

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2023.04.021

引用格式: 罗雨晴, 余成新, 陈科威, 等. MRI背景实质强化在乳腺癌中的研究进展[J]. 巴楚医学, 2023, 6(4): 117-121.

MRI背景实质强化在乳腺癌中的研究进展

罗雨晴 余成新 陈科威 潘君龙 徐亚卡

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]放射科, 湖北宜昌 443003)

摘要: 乳腺癌是女性恶性肿瘤之一, 由于其高度异质性, 乳腺癌越来越需要有针对性和个体化方法来进行诊断和治疗, 其中识别影像学特征在癌症诊断和预测治疗反应中的应用日益广泛。背景实质强化(BPE)是指磁共振成像(MRI)上乳腺正常纤维腺体的强化, 其对乳腺癌的疾病诊断、疗效评估及患者预后具有重要意义。本文拟对BPE在乳腺癌中的应用及研究进展进行阐述。

关键词: 磁共振成像; 乳腺癌; 背景实质强化

中图分类号: R737.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2023)04-0117-05

Research Progress of MRI Background Parenchymal Enhancement in Breast Cancer

Luo Yuqing Yu Chengxin Chen Kewei Pan Junlong Xu Yaqia

(Department of Radiology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract Breast cancer is one of the female malignant tumors. Because of high heterogeneity, breast cancer need more targeted and individualized methods for diagnosis and treatment. The application of identifying imaging features in cancer diagnosis and prediction of treatment has been increasingly promoted. Background parenchymal enhancement (BPE) refers to the enhancement of normal fibrous glands of the breast on magnetic resonance imaging (MRI). It is of great significance in the diagnosis, evaluation of treatment outcome and prognosis of breast cancer. The purpose of this paper is to review the application and research progress of BPE in breast cancer.

Keywords magnetic resonance imaging; breast cancer; background parenchymal enhancement

据世界卫生组织报道, 2020年全球新发乳腺癌病例达226万例, 居女性恶性肿瘤发病率之首^[1]。由于早期症状不明显, 大部分患者就诊时已处于中晚期, 其治疗效果及预后不佳, 因此早发现、早诊断对于患者的预后具有重要意义。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是诊断乳腺癌及评估疗效最准确的影像学方法^[2]。MRI上正常乳腺腺体的强化被称为背景实质强化(background parenchymal enhancement, BPE), 包括间质组织和上皮组织, 其强化程度取决于血流灌注和血管的通透性^[3]。BPE

在乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)中分为四个类别, 分别为无(强化的纤维腺体组织体积<25%)、轻度(强化的纤维腺体组织体积25%~50%)、中度(强化的纤维腺体组织体积50%~75%)、显著(强化的纤维腺体组织体积>75%)。由于BPE会影响MRI对病灶的检出, 因此BI-RADS提出乳腺动态增强磁共振(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)报告中需要描述BPE^[4]。近年来诸多研究探讨了BPE与乳腺癌的患病风险、治疗

基金项目: 中华国际医学交流基金会SKY影像科研基金(No: Z-2014-07-2101)

作者简介: 罗雨晴, 女, 硕士在读, 研究方向为MRI功能成像。E-mail: 837827821@qq.com

通信作者: 余成新, 男, 硕士, 主任医师, 研究方向为MRI功能成像。E-mail: ycycx@163.com

效果及预测预后的相关性,本文旨在对 BPE 在乳腺癌中的应用及研究进展进行阐述。

1 背景实质强化概述

1.1 背景实质强化在 MRI 的表现

BPE 是一个动态变化的过程,其在 MRI 上的典型特征为双侧乳腺对称性、弥漫性分布,其强化程度一般为无或轻度,血流动力学曲线表现为早期缓慢上升且持续强化。一项研究表明,BPE 在注射造影剂后 210 s 左右达到峰值,并在 320 s 后趋于平稳^[5]。因此建议在 DCE-MRI 早期阶段评估病灶,此时肿瘤明显强化,而 BPE 尚未达到峰值。BPE 分布主要受乳腺动静脉系统解剖的影响,供应腺体组织的动脉从外围进入,供应中央锥体,因此 BPE 通常始于腺体周围,逐渐流入中央,乳晕后方区域最后强化,呈“画框征”^[6]。

BPE 的非典型表现包括双侧不对称分布、局灶性或区域性分布,强化程度为中等或显著。当 BPE 呈现非典型表现时难以与病灶鉴别,造成诊断结果的假阳性^[7]。程流泉^[8]建议患者择期随访或补充 X 线摄影排除可疑钙化灶;当诊断医师观察到 BPE 血流动力学曲线表现为平台型或流出型时,应考虑非肿块强化的病变,包括硬化性腺病等良性病变。

1.2 背景实质强化的影响因素

BPE 在个体中具有差异,且在其动态变化的过程中,强化程度由血管分布及血管通透性决定。乳腺组织对激素敏感,尤其是雌激素可以激活上皮细胞的增殖,并通过组胺样效应诱导血管通透性增加从而使 BPE 增高。而激素水平受月经状态、年龄、药物等多个因素影响。胡晓欣等^[9]通过定量测量 BPE 的方法研究了其与月经周期的关系,发现 BPE 在月经第 1 周最高,第 2 周最低。Jung 等^[10]前后两次实验得出结论,定量测量的 BPE 参数在月经周期第 2 周最低,且孕酮水平与定性或定量的 BPE 均显著相关。在月经周期的增殖期,雌激素水平增加,进入分泌期后孕激素增加,协同雌激素作用于乳腺小叶及间质^[11],乳腺上皮及间质随激素的改变发生周期性变化,乳房的水分含量和微环境也会发生变化^[10]。有研究发现,绝经后女性 BPE 水平下降,这与此类人群体内激素水平的降低有关^[12]。

经研究得出 BPE 能够反映正常组织代谢水平,表现为在 PET/CT 上 18-氟代脱氧葡萄糖的乳腺背景实质摄取与 BPE 呈正相关^[13]。另外,影响 BPE 的一般因素还包括扫描参数以及造影剂的扩散速

度^[14]。

1.3 背景实质强化的定量方法

依据 BI-RADS 对 BPE 进行定性分类易受观察者的主观影响,因此我们需要一种定量方法更客观地分析 BPE。目前应用最多的 BPE 定量方法是基于在二维图像上人工勾画感兴趣区(region of interest, ROI),但 ROI 放置的位置及勾画病灶的大小具有主观性,导致研究结果并不准确,选择整个乳腺腺体作为三维 ROI 目前成为 BPE 定量的主要研究方向。这个过程分为三步:首先,避开胸壁、皮肤、空气等非乳房成分分割乳房;从脂肪等成分中分割腺体组织(fibrous glandular tissue, FGT);最后选择强化的腺体组织计算定量参数。Ha 等^[15]开发了一种全自动卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)方法来量化 FGT 和 BPE,虽然开发的 CNN 能够在短时间内量化 FGT 和 BPE,但需要手动分割乳房以及纤维腺体组织,深度卷积神经网络是克服这一缺点的有效技术。U-Net 属于卷积网络体系结构,Vreemann 等^[16]第一次将深度学习应用于基于 U-Net 架构以达到在 MRI 图像中分割乳房和 FGT 的目的,在 66 例患者的样本中,这种技术评估 BPE 与诊断医师取得了较高的一致性。在关于 BPE 的研究中,各机构在量化 BPE 时使用不同软件来分割腺体及强化的腺体组织,选择量化的参数也不同,这可能导致研究结果无法在大量研究中得到验证。由于国内外缺乏量化 BPE 的相关标准,因此需要通过更多的研究来建立完善的 BPE 量化标准,以实现其在临床中的应用。

2 MRI 背景实质强化在乳腺癌中的应用

2.1 评估高危人群患乳腺癌的风险

随着女性乳腺癌发病率的增高,评估个体患乳腺癌的风险是制定个性化预防和筛查策略的第一步。影像标志物反映了个体体内微环境的变化情况,King 等^[14]首次提出 BPE 与患乳腺癌风险存在关联,BPE 表现为中度或显著的女性患乳腺癌的概率较高。随后其他研究也得出了相似结果,Thompson 等^[17]对 18 项研究进行了评估,发现在高危女性中,表现为轻度、中度及显著的 BPE 与乳腺癌的发生呈正相关。Grimm 等^[18]研究也证实了 BPE 的增加与高危女性未来患乳腺癌的风险增加相关,轻度、中度或显著 BPE 的高危女性患乳腺癌的风险明显增加。

大部分 BPE 与乳腺癌风险相关的研究均选择了具有高危因素的妇女作为目标人群,与这类人群被临

床医生建议行 MRI 筛查乳腺癌有关,故存在选择偏倚^[19]。BPE 在中低风险群体中的重要性仍需要进一步的研究。

另一项对有乳腺癌个人病史(personal history of breast cancer, PHBC)患者的研究表明, BPE 与患第二次乳腺癌或间歇性乳腺癌的风险呈正相关^[20]。但 BPE 能否作为一种影像标志物监测第二次乳腺癌的发生还需要在更多研究中进行验证。这有助于对有 PHBC 患者的第二次乳腺癌风险进行分层,并制定个性化的影像监测方案。

2.2 评估 MRI 背景实质强化与病理生物标志物之间的关系

乳腺癌是一种具有高度异质性的恶性肿瘤,病理生物标志物可用于确定肿瘤的分子亚型。临床上依据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、Ki-67 四种免疫组化指标的表达状态分为四型,即 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型及三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)。不同分子亚型的乳腺癌患者治疗方式及预后都具有差异^[21],在疾病早期使用非侵入性方法预测肿瘤的分子分型,有助于制定后期临床治疗方案。罗红兵等^[22]研究发现, TNBC 患侧 BPE 强于 Luminal A 型,而对侧无统计学差异,可能是因为病灶侧乳腺血管增加,使得同侧 BPE 与恶性程度的相关性更强。尤超等^[23]将 4 种分子分型乳腺癌的 BPE 从低到高排序为 TNBC, HER-2 阳性亚型, Luminal B 型, Luminal A 型。茅依玲等^[24]则认为 BPE 与分子分型无相关性。不同研究得出不同结论的原因可能是每种分子亚型的样本量不同,并且定性分析具有主观性。Bauer 等^[25]从药代动力学参数图中提取了肿瘤及周围实质的纹理参数用于识别 TNBC,当建立的模型中包括 BPE 的纹理特征时模型的性能有所提升。

2.3 预测新辅助化疗疗效

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是指对于局部晚期乳腺癌患者,在计划手术治疗或手术加放疗的局部治疗前进行的全身系统性化疗。有研究表明病理完全缓解(pathological complete response, pCR)是影响预后的重要因素,因此准确评估乳腺癌对 NAC 的反应,对进一步选择适当的治疗方式和判断预后具有重要意义^[26]。多项研究证明,在 NAC 前后 BPE 均有变化,可能是因为药物导致卵巢巢受抑制,雌激素减少,也可能是因为化疗药物损伤乳腺血管,导致 BPE 下降^[27]。Kim 等^[28]建立预测

NAC 的模型,模型结合了临床病理和影像变量,影像变量中 BPE 定量参数即病灶-背景实质信号增强比在 NAC 后较低是影响 pCR 的独立因素。Preibsch 等^[29]研究发现, NAC 前后 BPE 的降低可能是肿瘤反应的一个预测指标。Onishi 等^[30]进一步研究了乳腺癌患者在 NAC 前后不同节点的 BPE,将其按激素受体(hormone receptor, HR)进行分组,证实了在激素受体阳性的队列中, NAC 中期及完成 NAC 后 BPE 无明显减低与低 pCR 率存在联系;但在 HR 阴性患者队列中,各节点 BPE 没有明显降低与低 pCR 率无明显相关。You 等^[31]取 BPE 均值,发现在早期阶段(在本研究的第二个 NAC 周期之后)BPE 的降低与肿瘤反应呈正相关,尤其是在 HR 阴性亚型中。两项研究在 HR 阴性肿瘤患者中得到不一样的结果,可能与 BPE 的定量方法不同,且纳入研究的患者各分子亚型的比例不同有关。

2.4 预测患者远期预后

乳腺癌患者的预后受肿瘤分期、组织分化及分子标志物等多种因素影响,分子测试、基因测序等方式被用于预测乳腺癌患者的预后。影像生物标志物具有非侵入性的优势,能为患者预后预测提供信息。van der Velden 等^[32]研究显示,在新诊断的乳腺癌患者中对侧乳房的 BPE 是乳腺癌预后的独立标记物,尤其是在 ER 阳性、HER-2 阴性的浸润性乳腺癌患者中。Lim 等^[33]也得出术前乳腺 MRI 评估的 BPE 与预后之间存在关联。但最近有研究得到了不同的结果。Rella 等^[34]对 NAC 乳腺癌患者健侧乳腺的 BPE 研究中发现, NAC 前后的 BPE 或其在 NAC 治疗中的变化并不能提供有效的预后信息。Xu 等^[35]发现, 无论是否接受辅助化疗,在整个乳腺癌患者队列中,术前的 BPE 与总体生存率、无侵袭性疾病生存期无关。然而,在接受化疗的 TNBC 病例中得出了相反的结论,高 BPE 模式可以作为 TNBC 患者相对良好预后的潜在影像标志物。这可能是因为 TNBC 患者血清中血管内皮生长因子水平升高,后者可诱导内皮细胞有丝分裂,增加血管通透性,并将部分非功能性血管转化为功能性血管,使更多的化疗药物作用于肿瘤细胞。此外,对侧乳腺的高 BPE 可能与大量功能性血管有关。这些血管能向肿瘤实质输送更多的细胞毒性化疗药物,从而改善 TNBC 患者的预后。Gullo 等^[36]基于内分泌治疗可降低 BPE,研究了 BPE 对内分泌辅助治疗的浸润性小叶癌患者远期预后的影响,结果显示基线 BPE 或者治疗前后 BPE 的变化均与远期预后无显著相关性。Lee 等^[37]研究发现,在 TNBC 患者中, BPE 不是复发的危险因素。造成上

述结果不同的原因有如下两点:首先,研究者对 BPE 进行定性或定量的方法各不相同;其次,各研究纳入的患者分子分型占比不同,并且患者接受了不同的治疗方式。

3 展望

虽然目前有学者用不同方法对 BPE 进行定量来研究其临床意义,但对于 BPE 定量的最佳时机、方法及标准还没有达成共识,建立可广泛使用的诊断及风险预测模型仍需要进一步探索。深度学习是自动化、准确和可重复评估量化 BPE 的有效方法,以期未来能通过结合纹理分析与深度学习对 BPE 进行准确的定量,减少诊断医师肉眼的差异。随着 BPE 定量分析的发展,BPE 将在评估乳腺癌风险、NAC 疗效及预后中发挥重要作用。

BPE 虽然定义为 MRI 图像上的特征,但腺体的强化在其他影像学检查中也有表现。锥形束乳腺增强 CT 及对对比增强乳腺钼靶成像是尚未在临床广泛应用的乳腺成像技术,注射造影剂后的增强图像可以反映乳腺实质及病灶的血流动力学特征。我们可以通过比较 MRI 及这两种成像方法的腺体强化特征,探讨 BPE 的特征,分析影响 BPE 的因素是否能够解释其他检查方式的腺体强化,促进这两种乳腺成像技术的临床应用。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Uslu H, Önal T, Tosun M, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for breast cancer: a comparison with molecular subtypes and histological grades[J]. *Magn Reson Imaging*, 2021, 78: 35-41.
- [3] Brown J C, Ligibel J A, Crane T E, et al. Obesity and metabolic dysfunction correlate with background parenchymal enhancement in premenopausal women[J]. *Obesity*, 2023, 31(2): 479-486.
- [4] Niell B L. Background parenchymal enhancement at breast MRI: more is not better[J]. *Radiology*, 2023, 306(1): 100-101.
- [5] Melsaether A, Pujara A C, Elias K, et al. Background parenchymal enhancement over exam time in patients with and without breast cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(1): 74-83.
- [6] Rella R, Bufi E, Belli P, et al. Association between background parenchymal enhancement and tumor response in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2020, 101(10): 649-655.
- [7] Heller S L, Lin L L Y, Melsaether A N, et al. Hormonal effects on breast density, fibroglandular tissue, and background parenchymal enhancement[J]. *Radiographics*, 2018, 38(4): 983-996.
- [8] 程流泉. 正确解读乳腺背景实质强化[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(9): 721-722.
- [9] 胡晓欣, 顾雅佳, 姜 雯, 等. 月经状态对乳腺纤维腺体组织与背景实质强化的影响[J]. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(2): 158-163.
- [10] Jung Y, Jeong S, Kim J Y, et al. Correlations of female hormone levels with background parenchymal enhancement and apparent diffusion coefficient values in premenopausal breast cancer patients: effects on cancer visibility[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 124: 108818.
- [11] Brooks J D, Christensen R A G, Sung J S, et al. MRI background parenchymal enhancement, breast density and breast cancer risk factors: a cross-sectional study in pre- and post-menopausal women[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8(1): 97.
- [12] Liao G J, Henze Bancroft L C, Strigel R M, et al. Background parenchymal enhancement on breast MRI: a comprehensive review [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(1): 43-61.
- [13] Hruska C B, Geske J R, Connors A L, et al. Background parenchymal uptake on molecular breast imaging and breast cancer risk: a cohort study[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(5): 1193-1204.
- [14] King V, Brooks J D, Bernstein J L, et al. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging and breast cancer risk[J]. *Radiology*, 2011, 260(1): 50-60.
- [15] Ha R, Chang P, Mema E, et al. Fully automated convolutional neural network method for quantification of breast MRI fibroglandular tissue and background parenchymal enhancement[J]. *J Digit Imaging*, 2019, 32(1): 141-147.
- [16] Vreemann S, Dalmis M U, Bult P, et al. Amount of fibroglandular tissue FGT and background parenchymal enhancement BPE in relation to breast cancer risk and false positives in a breast MRI screening program: a retrospective cohort study[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(9): 4678-4690.
- [17] Thompson C M, Mallawaarachchi I, Dwivedi D K, et al. The association of background parenchymal enhance-

- ment at breast MRI with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Radiology*, 2019, 292(3): 552-561.
- [18] Grimm L J, Saha A, Ghate S V, et al. Relationship between background parenchymal enhancement on high-risk screening MRI and future breast cancer risk[J]. *Acad Radiol*, 2019, 26(1): 69-75.
- [19] Leithner D, Moy L, Morris E A, et al. Abbreviated MRI of the breast: does it provide value? [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(7): e85-e100.
- [20] Lee S H, Jang M J, Yoeh H, et al. Background parenchymal enhancement at postoperative surveillance breast MRI: association with future second breast cancer risk [J]. *Radiology*, 2023, 306(1): 90-99.
- [21] Wang X, Wang X Y, Zhang Y J, et al. Development of the prediction model based on clinical-imaging omics; molecular typing and sentinel lymph node metastasis of breast cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(13): 749.
- [22] 罗红兵, 杨定彬, 王春华, 等. 三阴性乳腺癌与 Luminal A 型乳腺癌的 MRI 背景实质强化差异比较[J]. *中国医学影像学杂志*, 2022, 30(8): 770-775.
- [23] 尤超, 顾雅佳, 胡晓欣, 等. 乳腺背景实质强化对乳腺癌分子分型评估的价值[J]. *肿瘤影像学*, 2020, 29(2): 79-84.
- [24] 茅依玲, 汪登斌, 王丽君, 等. 乳腺 MRI 背景实质强化与乳腺癌分子分型的相关性[J]. *放射学实践*, 2022, 37(6): 710-714.
- [25] Bauer E, Levy M S, Domachevsky L, et al. Background parenchymal enhancement and uptake as breast cancer imaging biomarkers: a state-of-the-art review[J]. *Clin Imaging*, 2022, 83: 41-50.
- [26] Spring L M, Fell G, Arfe A, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12): 2838-2848.
- [27] La Forgia D, Vestito A, Lasciarrea M, et al. Response predictivity to neoadjuvant therapies in breast cancer: a qualitative analysis of background parenchymal enhancement in DCE-MRI[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(4): 256.
- [28] Kim S Y, Cho N, Choi Y, et al. Factors affecting pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: development and validation of a predictive nomogram[J]. *Radiology*, 2021, 299(2): 290-300.
- [29] Preibsch H, Wanner L, Bahrs S D, et al. Background parenchymal enhancement in breast MRI before and after neoadjuvant chemotherapy: correlation with tumour response[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(6): 1590-1596.
- [30] Onishi N, Li W, Newitt D C, et al. Breast MRI during neoadjuvant chemotherapy: lack of background parenchymal enhancement suppression and inferior treatment response[J]. *Radiology*, 2021, 301(2): 295-308.
- [31] You C, Gu Y J, Peng W, et al. Decreased background parenchymal enhancement of the contralateral breast after two cycles of neoadjuvant chemotherapy is associated with tumor response in HER2-positive breast cancer[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(7): 806-812.
- [32] van der Velden B H M, van Rijssel M J, Lena B, et al. Harmonization of quantitative parenchymal enhancement in T1-weighted breast MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(5): 1374-1382.
- [33] Lim Y, Ko E S, Han B K, et al. Background parenchymal enhancement on breast MRI: association with recurrence-free survival in patients with newly diagnosed invasive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163(3): 573-586.
- [34] Rella R, Bufi E, Belli P, et al. Association between contralateral background parenchymal enhancement on MRI and outcome in patients with unilateral invasive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2022, 103(10): 486-494.
- [35] Xu C H, Yu J H, Wu F F, et al. Erratum: high-background parenchymal enhancement in the contralateral breast is an imaging biomarker for favorable prognosis in patients with triple-negative breast cancer treated with chemotherapy[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(7): 4970.
- [36] Gullo R L, Daimiel I, Rossi Saccarelli C, et al. MRI background parenchymal enhancement, fibroglandular tissue, and mammographic breast density in patients with invasive lobular breast cancer on adjuvant endocrine hormonal treatment: associations with survival [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 93.
- [37] Lee Y J, Youn I K, Kim S H, et al. Triple-negative breast cancer: Pretreatment magnetic resonance imaging features and clinicopathological factors associated with recurrence[J]. *Magn Reson Imaging*, 2020, 66: 36-41.

[收稿日期 2023-05-17]