

Meme MR Görüntülemeye Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ve MR Spektroskopinin Etkinliği

The Efficiency of Diffusion Weighted MRI and MR Spectroscopy On Breast MR Imaging

Canan Altay, Pınar Balcı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

The main purpose of breast magnetic resonance imaging (MRI) in radiologically routine is to establish an imaging protocol that will create high quality images with a short period of time. For this purpose, an imaging protocol should include a conventional breast MRI and contrast enhanced sequences. Proton MR spectroscopy (MRS) and diffusion weighted imaging (DWI) are important MR techniques for evaluation to complicated breast lesions. In this article, we will evaluate that technical properties of the MRS and DWI as additional MR imaging.

Key words: Breast, diffusion weighted MRI, MR spectroscopy

ÖZET

Radyoloji rutininde meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulamasında temel hedef hastanın kısa zamanda doğru inceleme protokolü ile görüntülenmesidir. Bu amaçla görüntüleme protokolü konvansiyonel meme manyetik rezonans (MR) sekansları ve kontrastlı çalışmayı kapsamalıdır. Proton MR spektroskopisi (MRS) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) komplike olgularda ek veriler sağlayan önemli MR teknikleridir. Bu yazıda meme MRG incelemeye ek olarak gerçekleştirilecek MRS ve DAG'nin teknik özellikleri ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Meme, difüzyon ağırlıklı MRG, MR spektroskopisi

Giriş

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğindeki hızlı gelişmeler sayesinde, elde edilen görüntülerin kontrast ve uzaysal rezolüsyonu artmış ve meme kitlelerinin görüntülenmesinde MRG'nin rolü yadsınamayacak ölçüde önem kazanmıştır. EUSOMA çalışma grubunun sunduğu son veriler doğrultusunda, özellikle yeni tanı almış invaziv lobuler karsinom olguları ve tedavi kararını etkileyebilecek olan konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile 1 cm'nin üzerindeki lezyon boyut uyumsuzluklarında lokal evreleme amaçlı meme MRG'nin kullanımı önerilmektedir (1). Ayrıca yüksek riskli olgularda tarama yöntemi ve konvansiyonel yöntemlere ilave ileri görüntüleme yöntemi olarak rutinde kullanımı artmaktadır. Hızlı teknolojik gelişmeler ile meme MRG'nin tamamlayıcı ileri tanı yöntemi olma üstünlüğünü uzun vadede koruyacağı düşünülmektedir.

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) rutin meme görüntüleme yöntemlerinde henüz yeri olmayan, ancak sundukları ek veriler sayesinde özellikle konvansiyonel yöntemlerde operasyon öncesi dönemde, tanı güçlüğü yaşanan durumlarda tanıya yardımcı olan görüntüleme yöntemleridir. Bu yazıda MRS ve DAG yöntemlerinin tekniği ve klinik uygulamaları hakkında bilgi sunulmuştur.

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

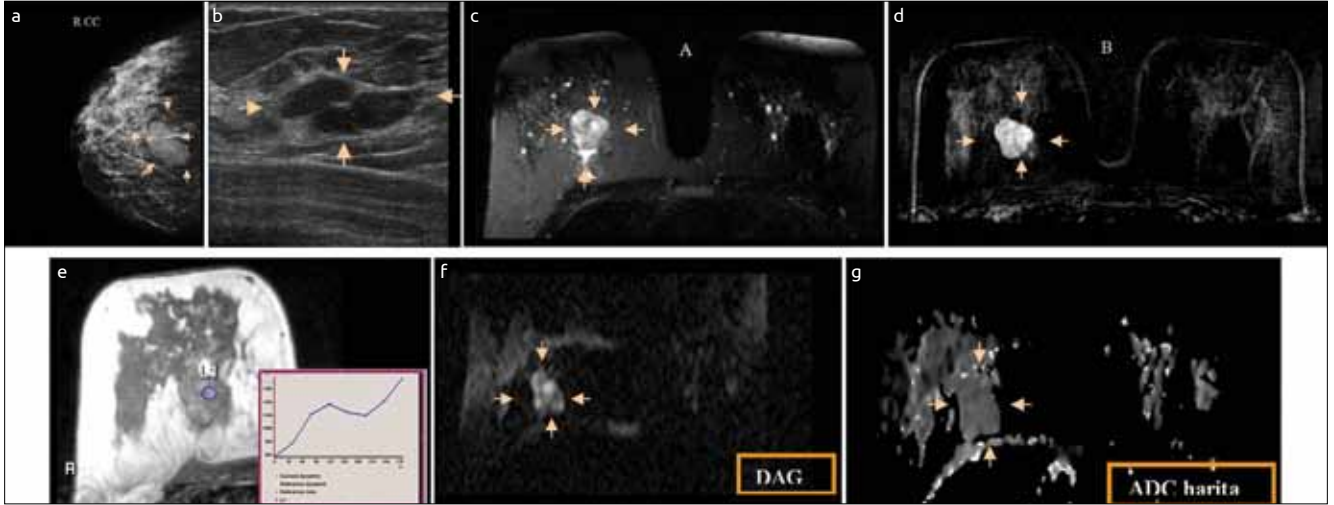
Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), meme lezyonlarının tanınmasında etkin bir tanısal yöntemdir (2). DAG, su moleküllerinin intrasellüler ve ekstrasellüler boşluktaki mikrodifüzyon hareketindeki küçük değişikliklere duyarlı bir MR sekansıdır (3). Temel olarak doku içinde su moleküllerinin mikroskobik hareketine dayanan fonksiyonel bilgiyi ortaya koyar. Meme lezyonlarının hücre yoğunluğunu değerlendirilmede olan etkinliği literatürde daha önceki çalışmalarla kanıtlanmıştır (4). Tümör içinde saptanan kısıtlanmış difüzyon DAG'de yüksek sinyal ve görünür difüzyon katsayısı (GDK) haritalarında düşük sinyal olarak izlenmektedir ve yüksek hücresel yoğunluğu temsil etmektedir (3, 4). DAG üzerinde matematiksel bir formül ile bilgisayar ortamında hesaplanan GDK dokular içinde ki difüzyonun ölçülebilir hale gelmesini sağlar. GDK esas alınarak yapılan çalışmalar ise, DAG'nin meme lezyonlarında benign-malign ayrımı yanı sıra tümör agresifitesini göstermede etkin olduğunu göstermiştir (5, 6). Son dönemde yapılan çalışmalar, saptanan meme kitlelerinin neoadjuvan kemoterapiye verdiği yanıtı değerlendirmede erken dönemde yüksek duyarlılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (7, 8).

Manyetik rezonans (MR) cihazlarında ana manyetik alan ve kullanılan gradientlerin teknolojik gelişmeler ile daha güçlü hale gelmesi sayesinde, özellikle 1,5 ve 3 T magnetlerde, DAG yüksek uzaysal rezolüsyon ve sinyal/gürültü oranı ve daha kısa inceleme süresi ile ger-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Canan Altay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel. / Phone: +90 232 412 59 01 e posta / e-mail: cananaltay@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 23.03.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 22.06.2014



Resim 1. a-g. Kırk dokuz yaşında kadın hastada dev fibroadenom; Sağ CC pozisyonunda elde olunan mamografide üst dış-ç kadran bileşkesinde kontur lobülasyonu gösteren yüksek dansiteli BI-RADS IV lezyon izlenmektedir (a). Yapılan meme US incelemede, lezyonun makrolobule konturlu ve hipoeoik olduğu saptanmıştır (b). Konvansiyonel meme MR incelemede, yağ baskılı TSE T2A görüntüde (c), post-contrast dijital çıkartmalı T1A görüntülerde (d) sağ meme dış kadranda lobüle konturlu lezyon mevcut olup normal meme dokusuna oranla belirgin parlaklaşma göstermektedir (oklar). Dinamik MR incelemede (e), bu lezyondan yapılan örneklemede; tip 1 (benign paternde) kinetik eğri gözlenmektedir (L1). DAG'de sağ memede yer alan lezyonun normal meme dokusuna oranla yüksek intensite göstermesine karşın (sarı oklar) (f), ADC haritada normal meme dokusu ile karşılaştırıldığında difüzyon farklılığı olmadığı saptanmıştır (g).

çekleştirilebilmektedir (4). DAG “b” değeri (s/mm^2) ile karakterizedir ki bu değer uygulanan difüzyon gradiyentinin gücünü gösterir. Kullanılan “b” değeri arttıkça elde edilen görüntünün difüzyon ağırlığı artar, düşük “b” değerlerinde bunun aksine görüntünün T2 ağırlığı daha belirgin hale gelir. Günlük uygulamada $400 s/mm^2$ ve bunun altındaki “b” değerlerinde dokunun mikrosirkülasyonu DAG etkileyerek mikroparfüzyona bağlı yalancı difüzyon adı verilen artefakta neden olacaktır (9, 10). Daha önce yapılmış çalışmalarda $750-1000 s/mm^2$ “b” değeri kullanılması önerilmektedir (11). Ancak yüksek “b” değeri ile gerçekleştirilen çalışmalarda, manyetik duyarlılık artefaktı nedeniyle görüntü distorsiyonu oluşabilmektedir (12, 13).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, çok hızlı görüntüleme olanağı vermesi nedeniyle birçok araştırmacı tarafından ve klinik uygulamalarda EPI (“echo-planar-imaging”) T2 sekansı tercih edilmektedir. Difüzyon kodlama gradiyentleri bipolar çiftler halinde uygulanmaktadır. İlk yapılan çalışmalarda memede DAG ile saptanabilir en küçük lezyon boyutu 1 cm iken son yapılan çalışmalarla birlikte 0,4 cm lezyonlar saptanabilir hale gelmiştir (10, 11).

Hızlı görüntüleme süresi ve kontrast madde gerektirmemesi DAG'nin en önemli avantajıdır. Bununla birlikte, temel dezavantajları hasta hareketi, manyetik duyarlılık ve kimyasal-kayma artefaktlarıdır. Birçok yayında, DAG'nin rutin meme MR incelemeye dâhil edilmesi önerilmekte, bu sayede gereksiz cerrahi uygulamalar ve biyopsilerin sayısal olarak azaltılacağı savunulmaktadır (12). Özellikle lokal ileri meme kanserli olgularda, neoadjuvan kemoterapiye gelişen yanıtı erken dönemde ortaya koymada oldukça etkin bir görüntüleme yöntemi olarak kullanımı önerilmektedir (14, 15).

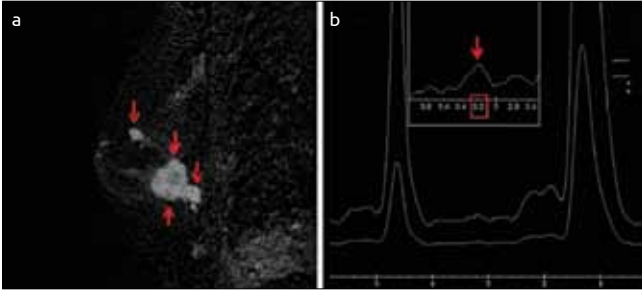
Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), dokuların mikroskobik özelliklerini ortaya koymaya yardımcı olan umut verici yeni bir difüzyon MR tekniğidir (16). Doku içinde fraksiyonel anizotropi ve rölatif anizotropi değerlerinin hesaplandığı bu yöntem, doku içinde birbirine dik düzlemlerde moleküler difüzyonu göstermektedir. Elde edilen sayısal değerlerin dokuya ait difüzyon bilgisini DAG ve GDK'ya oranla daha etkin bir şekilde gösterebildiği bildirilmiştir (16). İlk kullanım alanı santral sinir

sisteminde beyaz cevhere yönelik uygulamalarda yer bulmuştur, son dönemde tüm vücut uygulamalarına ait çalışmalar yayınlanmaktadır (17). Meme kitlelerine yönelik gerçekleştirilen çalışmalar meme kitlelerinin ayırıcı tanısına katkıda bulunabileceğini savunmaktadır (18).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin memede ilk kullanımı 1997 yılında Engländer ve arkadaşları (19) tarafından olmuştur. Meme kitlelerine yönelik kullanımı ise Sinha ve arkadaşları tarafından 2002 yılında gerçekleştirilmiştir (12). Geçen süre içerisinde, DAG'nin meme görüntüleme kullanım sıklığı artmış ve uygulama alanları yaygınlaşmıştır. Özellikle medikal tedaviye olan yanıtın ortaya konması ve pre-operatif dönemde malign ve benign ayırımında konvansiyonel meme MR incelemeye olan üstünlüğü yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (20, 21). Bizim bu konuda edindiğimiz deneyimde literatürde yer alan diğer çalışmalar ile örtüşecek şekilde, DAG'nin özellikle BIRADS-4 ya da BIRADS-5 kitlesi bulunan hastalarda, primer kitleye olan katkının yanı sıra karşı memede yer alan lezyonların radyolojik değerlendirmesine de katkı sağladığı yönündedir. Benzer şekilde primer kitlenin pre-operatif dönemde benign-malign ayırımında konvansiyonel meme görüntüleme yöntemlerine katkı sağlamaktadır (Resim 1).

MR Spektroskopisi

Manyetik Rezonans spektroskopisi doku içindeki biyokimyasal bileşenlerin rölatif konsantrasyonu hakkında non-invaziv olarak bilgi veren bir MR tekniğidir. Meme lezyonlarının in-vivo biyokimyasal değerlendirilmesinde “single-voksel” proton (hidrojen) MRS'in güvenilir bir yöntem olduğu pilot çalışmalar ile gösterilmiştir (22). Meme kanseri için güvenilir bio-ışaretleyiciler olan kolin, fosfokolin, gliserofosfokolin ve taurin MRS ile kantitatif olarak saptanabilir (23). Proton MRS ile kolin içeren metabolitler $3.2 ppm$ ($3,14-3,34 ppm$) çevresinde pik oluşturur ve total kolin içeren pik (“tCho”) olarak adlandırılır. Meme lezyonlarında kolin içeren metabolitlerin saptanması artmış hücre metabolizmayı dolayısıyla malignite varlığını işaret etmektedir (23). MRS ile yapılan çeşitli çalışmalarda kolin içeren metabolitlerin varlığı ile HER2/neu ekspresyonu ve saldırgan tümör fenotipi arası ilişki gösterilmiştir (24, 25). Ayrıca aksiller lenf nodu metastazı ve neoadjuvan kemoterapiye gelişen yanıtı değerlendirmede MRS'in yeni araştırılmıştır (26).



Resim 2. a, b. Kırk üç yaşında kadın hastada sol memede invaziv lobuler karsinom; Konvansiyonel meme MR incelemede, post-kontrast dijital çıkartmalı sagittal T1A görüntülerde (a) sol meme dış kadranda çok odaklı, lobüle konturlu kitleler mevcut olup normal meme dokusuna oranla belirgin parlaklaşma göstermektedir (oklar). Aynı hastadan elde edilen tek voksel MR spektroskopisi incelemede (b) 3,2 ppm'de oluşan kolin piki izlenmektedir (ok).

Manyetik Rezonans spektroskopisi yüksek ana manyetik alan gücüne sahip MR cihazları ile gerçekleştirilebilmektedir. Bu amaçla kullanılacak en düşük ana manyetik alan gücü 1,5 T olmalıdır. Literatürde daha önce yapılan meme kitlelerine yönelik MRS çalışmalarında, genellikle tek voksel spektroskopik görüntüleme yöntemi tercih edilmiştir (26). MRS genellikle konvansiyonel ve dinamik meme MR incelemeye ilave bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Konvansiyonel yöntemlerle görüntülenen, dinamik meme MR incelemede sınırları belirlenen kitlenin santrale yerleştirilen tek voksel aracılığı ile MRS görüntüleme gerçekleştirilmektedir. Voksel boyutu değişik çalışmalarda 4,8-8 mL arasında değişmektedir. Voksel içi manyetik alan homojenitesi sağlandıktan sonrası PRESS ("point-resolved spin-echo sequence") sekansı ile görüntüleme gerçekleştirilir. Su ve yağ baskılama amacıyla frekans selektif baskılama yapan CHESS ("chemical shift selective excitation") sekansı kullanılır. Tek voksel MRS tekniği ile ortalama ölçüm için gerekli inceleme süresi yaklaşık 15 dakikadır.

Kullanılan yöntemden bağımsız olarak MRS yüksek spesifite (88%), düşük ve değişken sensitivite (73%) değerleri ile meme kitlelerinin ayırımına katkıda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda meme lezyonlarında 3 T ve 1,5 T cihazlar arasında, kullanılan yöntemler arası tanılabilir avantaj saptanmamıştır (27). Kliniğimizde, tek voksel MRS ile gerçekleştirilen incelemeler ile edindiğimiz tecrübeye, kolin piki varlığının diğer meme MR görüntülemelere ek tanılabilir katkı sağladığı, ancak literatür ile benzer şekilde bu bulgunun sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğunu göstermektedir (Resim 2).

Manyetik Rezonans spektroskopisi ve DAG literatürde yayınlanan son kılavuzlarda deneysel görüntüleme yöntemleri olarak kabul edilmektedir (28). Yakın gelecekte planlanan standardize, prospektif, çok merkezli çalışmalar ile meme lezyonlarının ayırıcı tanısına yönelik ileri görüntüleme yöntemlerinin rutin görüntüleme planlarına kılavuzlar kapsamında dâhil olacağı öngörülmektedir (27).

Ethics Committee Approval: N/A.

Informed Consent: N/A.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: All authors contributed equally during the preparation of this manuscript.

Acknowledgements: The authors are grateful to Dr. Işıl Başara for her support to figures of MR spectroscopy.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Kurul Onayı: N/A.

Hasta Onamı: N/A.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Tüm yazarlar eşit katkıda bulunmuştur.

Teşekkür: Yazarlar, MR spektroskopisi görüntü katkısından ötürü Dr. Işıl Başara'ya teşekkür ederler.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marrotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46:1296-1316. (PMID: 20304629) [CrossRef]
- Ei Khoulou RH, Jacobs MA, Mezban SD, Huang P, Kamel IR, Macura KJ, Bluemke DA. Diffusion-weighted imaging improves the diagnostic accuracy of conventional 3.0-T breast MR imaging. *Radiology* 2010; 256:64-73. (PMID: 20574085) [CrossRef]
- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161:401-407. (PMID: 3763909) [CrossRef]
- Tan SLL, Rahmat K, Rozalli FI, Mohd-Shah MN, Aziz YF, Yip CH, Vijayanathan A, Ng KH. Differentiation between benign and malignant breast lesions using quantitative diffusion-weighted sequence on 3 T MRI. *Clin Radiol* 2014; 69:63-71. (PMID: 24156797) [CrossRef]
- Kuhl CK. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14:305-328. (PMID: 17098173) [CrossRef]
- Chen X, Li WL, Zhang YL, Wu Q, Guo YM, Bai ZL. Meta-analysis of quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesions. *BMC Cancer* 2010; 10:693. (PMID: 21189150) [CrossRef]
- Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, Kataoka M, Takashima S, Mochizuki T, Ikura H, Imai Y. Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiat Med* 2008; 26:222-226. (PMID: 18509722) [CrossRef]
- Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA, Han W, Noh DY. Diffusion-weighted MR Imaging: Pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology* 2010; 257:56-63. (PMID: 20851939) [CrossRef]
- Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol* 2003; 45:169-184. (PMID: 12595101) [CrossRef]
- Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusion-weighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumor: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26:1042-1046. (PMID: 12488758) [CrossRef]
- Park MJ, Cha ES, Kang BJ, Ihn YK, Baik JH. The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean J Radiol* 2007; 8:390-396. (PMID: 17923781) [CrossRef]
- Sinha S, Lucas-Quesada FA, Sinha U, DeBruhl N, Bassett LW. - In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15:693-704. (PMID: 12112520) [CrossRef]

13. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, Kan S, Hata H, Kuranami M, Watanabe M, Hayakawa K. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29:644-649. (PMID: 16163035) [\[CrossRef\]](#)
14. Richard R, Thomassin I, Chapellier M, Scemama A, de Cremoux P, Varna M, Giacchetti S, Espié M, de Kerviler E, de Bazelaire C. Diffusion-weighted MRI in pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2013; 23:2420-2431. (PMID: 23652844) [\[CrossRef\]](#)
15. Li X, Cheng L, Liu M, Zhang YJ, Wang JD, Zhang AL, Song X, Li J, Zheng YQ, Liu L. DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Med Oncol* 2012; 29:425-431. (PMID: 21286861) [\[CrossRef\]](#)
16. Wang Y, Zhang XP, Li YL, Li XT, Hu Y, Cui Y, Sun YS, Zhang XY. Optimization of the Parameters for Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Data Acquisition for Breast Fiber Tractography at 1.5 T. *Clin Breast Cancer* 2014; 14:61-67. (PMID: 24183417) [\[CrossRef\]](#)
17. Tournier JD, Calamante F, King MD, Gadian DG, Connelly A. Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: an assessment using simulations. *Magn Reson Med* 2002; 47:701-708. (PMID: 11948731) [\[CrossRef\]](#)
18. Baltzer PA, Schafer A, Dietzel M, Grassel D, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the breast: a pilot study. *Eur Radiol* 2011; 21:1-10. (PMID: 20668860) [\[CrossRef\]](#)
19. Englander SA, Ulug AM, Brem R, Glickson JD, van Zijl PC. Diffusion imaging of human breast. *NMR Biomed* 1997; 10:348-352. (PMID: 9471126) [\[CrossRef\]](#)
20. Wu LM, Hu JN, Gu HY, Hua J, Chen J, Xu JR. Can diffusion-weighted MR imaging and contrast-enhanced MR imaging precisely evaluate and predict pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135:17-28. (PMID: 22476850) [\[CrossRef\]](#)
21. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, da Fonseca LMB, Gasparetto EL. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: Comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:1030-1035. (PMID: 19770326) [\[CrossRef\]](#)
22. Gribbestad IS, Singstad TE, Nilsen G, Fijosne HE, Engan T, Haugen OA, Rinck PA. In vivo 1H MRS of normal breast and breast tumors using a dedicated double breast coil. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8:1191-1197. (PMID: 9848727) [\[CrossRef\]](#)
23. Jacobs MA, Barker PB, Argani P, Quwerkerk R, Bhujwala ZM, Bluemke DA. Combined dynamic contrast enhanced breast MR and proton spectroscopic imaging: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:23-28. (PMID: 15611934) [\[CrossRef\]](#)
24. Katz-Brull R, Lavin PT, Lenkinski RE. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterising breast lesions. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1197-1203. (PMID: 12189222) [\[CrossRef\]](#)
25. Suppiah S, Rahmat K, Mohd-Shah MN, Azlan CA, Tan LK, Aziz YF, Vijayanathan A, Wui AL, Yip CH. Improved diagnostic accuracy in differentiating malignant and benign lesions using single-voxel proton MRS of the breast at 3 T MRI. *Clinical Radiol* 2013; 68:502-510. (PMID: 23706826) [\[CrossRef\]](#)
26. Bolan PJ, Nelson MT, Yee D, Garwood M. Imaging in breast cancer: Magnetic resonance spectroscopy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 7:149-152. (PMID: 15987466) [\[CrossRef\]](#)
27. Baltzer PA, Dietzel M. Breast Lesions: Diagnosis by using proton MR spectroscopy at 1.5 and 3.0 T- systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013; 267:735-746. (PMID: 23468577) [\[CrossRef\]](#)
28. Matro JM, Goldstein LJ. How do I follow patients with early breast cancer after completing adjuvant therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15:63-78. (PMID: 24346688) [\[CrossRef\]](#)