriminierung von geringer und stärkerer Ki-67-Expression auf mehreren klinisch verwendeten Ki-67-Schwellen (Ki-67-Wert von 10 % bis 50 %, AUC-Werte von 0,64 bis 0,58) [32].

Die Studienlage tendiert klar dazu, dass der ADC-Wert keine sichere Aussage über den Ki-67-Index treffen kann.

DWI zur Diskriminierung zwischen den immunhistochemischen Subtypen

In einer Vielzahl von Studien wurde versucht, signifikante Unterschiede der ADC-Werte zwischen den verschiedenen immunhistochemischen Subtypen des Mammakarzinoms zu etablieren [17]. So wurden teils signifikante Unterschiede der ADC-Werte in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus identifiziert [16]. Es wurde weiterhin gezeigt, dass östrogen- oder Progesteronrezeptor-positive Tumoren geringgradig niedrigere ADC-Werte aufweisen als Hormonrezeptor-negative Tumoren [16]. Einzelne Studien stellten heraus, dass der Her2-positive Subtyp die höchsten ADC-Werte aufwies, wohingegen in anderen der triple-negative Subtyp höhere ADC-Werte aufwies als andere [30, 33]. Die Literaturlage ist jedoch inkonklusiv, da in einer Vielzahl an Studien keine signifikanten Unterschiede der ADC-Werte zwischen den immunhistochemischen Subtypen gezeigt werden konnten [16].

Eine erste Meta-Analyse basierend auf 28 Studien mit 2990 Karzinomen konnte diese Daten vereinheitlichen und zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der ADC-Werte zwischen den verschiedenen immunhistochemischen Subtypen [34].

Es muss somit angemerkt werden, dass die DWI nicht in der Lage ist, die immunhistochemische Charakterisierung der Tumoren zu reflektieren.

DWI zur Vorhersage des axillären Lymphknoten-Status

Der axilläre Lymphknoten-Status ist einer der wichtigsten prognostischen Marker beim Mammakarzinom [35]. In mehreren Studien wurde untersucht, ob der ADC-Wert eines axillären Lymphknotens helfen könnte, zwischen benignen und metastatisch befallenen Lymphknoten zu unterscheiden, sowie ob der ADC-Wert des primären Tumors signifikant zwischen nodal-positiven und nodal-negativen Karzinomen differiert [36–38].

Es wurden für sowohl für den ADC-Wert der axillären Lymphknoten als auch für den ADC-Wert des Primärtumors vielversprechende Studien publiziert [36–38]. So zeigten maligne axilläre Lymphknoten signifikant niedrigere ADC-Werte als nicht befallene Lymphknoten.

In einer Meta-Analyse basierend auf 875 benignen und 547 malignen Lymphknoten wiesen die benignen Lymphknoten einen mittleren ADC-Wert von $1,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [95 % CI 1,02–1,32] und die malignen Lymphknoten einen mittleren ADC-Wert von $0,90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ [95 % CI 0,80–1,01] auf [36].

Von besonderem Interesse dabei ist, dass der ADC-Wert der axillären Lymphknoten unabhängig von der Lymphknoten-Größe zu sein scheint und somit einen möglichen malignen Befall anzeigen kann [36]. Der ADC-Wert der axillären Lymphknoten kann somit als ein potenzieller additiver Bildgebungsparameter zu den bestehenden morphologischen Charakteristika genutzt werden [36, 38].

Für den Primärtumor wurde ebenfalls gezeigt, dass bereits nodal-positive Karzinome einen etwas geringeren ADC-Wert aufweisen als die nodal-negativen Karzinome und auch mit diesem zusätzlichen Parameter die Diagnostik des axillären Lymphknoten-Status verbessert werden könnte [36].

DWI zur Prädiktion des Therapieansprechens im neoadjuvanten Setting

Die Einschätzung oder sogar frühe Vorhersage des Therapieansprechens ist eine wichtige Aufgabenstellung der onkologischen Bildgebung [39]. Die DWI, die die Tumormikrostruktur reflektieren kann, sollte insbesondere in der Lage sein die Tumorveränderungen unter Chemotherapie noch vor den morphologischen Veränderungen darzustellen. Durch die zytotoxische Chemotherapie kommt es zur Nekrose-Ausbildung und Zellauflösung, die prinzipiell zu einem Anstieg des ADC-Wertes führen sollte.

Der prätherapeutische ADC-Wert des Mammakarzinoms scheint jedoch nicht sicher das Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie vorhersagen zu können [40]. Diesbezüglich wurde in einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse, basierend auf 22 Studien mit 1827 Patientinnen, die Wertigkeit des ADC-Wertes für die Beurteilung des Ansprechens auf die neoadjuvante Chemotherapie evaluiert. Es zeigte sich ein starkes Überlappen der mittleren ADC-Werte zwischen den Patientinnen mit einem Therapieansprechen ($0,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (95 % CI = [0,94; 1,03]) und den nicht ansprechenden Patientinnen mit $1,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (95 % CI = [1,00; 1,10]), sodass der initiale ADC-Wert des Primär-

tumors nicht als validierter Biomarker für das Therapieansprechen genutzt werden kann [40].

Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Arbeit anhand von 31 Mammakarzinomen, bei der sich kein signifikanter Unterschied zwischen den ADC-Werten der Gruppe mit histopathologisch vollständigem Therapieansprechen gegenüber der Gruppe ohne Therapieansprechen ergab [41]. Allerdings fanden sich in dieser Arbeit Parameter der morphologischen Bildgebung als signifikante Prädiktoren für das Therapieansprechen. So zeigten die Patientinnen mit einem schlechten Therapieansprechen ein Wachstum entlang der Cooper'schen Ligamente und ein Auswaschen in der Kontrastmitteldynamik [41].

Ein Ansteigen des ADC-Wertes unter der neoadjuvanten Chemotherapie zeigte sich hingegen in mehreren Studien als ein potenzieller Biomarker für die Diskriminierung zwischen Respondern und Non-Respondern [42, 43]. Es wurde in einer großen, multizentrischen Studie ermittelt, dass der Anstieg des ADC-Wertes nach 12 Wochen unter neoadjuvanter Chemotherapie der vielversprechendste Parameter für die Vorhersage des Therapieansprechens ist [43]. Bei Patientinnen mit einer pathologischen Complete-Response zeigte sich eine Erhöhung des ADC-Wertes um 50 %, wohingegen bei Patientinnen ohne pathologische Complete-Response nur eine Erhöhung um 36 % ($p = 0,017$) gesehen worden ist [43]. Der initiale ADC-Wert des Mammakarzinoms vor Beginn der Chemotherapie war jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ($p = 0,48$). Damit könnte der therapieassoziierte Anstieg des ADC-Wertes in der Zukunft für eine Vorhersage der pathologischen Response herangezogen werden.

Beachtenswerte Ergebnisse zeigte zudem eine Studie, die durch künstliche Intelligenz basierend auf den multiparametrischen MRTs initial vor Therapiebeginn und nach 2 Zyklen der neoadjuvanten Chemotherapie sowohl das Therapieansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie als auch das krankheits-spezifischen Überleben mit einer AUC von 0,86 und 0,92 vorhersagen konnte [44]. Der multiparametrische, KI-unterstützte Ansatz könnte somit für die klinische Routine den größten Nutzen für das Therapieansprechen erbringen.

Abschließend muss jedoch angefügt werden, dass noch keine Daten über eine etwaige Therapieänderung der neoadjuvanten Therapie durch die DWI existieren. Dies würde einen klinisch relevanten Zusatzgewinn erbringen.

Für die klinische Praxis zeigt ein Ansteigen des ADC-Wertes ein Therapieansprechen an und sollte als solches im Befund bewertet werden. Bezüglich eines möglichen Schwellenwerts sind jedoch noch weitere Studiendaten vonnöten.

DWI zum nativen Mammakarzinom-Screening

Da die DWI keine Kontrastmittelgabe benötigt, wurde der Nutzen dieser MRT-Sequenz zum nativen Mammakarzinom-Screening diskutiert [45].

Im direkten Vergleich mit der Mammografie zeigte die DWI zusammen mit der T2-Wichtung eine überlegene diagnostische Aussagekraft, um Mammakarzinome zu detektieren (AUC 0,73 für die DWI gegenüber 0,64 der Mammografie) und konnte eine höhere Anzahl an Karzinomen zeigen (Sensitivität von 69 % gegenüber

40%) [46]. Diese Daten beruhen jedoch nur auf 45 Läsionen bei 42 Frauen. In einer zweiten Studie an 25 Frauen zeigte sich ebenfalls die Überlegenheit der DWI verglichen zur Mammografie [47].

Es muss jedoch angemerkt werden, dass die DWI im Screening-Setting der MRT mit Kontrastmitteldynamik unterlegen war, die eine AUC von 0,93 und eine Sensitivität von 86 % aufwies [46].

In einer prospektiven Studie an 50 Screening-Teilnehmerinnen mit malignitätssuspekten Befunden in der Mammografie wurde eine native MRT mit der DWI und nur einer Untersuchungszeit von 7 Minuten durchgeführt. Es konnte ein sehr guter negativ-prädiktiver Wert von 0,92 erreicht werden, sodass die DWI unnötige Biopsien vermeiden könnte [48].

In einer weiteren retrospektiven Studie wurde anhand von 378 Patientinnen eine sehr gute Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 88 % allein durch die DWI erreicht [49]. Für Läsionen unter 10 mm Ausdehnung erreichte die DWI noch eine Sensitivität von 71 %, sodass auch kleine Läsionen in dieser Studie noch ausreichend gut detektiert werden konnten [49].

Es muss jedoch beachtet werden, dass zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Empfehlung zum Screening mit der DWI existiert. Die zwischen den Studien schwankende diagnostische Genauigkeit wird auf die sehr heterogene Bildqualität der DWI zurückgeführt [50]. Die EUSOBI diskutiert derzeit die Möglichkeit der Anwendung der DWI in einem „supplementary screening“ in Patientinnen mit hohem/intermediären Risikoprofil, aber es existiert noch keine Empfehlung diesbezüglich.

Advanced DWI-Techniken

In der letzten Zeit wurden zudem verschiedene Sequenzen der DWI daraufhin untersucht, ob diese einen Zusatznutzen bieten könnten.

Der Nutzen der IVIM-Technik wurde in einer kürzlich publizierten Meta-Analyse anhand von 16 Studien mit 1355 malignen und 362 benignen Läsionen evaluiert [14]. Als Schlüsselergebnisse dieser Analyse wurde gezeigt, dass die IVIM-Parameter als diagnostisch gleichwertig gesehen werden können.

Für das DKI-Verfahren wurde eine Meta-Analyse anhand von 13 Studien mit 867 malignen und 460 benignen Läsionen durchgeführt [15]. Diese Studie zeigte jedoch nur einen gleichwertigen diagnostischen Nutzen der DKI-Parameter verglichen mit dem ADC-Wert.

In einer Studie an 85 Patientinnen konnte der gewöhnliche ADC-Wert sogar die DKI-Parameter bei der Diskriminierung benignen gegenüber malignen Läsionen übertreffen [51].

Die Diffusion-tensor imaging (DTI) wurde ebenfalls in der Mamma-Diagnostik evaluiert mit ebenfalls ähnlichen Resultaten verglichen mit der herkömmlichen DWI [52].

Der klinisch relevante Nutzen dieser neuartigen Sequenzen muss somit erst weitergehend in Studien evaluiert werden. Die ersten Meta-Analysen zeigen jedoch, dass sich der Nutzen nicht wesentlich von der herkömmlichen DWI unterscheiden wird [53]. Aufgrund von fehlender Standardisierung und noch fehlendem klinischen Zusatznutzen können diese noch nicht für die klinische Routine empfohlen werden.

Zusammenfassung

Der klinisch relevante Zusatznutzen der DWI besteht in der verbesserten Dignitätseinschätzung von malignitätssuspekten Läsionen. Wenn der ADC-Wert additiv zur Kontrastmittelgestützten MRT mit einem Schwellenwert von $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ verwendet wird, kann dieser helfen bis zu 32,6 % von unnötigen Biopsien zu vermeiden. Der ADC-Wert kann als möglicher quantitativer Biomarker ergänzend zu der qualitativen Auswertung des BI-RADS-Systems zur verbesserten Befundung genutzt werden. Zur strukturierten Befundung basierend auf dem BI-RADS-System mit dem Kaiser-Score scheint der ADC-Wert jedoch keinen additiven Benefit zu liefern.

Keine Evidenz besteht für die Vorhersage der histologischen und immunhistochemischen Eigenschaften der Mammakarzinome durch den ADC-Wert.

Ein Ansteigen des ADC-Werts unter der neoadjuvanten Chemotherapie könnte helfen, ein Therapieansprechen anzuzeigen.

Der ADC-Wert könnte helfen, den axillären Lymphknoten-Status zu bestimmen, da der ADC-Wert von befallenen Lymphknoten niedriger ist als der von nicht befallenen, hier fehlen aber noch weiterführende Studien.

Es sind noch weitere Bemühungen zur Standardisierung der DWI in Bezug auf die Bildqualität, die Bildverarbeitung und die Befundung nötig, um den ADC-Wert in der klinischen Routine zu verbreiten.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA et al. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol* 2015; 25: 3669–3678
- [2] Mann RM, Kuhl CK, Moy L. Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. *J Magn Reson Imaging* 2019; 50: 377–390
- [3] Baltzer P, Mann RM, Lima 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: 1436–1450
- [4] Padhani AR, Liu G, Koh DM et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009; 11: 102–125
- [5] Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 59492–59499
- [6] Bailey C, Siow B, Panagiotaki E et al. Microstructural models for diffusion MRI in breast cancer and surrounding stroma: an ex vivo study. *NMR Biomed* 2017; 30: e3679
- [7] Parsian S, Giannakopoulos NV, Rahbar H et al. Diffusion-weighted imaging reflects variable cellularity and stromal density present in breast fibroadenomas. *Clin Imaging* 2016; 40: 1047–1054
- [8] Woodhams R, Kakita S, Hata H et al. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 260–266

- [9] Jiang R, Ma Z, Dong H et al. Diffusion tensor imaging of breast lesions: evaluation of apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy and tissue cellularity. *Br J Radiol* 2016; 89: 20160076
- [10] Onishi N, Kanao S, Kataoka M et al. Apparent diffusion coefficient as a potential surrogate marker for Ki-67 index in mucinous breast carcinoma. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 610–615
- [11] Le Bihan D. What can we see with IVIM MRI? *Neuroimage* 2019; 187: 56–67
- [12] Klau M, Mayer P, Bergmann F et al. Correlation of Histological Vessel Characteristics and Diffusion-Weighted Imaging Intravoxel Incoherent Motion-Derived Parameters in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Invest Radiol* 2015; 50: 792–797
- [13] Marrale M, Collura G, Brai M et al. Physics, Techniques and Review of Neuroradiological Applications of Diffusion Kurtosis Imaging (DKI). *Clin Neuroradiol* 2016; 26: 391–403
- [14] Liang J, Zeng S, Li Z et al. Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging for Quantitative Differentiation of Breast Tumors: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 585486
- [15] Li Z, Li X, Peng C et al. The Diagnostic Performance of Diffusion Kurtosis Imaging in the Characterization of Breast Tumors: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020; 10: 575272
- [16] Iima M, Honda M, Sigmund EE et al. Diffusion MRI of the breast: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging* 2020; 52: 70–90
- [17] 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: 1157–1165
- [18] Chen X, Li WL, Zhang YL et al. Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. *BMC Cancer* 2010; 10: 693
- [19] Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Can apparent diffusion coefficient (ADC) distinguish breast cancer from benign breast findings? A meta-analysis based on 13 847 lesions. *BMC Cancer* 2019; 19: 955
- [20] 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: 1756–1765
- [21] Clauser P, Bickel H, Bickel H et al. Diffusion-weighted imaging allows for downgrading MR BI-RADS 4 lesions in contrast-enhanced MRI of the breast to avoid unnecessary biopsy. *Clin Cancer Res* 2021. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3037
- [22] McDonald ES, Romanoff J, Rahbar H et al. Mean Apparent Diffusion Coefficient Is a Sufficient Conventional Diffusion-weighted MRI Metric to Improve Breast MRI Diagnostic Performance: Results from the ECOG-ACRIN Cancer Research Group A6702 Diffusion Imaging Trial. *Radiology* 2021; 298: 60–70
- [23] Dietzel M, Krug B, Clauser P et al. A Multicentric Comparison of Apparent Diffusion Coefficient Mapping and the Kaiser Score in the Assessment of Breast Lesions. *Invest Radiol* 2021; 56: 274–282
- [24] Baltzer A, Dietzel M, Kaiser CG et al. Combined reading of Contrast Enhanced and Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging by using a simple sum score. *Eur Radiol* 2016; 26: 884–891
- [25] Kim JY, Kim JJ, Hwangbo L et al. Diffusion-weighted Imaging of Invasive Breast Cancer: Relationship to Distant Metastasis-free Survival. *Radiology* 2019; 291: 300–307
- [26] Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and Ki 67 in different tumors: a meta-analysis. Part 1: ADC_{mean} . *Oncotarget* 2017; 8: 75434–75444
- [27] Bonacho T, Rodrigues F, Liberal J. Immunohistochemistry for diagnosis and prognosis of breast cancer: a review. *Biotech Histochem* 2020; 95: 71–91
- [28] Shen L, Zhou G, Tong T et al. ADC at 3.0 T as a noninvasive biomarker for preoperative prediction of Ki67 expression in invasive ductal carcinoma of breast. *Clin Imaging* 2018; 52: 16–22
- [29] Mori N, Mugikura S, Takasawa C et al. Peritumoral apparent diffusion coefficients for prediction of lymphovascular invasion in clinically node-negative invasive breast cancer. *Eur Radiol* 2016; 26: 331–339
- [30] Martincich L, Deantoni V, Bertotto I et al. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol* 2012; 22: 1519–1528
- [31] Kim SH, Cha ES, Kim HS et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 615–620
- [32] Surov A, Clauser P, Chang YW et al. Can diffusion-weighted imaging predict tumor grade and expression of Ki-67 in breast cancer? A multi-center analysis. *Breast Cancer Res* 2018; 20: 58
- [33] Park SH, Choi HY, Hahn SY. Correlations between apparent diffusion coefficient values of invasive ductal carcinoma and pathologic factors on diffusion-weighted MRI at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 175–182
- [34] Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Diffusion-weighted imaging of different breast cancer molecular subtypes. A systematic review and meta-analysis. *Breast Care* 2021. doi: 10.1159/000514407
- [35] Beek MA, Verheul NC, Luiten EJ et al. Two decades of axillary management in breast cancer. *Br J Surg* 2015; 102: 1658–1664
- [36] Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Diffusion-weighted imaging to predict nodal status in breast cancer. A systematic review and meta-analysis. *Breast J* 2021; 27: 495–498
- [37] Fornasa F, Nesoti MV, Bovo C et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 858–864
- [38] Rautiainen S, Könönen M, Sironen R et al. Preoperative axillary staging with 3.0-T breast MRI: clinical value of diffusion imaging and apparent diffusion coefficient. *PLoS One* 2015; 10: e0122516
- [39] Negrão EMS, Souza JA, Marques EF et al. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2019; 120: 108701
- [40] Surov A, Wienke A, Meyer HJ. Pretreatment apparent diffusion coefficient does not predict therapy response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast* 2020; 53: 59–67
- [41] Tsukada H, Tsukada J, Schradang S et al. Accuracy of multi-parametric breast MR imaging for predicting pathological complete response of operable breast cancer prior to neoadjuvant systemic therapy. *Magn Reson Imaging* 2019; 62: 242–248
- [42] Yuan L, Li JJ, Li CQ et al. Diffusion-weighted MR imaging of locally advanced breast carcinoma: the optimal time window of predicting the early response to neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Imaging* 2018; 18: 38
- [43] 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: 618–627
- [44] Tahmassebi A, Wengert CJ, Helbich TH et al. Impact of Machine Learning With Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Breast for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival Outcomes in Breast Cancer Patients. *Invest Radiol* 2019; 54: 110–117
- [45] Amornsiripanitch N, Bickelhaupt S, Shin HJ et al. Diffusion-weighted MRI for Unenhanced Breast Cancer Screening. *Radiology* 2019; 293: 504–520
- [46] 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: 11–17
- [47] 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: 139–144

- [48] 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: 689–697
- [49] Rotili A, Trimboli RM, Penco S et al. Double reading of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for breast cancer detection. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 180: 111–120
- [50] Baltzer PAT, Kapetas P, Sodano C et al. Kontrastmittelfreie Mamma-MRT: Vorteile und potenzielle Nachteile [Contrast agent-free breast MRI: Advantages and potential disadvantages]. *Radiologe* 2019; 59: 510–516
- [51] Palm T, Wenkel E, Ohlmeyer S et al. Diffusion kurtosis imaging does not improve differentiation performance of breast lesions in a short clinical protocol. *Magn Reson Imaging* 2019; 63: 205–216
- [52] Wang K, Li Z, Wu Z et al. Diagnostic Performance of Diffusion Tensor Imaging for Characterizing Breast Tumors: A Comprehensive Meta-Analysis. *Front Oncol* 2019; 9: 1229
- [53] Baxter GC, Graves MJ, Gilbert FJ et al. A Meta-analysis of the Diagnostic Performance of Diffusion MRI for Breast Lesion Characterization. *Radiology* 2019; 291: 632–641