

Title	乳腺腫瘍におけるMulti-section Magnetic Susceptibility Perfusion Echo-Planar Imaging
Author(s)	戸崎, 光宏; 福田, 安; 福田, 国彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(5), p. 214-220
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14799
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

乳腺腫瘍におけるMulti-section Magnetic Susceptibility Perfusion Echo-Planar Imaging

戸崎 光宏 福田 安 福田 国彦

東京慈恵会医科大学放射線医学講座

Multi-section Magnetic Susceptibility Perfusion Echo-Planar Imaging of the Breast

Mitsuhiro Tozaki, Yasushi Fukuda,
and Kunihiko Fukuda

Purpose: To examine the diagnostic value of multi-section magnetic susceptibility perfusion echo-planar imaging (perfusion EPI) in patients with breast tumors prior to T1-weighted dynamic MRI.

Materials and Methods: MR imaging was performed in 75 patients with pathologically proved breast tumors using a 1.5 Tesla MR unit (MAGNETOM Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Perfusion EPI was carried out before, during, and after the bolus injection of 0.1 mmol Gd-DTPA/kg. Two patients had two carcinomas in the same breast, one patient had both a benign and a malignant lesion in the same breast, and two patients had lesions in both breasts. Histopathological diagnosis was non-invasive ductal carcinoma in 9, invasive carcinoma in 49, and benign lesion in 22. The first-pass signal intensity loss of the lesions was calculated by perfusion EPI.

Results: Fifty-one of 58 carcinomas but only 4 of 22 benign lesions had a signal intensity loss of 20% or more during the first pass, for a sensitivity of 88% and specificity of 82%. **Conclusion:** Perfusion EPI can be used as a useful diagnostic tool for differentiation between benign and malignant lesions. It is also thought to be a promising method for diagnosing multifocal breast lesions.

Research Code No.: 521.9

Key words: Breast cancer, Magnetic resonance imaging, Echo-planar-imaging, perfusion study

Received Oct. 21, 2002, revision accepted Mar. 10, 2003

Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine

別刷請求先
〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8
東京慈恵会医科大学 放射線科
戸崎 光宏

はじめに

乳腺疾患の画像診断は、存在診断、質的診断、および乳癌の広がり診断に大別される。乳腺腫瘍の質的診断は、一般にマンモグラフィと超音波検査にて行われるが、コントラスト分解能に優れるMRIの有用性が数多く報告されている¹⁾⁻⁶⁾。しかし、T1強調像で行うダイナミックMRI(T1W-dynamic MRI)を用いたsensitivityは83~96%と高い¹⁾⁻³⁾、specificityの報告は37~89%とさまざまである³⁾⁻⁶⁾。近年では、T2*短縮効果を利用したperfusion studyにおいてspecificityの向上が報告されており^{7), 8)}、良悪性の血管新生の差が反映されているためと考えられている。しかし、この手法はT1W-dynamic MRIで濃染域を同定し、その直後にperfusion studyを行うもので、造影剤の倍量投与が必要であり時間もかかる。また、Delilleら⁹⁾は、造影剤を一度注入すると真のT2*効果は得られないことを指摘している。

一方、優れた時間分解能と強力な磁化率効果をもつecho-planar imaging(以下EPI)を利用することで、造影T1強調像の前に複数のスライスを同時撮像する方法が報告されており^{9), 10)}、その有用性が期待されている。今回われわれは、multi-section magnetic susceptibility perfusion EPI(以下perfusion EPI)をT1W-dynamic MRIに先行させて行い、乳腺腫瘍の質的診断における有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

当院において、2000年12月から2002年6月の間にperfusion EPIが施行され、組織診断がなされた乳腺疾患は83例である。その中から、術前化学療法が施行された8例を除外した75例を対象とした。

内訳は、乳癌56例、良性19例である。乳癌症例は年齢30~79歳(平均51歳)、良性症例は年齢26~69歳(平均41歳)であり、全例女性である。乳癌3例は同側に複数病変を認め、また乳癌1例と良性1例は対側に病変を認め、計80病変(乳癌58病変、良性22病変)を検討した。

乳癌58病変は、非浸潤性乳管癌9例、浸潤性乳管癌44例

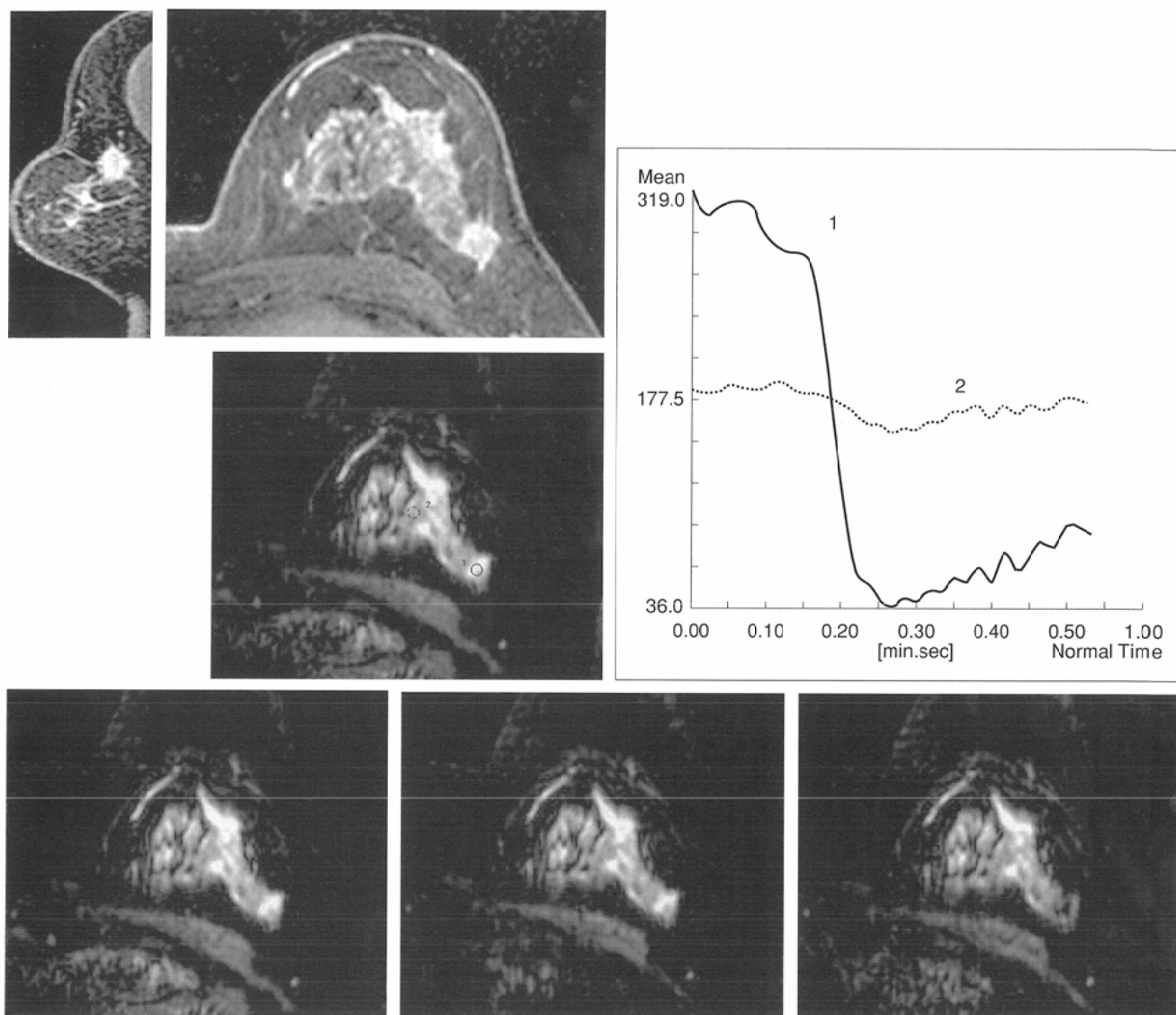


Fig. 1 A 46-year-old woman with breast cancer.

A : Following perfusion EPI, dynamic 3D-VIBE was performed 70 seconds (left) and 5 minutes (right) after intravenous injection of contrast material. Sagittal multiplanar reformation image (left) and axial image (right) show an irregular enhanced mass.

B : Time-intensity curve of the perfusion study. Dynamic contrast-enhanced T1-weighted image (A) is used to guide identification of the lesion. Note the rapid signal intensity loss of the lesion (1), compared with normal breast tissue (2).

C : Perfusion EPI. Images were obtained before and 15, 30 seconds after bolus injection of contrast material. Note the marked perfusion effect of the lesion after 30 sec.

A-1	A-2	
	B-1	B-2
C-1	C-2	C-3

(乳頭腺管癌12例, 充実腺管癌 6 例, 硬癌26例), 粘液癌 1 例, 髓様癌 1 例, 浸潤性小葉癌 3 例であり, 腫瘍径は 5~80mm (平均27.6mm) である。良性22病変は, 線維腺腫12例, 葉状腫瘍 1 例, 乳頭部腺腫 1 例, 乳管内乳頭腫症 1 例, 乳腺炎 1 例, 乳腺症 6 例であり, 腫瘍径は 8~80mm (平均23.6mm) である。

2. 検査方法

使用装置はMAGNETOM Symphony (Siemens社製, Erlangen, Germany, 1.5T装置)を用いた。撮像方法は, 患側全乳房を撮像範囲として脂肪抑制併用 3D-VIBE (three-dimensional volumetric interpolated breath-hold examination),

perfusion EPI, 脂肪抑制併用dynamic 3D-VIBEを施行した。また, 両側に病変が疑われる症例では両側全乳房を撮像した。

3D-VIBEの撮像条件は, TR/TE=3.7/1.7 msec, フリップ角12°, バンド幅490Hz/pixel, FOV 270×216mm (phase 81.3%), マトリックス 256×191, スラブ厚48~60 mm, スライス厚0.8~1.5mmとして, 約35秒間で撮像を行った。perfusion EPIは, single shot EPIを用いecho space 1.1msec, TE 61msec, フリップ角70°, バンド幅1028Hz/pixel, FOV 245mm, マトリックス128×128, スライス厚5mmで患側乳房全体をカバーできるように設定した。ギャップは乳房の

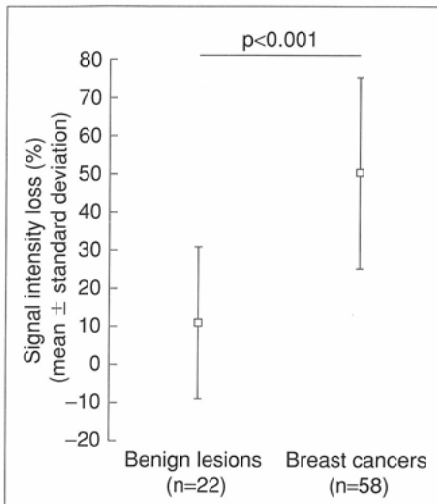


Fig. 2 Comparison of signal intensity loss between benign and malignant lesions. The degree of signal intensity loss is higher in breast cancers than in benign lesions ($p < 0.001$).

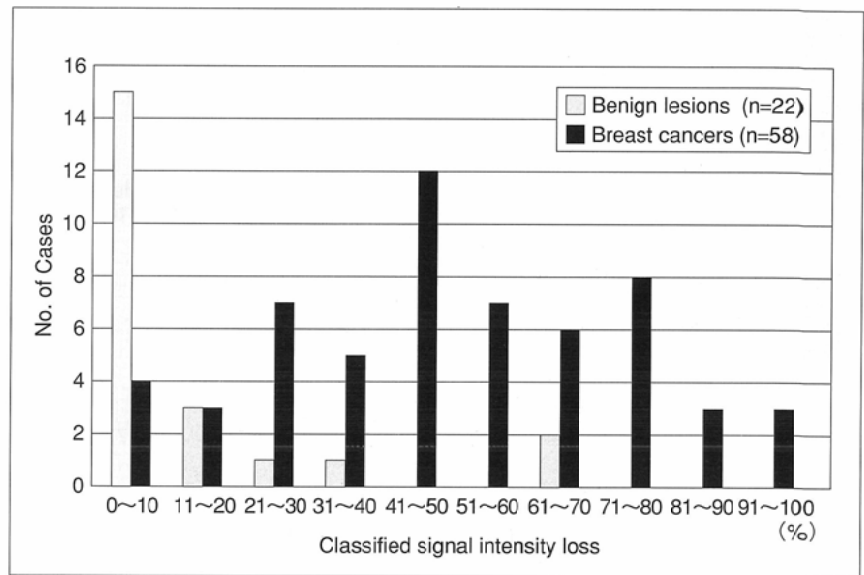


Fig. 3 Histogram of peak signal intensity losses in perfusion EPI.

Table 1 Histologic findings of breast cancers with a signal intensity loss of 20% or less

	age	size (mm)	SI loss (%)
Noninvasive ductal carcinoma	47	80	14.3
Invasive ductal carcinoma: scirrhous carcinoma	51	14	4
Invasive ductal carcinoma: scirrhous carcinoma	52	18	10.5
Invasive lobular carcinoma	63	12	2.7
Invasive lobular carcinoma	47	15	0
Invasive lobular carcinoma	47	30	0
Mucinous carcinoma	41	11	12

大きさに合わせて、0~30%(1.5mm)と適宜変更した。perfusion EPIは、造影剤注入直前から撮像を開始し、約2秒間隔で60秒連続撮像を施行した。造影剤Gd-DTPA 0.1mmol/kgを3ml/secにて自動注入し、終了直後に生理食塩水20mlを注入した。乳癌の信号減衰は注入30秒以内に急速に観察されるので、この間の呼吸移動によるアーチファクトを抑えるため、造影剤注入終了直後から約30秒間の息止めを行った。Dynamic 3D-VIBEの撮像タイミングは、70秒後および5分後から撮像を開始した。

3. 検討方法

1) 信号強度減衰率による良悪性の鑑別

perfusion EPIで得られる連続的ダイナミック画像で、腫瘍と正常乳腺組織にそれぞれ関心領域(region of interest; 以下ROI)を設定して、信号強度の変化を測定した。信号強度減衰率=(造影前信号強度-造影後信号強度)/造影前信号強度×100(%)と定義し、造影開始より30秒以内における信号強度減衰率の最高値を算出した。perfusion EPIの画像はS/N比が低く、また病変以外の乳腺組織も高信号となることが多

い。さらに、病変が小さくROIの設定が困難な場合もあるため、dynamic 3D-VIBEの画像を参考にして濃染域に一致する部位にROIの設定を行った(Fig. 1)。

2) 乳癌の組織型と信号強度減衰率

乳癌の信号強度減衰率と組織型との相関の有無を検討した。

結 果

1) 信号強度減衰率による良悪性の鑑別

良性病変および乳癌の信号強度減衰率(%)は、それぞれ 11 ± 20 、 50 ± 25 (平均値±標準偏差)であった。Wilcoxon's rank sum testで統計学的有意差が認められた($p < 0.001$)(Fig. 2)。信号強度減衰率20%を良悪性のカットオフ値とすると、sensitivityは88%、specificityは82%であった(Fig. 3)。

False negative 7例は非浸潤性乳管癌1例、浸潤性乳管癌2例、粘液癌1例、浸潤性小葉癌3例であった(Table 1)。

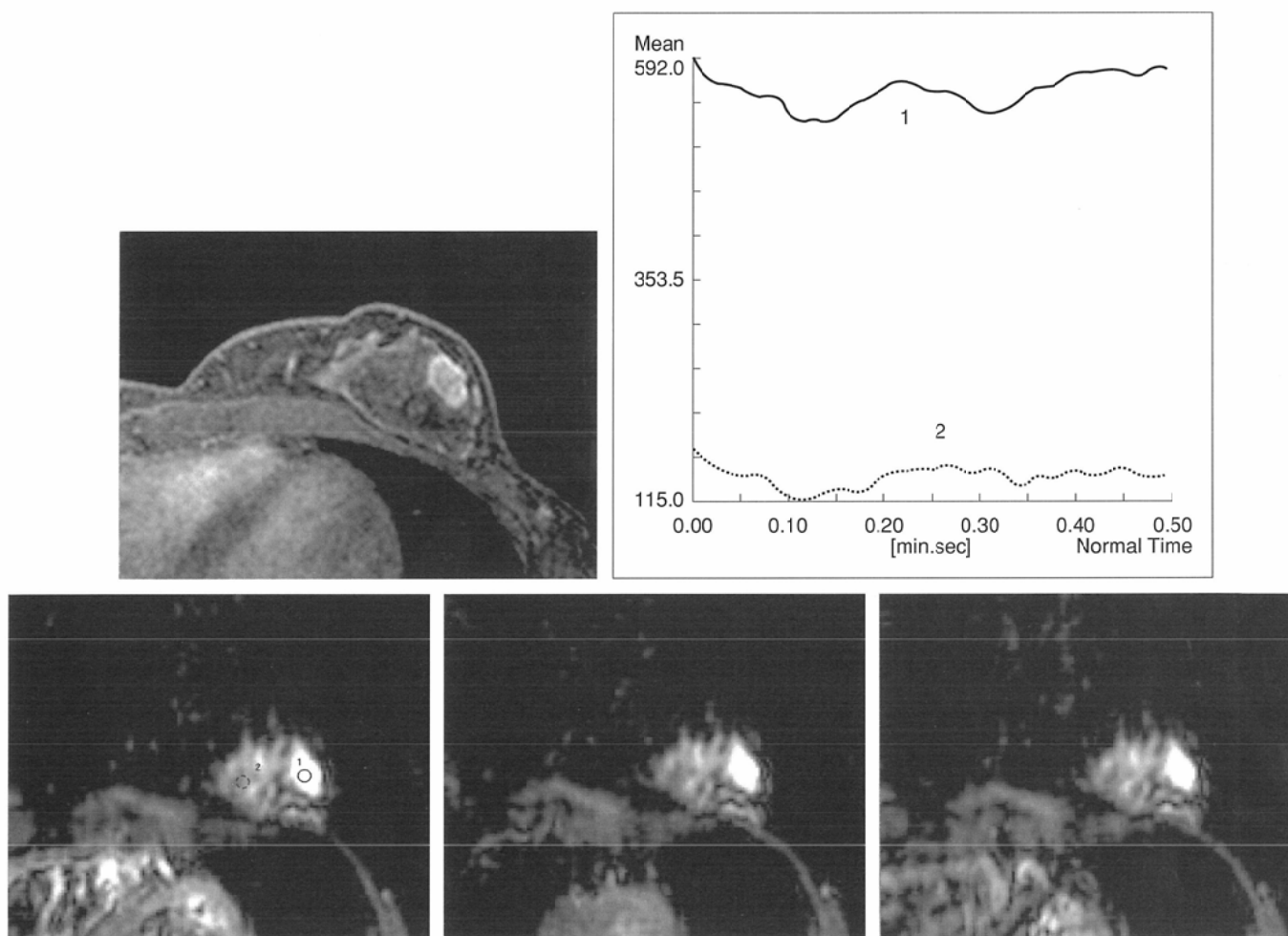


Fig. 4 A 41-year-old woman with breast cancer (mucinous carcinoma).

A : Following perfusion EPI, dynamic 3D-VIBE obtained 5 minutes after intravenous injection of contrast material demonstrates marginal enhancing mass.

B : Time intensity curve of the perfusion study. Maximum signal intensity decrease of the lesion (1) is only 12%.

C : Perfusion EPI. Images are obtained before and 10, 30 seconds after bolus injection of contrast material. There is no significant perfusion effect of the lesion.

	A	B
C-1	C-2	C-3

非浸潤性乳管癌の広がり80mmと広範で、9例の非浸潤性乳管癌の中で最大であったが、最も乳管の密度が粗であり、かつ萎縮乳腺組織を背景としていた。浸潤性乳管癌の2例はいずれも硬癌であった。大きさ、腫瘍内線維化の程度、内部壊死の有無、腫瘍細胞の異型度など、他の硬癌との間に有意所見は認めなかった。粘液癌の症例は、他の組織型の混在がほとんどない純粋な粘液癌であった(Fig. 4)。小葉癌は同側多発症例で、2症例3病変であった。組織学的には典型的な一列縦隊の浸潤パターンを呈していた。

False positive 4例は線維腺腫、葉状腫瘍、乳頭部腺腫、乳腺炎の4例であった(Table 2)。線維腺腫の症例は26歳で、大きさは25mmであった。他の11例の線維腺腫は平均年齢45歳、大きさは平均14mmであり、最小年齢かつ最大の病変であった。腫瘍周囲には増殖性の強い乳腺症があり、その中には異型乳管過形成がみられた。葉状腫瘍は、31歳で大きさが80mmと良性病変の中で最大の症例であっ

た。明らかな異型細胞や悪性所見は認めなかった。乳腺炎の症例は、信号強度減衰率が68.4%と著明な減衰を呈したが、臨床症状から乳腺炎は診断可能であり、3カ月の経過で病変の消失が確認された。

2) 乳癌の組織型と信号強度減衰率

乳癌の組織型別の信号強度減衰率をFig. 5に示す。非浸潤性乳管癌、乳頭腺管癌、充実腺管癌および硬癌の信号強度減衰率(%)は、それぞれ 56 ± 27 、 55 ± 19 、 66 ± 23 、 49 ± 21 (平均値 \pm 標準偏差)であった。浸潤性乳管癌のなかでは充実腺管癌の信号強度減衰率が最も高く、続いて乳頭腺管癌、硬癌の順であった。非浸潤性乳管癌は乳頭腺管癌とほぼ同様の信号強度減衰率であった。しかし、組織型による統計学的有意差は認めなかった。

浸潤性乳管癌を硬癌とそれ以外に分けた結果をFig. 6に示す。信号強度減衰率20%以下を示すものは硬癌にのみ認

Table 2 Histologic findings of benign lesions with a signal intensity loss of 20% or more

	age	size (mm)	SI loss (%)
Fibroadenoma	26	25	61.7
Phyllodes tumor	31	80	38.3
Adenoma of the nipple	29	11	26.7
Mastitis	34	50	68.4

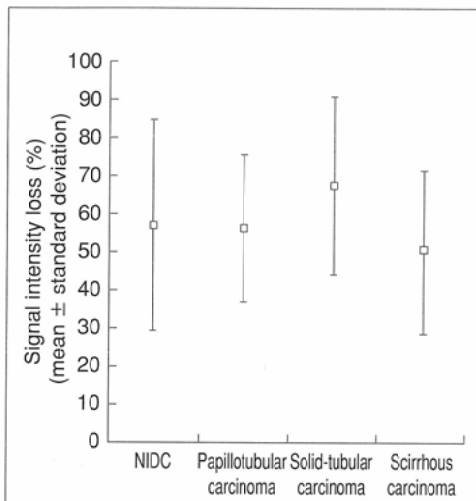


Fig. 5 Signal intensity loss for breast cancers. No statistically significant difference was found between histological characteristics.

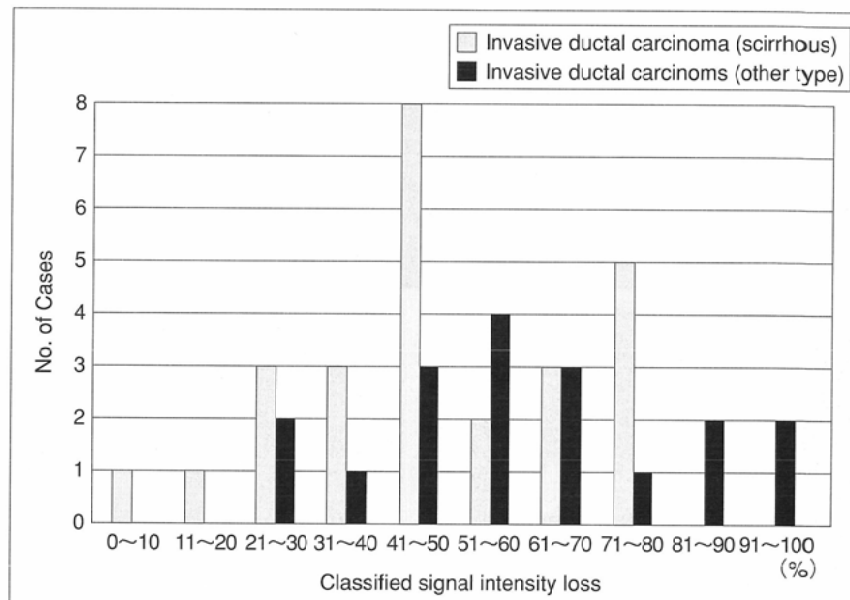


Fig. 6 Histogram of peak signal intensity losses in perfusion EPI.

められ、80%を超える硬癌は認めなかった。

考 察

乳癌と線維腺腫の腫瘍血管密度は、組織学的にもオーバーラップしていることが報告されている¹¹⁾。良悪性の鑑別において、T1W-dynamic MRIのspecificityが低い理由と関連があると考えられている。しかし、悪性腫瘍の新生血管は構造的、機能的に特異であり、ねじれ、拡張、動静脈シャント、未熟な基底膜、周皮細胞の欠如、血管透過性の著明な亢進などの特徴をもつ。T2*短縮効果を利用したperfusion studyではspecificityの向上が得られており、乳癌と良性腫瘍のangiogenesisの差や乳癌の新生血管の高い透過性を反映していると考えられている。最初の報告では症例数も少なくsensitivityも100%であったが⁷⁾、Kvistadらは72例の乳癌でのsensitivityは79%、specificityは93%と報告している⁸⁾。sensitivityはむしろT1W-dynamic MRIのほうが高く、現在の乳腺MRIにおけるperfusion studyの位置づけは明確にされていない。

また、グラディエントエコーを用いた報告^{7), 8)}がほとんどであり、時間分解能の制限からシングルスライスの撮像

となるために、T1W-dynamic MRIの画像を参考にする必要がある。すなわちT1W-dynamic MRIの後にperfusion studyを行うことで、検査時間の延長および造影剤(Gd-DTPA 0.1mmol/kg)の倍量投与が必要であり、実際の臨床の場で普及しづらい理由と考えられる。またDelilleらは、造影剤を一度注入すると真のT2*効果は得られないことを指摘しており⁹⁾、さらにDannertらはこの手法でのsensitivityが54% (7/13)と低いことを報告している¹²⁾。これに対し優れた時間分解能と強力な磁化率効果をもつEPIを利用することで、複数のスライスを同時撮像する方法が報告されている^{9), 10)}。この方法では、乳腺全体をカバーし、かつ造影T1強調像の前に撮像可能である。われわれは時間および空間分解能に優れた3D-VIBEを使用し、T1W-dynamic MRIでの撮像タイミングを遅らせることなくperfusion EPIを施行している¹³⁾。

Orelらは、時間分解能と空間分解能の両者の向上が、最も優れた乳腺MRIプロトコールにつながることを指摘している¹⁴⁾。そして、T1W-dynamic MRIの時間分解能の向上は、perfusion EPIをルーチン検査として組み込むことを可能にするので、その有用性を慎重に検討する必要がある。

Kvistadらは、信号強度減衰率20%を良悪性のカットオフ値とし、15例(21%)のfalse negative症例を報告している⁸⁾。急

速な信号強度減衰を示さない乳癌は、非浸潤性乳管癌2例、浸潤性乳管癌8例、粘液癌2例、管状癌2例、浸潤性小葉癌1例であった。今回の結果では、false negative症例は7例(12%)であり、非浸潤性乳管癌1例、浸潤性乳管癌2例、粘液癌1例、浸潤性小葉癌3例であった。

sensitivityの向上には、EPIによる強力な磁化率効果に関与していると考えられる。非浸潤性乳管癌では、1例のみが14.3%の信号強度減衰率であった。本症例は、広範な広がりを示し、萎縮乳腺組織を背景とした散在性の乳管内癌であることが特徴的であった。非浸潤性乳管癌では、血管増生の他に乳管の集簇の程度が信号強度減衰率に影響すると考えられた。粘液癌は1例のみであったが、他の組織型の混在がほとんどない純粋な粘液癌であり、低い信号強度減衰率を示した理由と考えられた。小葉癌は3病変認められたが、いずれも信号強度減衰率は低かった。粘液癌や小葉癌では、T1W-dynamic MRIで強い増強効果を示さないことが知られており^{8), 15), 16)}、perfusion EPIでfalse negativeになりやすい組織型と考えられた。

浸潤性乳管癌の亜型別にみた信号強度減衰率では、硬癌が比較的低い傾向にあった。信号強度減衰率20%以下を示すものは硬癌のみで、80%を超える硬癌は認めなかった。われわれは、超音波ドプラ法におけるドプラスペクトルが乳癌の腫瘍内線維化の程度と相関を示すことを報告した¹⁷⁾。さらに、免疫組織学的手法を用いた腫瘍血管密度測定において、高度な血管増生を示す乳癌でも非常に強い線維化を示す硬癌では、ドプラ法で得られる血流情報に血管増生の差が反映されないことを報告した¹⁸⁾。血管増生と組織型との相関は報告されていないが、画像から得られる血流情報には血管新生の程度以外に、腫瘍内線維化の多寡などの腫瘍内組織構築が反映されていると考えられる。今回、信号強度減衰率と組織型との間に統計学的有意差は認められなかったが、perfusion EPIのfalse negativeを検討していくうえで、血管増生以外の要因を考慮する必要がある。

false positive症例に関して、Kvistadらは線維腺腫3例と乳頭腫1例の計4例(7%)を報告している⁸⁾。今回の結果では、線維腺腫、葉状腫瘍、乳頭部腺腫、乳腺炎の4例(18%)であった。線維腺腫の症例は26歳で、大きさは25mmであった。閉経前の線維腺腫はfalse positiveになることが多い⁸⁾ことを認識する必要がある。葉状腫瘍は1例のみであったが、31歳で大きさが80mmと大きいことが高い信号強度減衰率と関連していると考えられた。乳頭部腺腫と乳腺炎は1例ずつで、ともに若年例であった。これまでの報告^{8), 10)}と同様に、perfusion EPIでfalse positiveになりやすい病変と考えられた。

多発病変は5例に認められた。3例は同側乳房内で、2例は両側乳房内病変であった。同側乳房内症例は、浸潤性乳管癌が2病変、浸潤性小葉癌が2病変、そして粘液癌と線維腺腫の症例であった。両側乳房内症例は、浸潤性乳管癌と線維腺腫、そして両側の線維腺腫の症例であった。多発

病変におけるperfusion EPIの報告はみられないが、複数のスライスを同時撮像することが可能なことから、今後その有用性が期待される。一方、スライス厚は5mmと制限があり、5mm以下の病変の診断能は低いと予想される。

今回の結果ではspecificityは82%であり、本来perfusion studyに期待される高いspecificityは得られなかった。強力な磁化率効果をもつEPIが腫瘍血管からの透過性に鋭敏であるため、sensitivityの向上とともにspecificityが低下した可能性もある。また当院では、質的診断を目的としてMRIを施行する症例は、超音波ドプラ法で腫瘍内血流が確認されている症例が多い。すなわち、腫瘍内血流を認めない良性病変はMRI検査の対象になりづらいことが、specificityの低下に関係していると考えられる。このため本検討では良性病変が22例と限られており、今後症例数を増やして良悪性の鑑別におけるperfusion EPIの有用性と限界を明確にする必要がある。

また、ROIの設定時に腫瘍を栄養する小動脈を含めてしまう可能性があり、増生血管からの真のperfusionを反映していない場合がある。したがって、perfusion studyの信号強度減衰率は再現性が低いことを常に念頭に置かねばならない。さらに、造影剤の量や注入速度に敏感な検査であることから、他施設のデータを比較する際にもこれらの点に注意を要する。このようなperfusion studyの欠点をよく理解したうえで、高速・高分解能T1W-dynamic MRIとの組み合わせの有用性、乳腺腫瘍の質的診断基準におけるperfusion EPIの位置づけを、今後慎重に検討する必要があると考える。

結 語

multi-section magnetic susceptibility perfusion EPIにおける信号強度減衰率は、良悪性の鑑別に有用と考えられた($p < 0.001$)。信号強度減衰率20%を良悪性のカットオフ値とすると、sensitivityは88%(51/58)、specificityは82%(18/22)であった。

粘液癌と小葉癌は、false negativeになりやすい組織型と考えられた。一方、閉経前の線維腺腫や葉状腫瘍は、false-positiveになる可能性が示唆された。

信号強度減衰率と乳癌の組織型との間に統計学的有意差は認められなかった。

多発病変における質的診断の有用性が示唆された。

高速・高分解能 dynamic MRIとの組み合わせの有用性と乳腺腫瘍の質的診断基準におけるperfusion EPIの位置づけを今後検討する必要がある。

稿を終えるにあたり、病理組織学的な御指導と御校閲を賜りました病院病理部河上牧夫教授、鈴木正章助教授に深謝致します。

文 献

- 1) Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, et al: Nonpalpable breast tumors: diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 191: 625-631, 1994
- 2) Boetes C, Strijk SP, Holland R, et al: False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 7: 1231-1234, 1997
- 3) Fobben ES, Rubin CZ, Kalisher L, et al: Breast MR imaging with commercially available techniques: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 196: 143-152, 1995
- 4) Gilles R, Meunier M, Lucidarme O, et al: Clustered breast microcalcifications: evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. *J Comput Assist Tomogr* 20: 9-14, 1996
- 5) Muller-Schimpfle M, Stoll P, Stern W, et al: Do mammography, sonography, and MR mammography have a diagnostic benefit compared with mammography and sonography? *AJR Am J Roentgenol* 168: 1323-1329, 1997
- 6) Fischer U, Kopka L, Brinck U, et al: Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 7: 1002-1005, 1997
- 7) Kuhl CK, Bieling H, Gieseke J, et al: T2*-susceptibility-contrast, first-pass perfusion MR imaging. *Radiology* 202: 87-95, 1997
- 8) 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* 216: 545-553, 2000
- 9) Delille JP, Slanetz PJ, Yeh ED, et al: Breast cancer: regional blood flow and blood volume measured with magnetic susceptibility-based MR imaging-initial results. *Radiology* 223: 558-565, 2002
- 10) 吉野綾子：乳腺腫瘍の鑑別におけるEcho-planar imagingを用いたdynamic susceptibility contrast MRIの有用性について。日医放会誌 58：441-446, 1998
- 11) Weind KL, Maier CF, Rutt BK, et al: Invasive carcinomas and fibroadenomas of the breast: comparison of microvessel distributions-implications for imaging modalities. *Radiology* 208: 477-483, 1998
- 12) Dannert S, Kruck W, Schick F, et al: MR tomographic characterization of suspicious breast lesions with dynamic susceptibility-weighted T2* sequences. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 173: 38-43, 2001
- 13) 戸崎光宏, 福田 安, 福田国彦, 他：3D-VIBEを用いたダイナミックMRIによる乳癌の広がり診断。日磁医誌 22：140-146, 2002
- 14) Orel SG, Schnall MD: MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 220: 13-30, 2001
- 15) Kawashima M, Tamaki Y, Nonaka T, et al: MR imaging of mucinous carcinoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 179: 179-183, 2002
- 16) Qayyum A, Birdwell RL, Daniel BL, et al: MR imaging features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 178: 1227-1232, 2002
- 17) 戸崎光宏, 林 伸治, 宮本幸夫, 他：乳腺腫瘍の超音波ドブラ診断-特にパワードブラ法と病理組織学的検討-. 日医放会誌 59：860-866, 1999
- 18) Tozaki M, Toi M, Miyamoto Y, et al: Power Doppler sonography of breast masses: correlation of Doppler spectral parameters with tumor angiogenesis and histologic growth pattern. *J Ultrasound Med* 19: 593-600, 2000