

DWI、IVIM-DWI及相关新技术在乳腺癌中的应用进展

乔俊娅¹, 温生宝^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月8日; 录用日期: 2022年5月25日; 发布日期: 2022年6月9日

摘要

常规的扩散成像(diffusion weighted imaging, DWI)采用单e指数模型, 近似地认为每个体素内的扩散为单一成分, 反映了扩散的总体情况, 不能反映生物组织内复杂的扩散信息。小视野成像(reduced field of view, r-FOV)和体素不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)这两种新的扩散加权成像技术在提高图像质量的同时, 反映组织弥散和灌注信息, 提供了乳腺肿瘤组织更多的生理病理信息。

关键词

扩散加权成像, 体素不相干运动, 小视野, 乳腺癌

Application Progress of DWI, IVIM-DWI and Related New Technologies in Breast Cancer

Junya Qiao¹, Shengbao Wen^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 8th, 2022; accepted: May 25th, 2022; published: Jun. 9th, 2022

Abstract

Conventional diffusion weighted imaging (DWI) uses a single e-exponential model. Approximately,

*通讯作者。

the diffusion of each voxel is considered to be a single component, which reflects the overall situation of diffusion and cannot reflect the complex diffusion information in biological tissues. Reduced field of view (r-FOV) and intravoxel incoherent motion (IVIM), two new diffusion-weighted imaging techniques, can improve image quality while reflecting tissue diffusion and perfusion information, providing more physiological and pathological information of breast tumor tissue.

Keywords

Diffusion Weighted Imaging, Intravoxel Incoherent Motion, Small Field of View, Breast Cancer

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

按照 WHO 癌症中心相关信息显示: 乳腺癌是全球女性群体中发病率最高的恶性肿瘤之一[1], 在所有恶性肿瘤的好发比例近四分之一。乳腺诊断检查中, 乳腺查体, X 线乳腺摄影(钼靶检查), 乳腺多普勒超声检查都是很重要的检查手段, 乳腺活体经皮穿刺活检起着重要的作用。但以上检查手段不可避免有很多不足之处。磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)可进行多层面、多参数、多序列和技术成像, 在乳腺癌放化疗疗效的评估, 良恶性的鉴别诊断, 分子分型及预后, 癌症的分期都提供了比 X 线摄影与超声检查更有价值和意义的信息。体素内不相干运动成像(intravoxel incoherent motion, IVIM)是近几年发展起来的无创性评价活体组织内分子扩散运动及灌注的 MRI 新技术。本文主要对近年 DWI、IVIM-DWI 及其新技术 r-FOVIVIM 在乳腺癌中的研究进展予以综述。

2. DWI、IVIM-DWI 及其 r-FOVIVIM 的成像原理及相关参数

2.1. 常规 DWI 模型及其工作原理

目前常规的扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)最常用的技术是单次激发平面回波成像(single shot echo-planar imaging, SS-EPI), 扩散加权的权重用 b 值表示。最简单的扩散成像序列可以通过采集一个没有扩散加权的数据(S0)和一个扩散权重为 b 的数据(Sb)计算表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)。ADC 以 mm^2/s 为单位, 反映了水分子扩散的快慢, 计算的公式为 $S_b/S_0 = \exp(-b \cdot \text{ADC})$ 。这个模型通常称为单 e 指数(mono-exponential)模型, 其优点在于模型简单, 计算结果稳定, 所以能广泛的应用到临床扫描中, 然而缺点则是模型背后的假设过于理想, 不能反映生物组织内复杂的扩散信息。

2.2. IVIM 模型原理及其参数

IVIM 模型是由 LeBihan 等人于 1986 年提出, 基于双 e 指数模型, 同时获得灌注和扩散信息, IVIM-DWI 的一个主要特点是不使用对比剂即可获得组织的弥散和灌注成像参数, 在某些有对比剂禁忌症或肾功能衰竭患者中, 它可作为灌注 MR 成像的一种替代方法。

生物组织中水分子的扩散行为远比自由扩散复杂, 同时受到细胞自身结构和细胞内外复杂微环境的影响, 如细胞膜、细胞内骨架、髓鞘、轴突及细胞器等众多因素, 因此用单 e 指数模型则无法区分水分子的弥散及血管灌注的效应。IVIM 基于双 e 指数模型, 在 b 值较低的情况下, 微血管的灌注情况对 DWI 图像的影响更大; 在 b 值较高的情况下, 水分子的真实弥散运动对 DWI 图像的影响更大[2]。也因此, IVIM

模型可以将两种不同的扩散成分分离出来, 其双 e 指数模型计算两个扩散系数, 一个快扩散(perfusion-related diffusion coefficient, D^*), 一个慢扩散(nonperfusion-related diffusion coefficient, D), 还有快扩散对应的比例系数(perfusion fraction, f)。快扩散对应了灌注信号, 慢扩散对应了常规的扩散信号, 计算公式为: $S_b/S_0 = f \cdot \exp(-b \cdot D^*) + (1 - f) \cdot \exp(-b \cdot D)$ [3]。

2.3. r-FOVIM 工作原理及在乳腺 DWI 中的优势

常规全视野成像(full field of view, f-FOV)利用单次激发平面回波序列(single shot echo-planar imaging, SS-EPI)易产生磁敏感相关伪影致图像变形, 尤其在高场情况下, 伪影及图像变形更严重, 以致无法检出小病灶。小视野技术(reduced field of view, r-FOV)利用 2D 选择性激励射频(two dimensional radio frequency, 2D-RF)技术仅激发小范围的兴趣区, 缩短读出时间, 采用较短的回波链、较短回波时间(echo time, TE)来进行成像, 去除伪影, 可获得较高质量和分辨率的图像[4]。另外, 为了遏制化学位移伪影对 EPI (包括 DWI)成像的影响, r-FOV 技术窄带宽的 180°射频脉冲选择性激励, 只激发扫描层中的水信号, 抑制了脂肪信号, 从而消除了化学位移伪影, 有利于微小病变的检出。

3. DWI、IVIM-DWI 及其新技术在乳腺良恶性病变诊断中的研究进展

动态对比增强 MRI (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是一种标准诊断技术, 已被纳入乳腺成像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS), 对乳腺病变的定性具有高灵敏度和可变特异性。磁共振弥散成像作为 DCE-MRI 的补充, 可以提高诊断的准确性, 尤其是乳腺 MRI 的特异性[5]。Song [6]等人最近报道了在术前 DCE-MRI 中增加 DWI 的价值, 其表现为特异性增加(从 18.9%增加到 67.6%), 但敏感性有所降低(从 98.6%增加到 90.0%); 与对比增强 MRI 相比, DWI 具有更高的特异性, 然而, 在一项荟萃分析中[7], 使用了 6 个不同的最大 b 值, 这导致阈值在不同的 0.90 到 $1.60 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 之间。即使最大 b 值相同, 阈值仍然不同。有学者[8] [9]认为这种不同, 可能是因为 ADC 值同时包含组织内水分子扩散与微循环灌注两种成分, 当使用不同的 b 值时, 两种成分所占的比例就会相应改变, 必然使得 ADC 值的诊断能力及最佳诊断阈值发生变化。同时, 扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)协议因研究、扫描仪或系统而异, 因此 DWI 和 ADC 值的标准化是扩散加权参数成为真正临床应用的定量生物标记物的关键步骤。

车树楠[10]研究结果显示恶性病灶的 ADC、D 值的中位值明显低于良性病灶, 恶性病灶 f 值的中位值明显高于良性病灶, 良恶性病灶之间 D^* 值存在较大的重叠; 联合 IVIM 模型参数 D 和 f 值对于乳腺良恶性病变的诊断具有较高的价值。

Liu 等[11]研究得出对于区分恶性肿瘤和良性病变, D 和 ADC 值具有相似的诊断效果, 然而结合 f 值, D 值的灵敏度进一步提高, 可达 98.75%。一项荟萃分析[12]汇集 IVIM-DWI 在乳腺肿瘤鉴别诊断中的相关证据, 得到相比于良性病变, 乳腺癌的 ADC 和 D 值显著降低, f 值更高; D 值的诊断性能优于 ADC; 这与 Liu [11]等人及 Sigmund [13]等人的一项研究得出结论类似, 即通过避免微循环的影响, D 值比 ADC 值更好地区分良性和恶性病变。然而一项系统回顾和荟萃分析[14]综合检索了从 2000 年 1 月到 2020 年 4 月, PubMed 和 Embase 电子数据库中的 DWI 或 IVIM 识别乳腺良恶性病变的敏感性和特异性相关研究, 发现与 DWI 相比, IVIM 不能进一步提高诊断性能。

从现有的这些研究中可以看出, IVIM 模型参数值在乳腺良恶性肿瘤中的诊断价值是否优于传统的 ADC 值, 尚无统一的定论, 因此 DWI 采集协议一致性, ADC 数据采集和解释标准化, 是目前需要解决的问题。

董海波等[15]与韩冰[16]的研究得出 r-FOVDWI 图像质量平均评级高于 SS-EPIDWI 图像质量评级,

r-FOVDWI 技术较 SS-EPIDWI 能够更好地评估乳腺病变扩散受限情况。韩冰[16]的研究同时得出, 在鉴别诊断非肿块型乳腺癌与正常乳腺中, r-FOVIVIM f 值的诊断效能高于 SS-EPIVIM, 这可能因为小视野技术(reduced field of view, r-FOV)扫描的图像更清晰、化学位移与磁化率伪影减少、图像质量更高, 使受试者工作特征(receiver operating characteristics, ROC)曲线图像评价中 r-FOVIVIM 序列的 f 值诊断效能更佳。

4. DWI、IVIM-DWI 及其新技术在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的作用

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)是乳腺癌术前标准治疗方案之一, 在缩小原发病灶, 降低肿瘤临床分期, 增加手术切除机会, 提高保乳成功率方面发挥着重要作用, 并且其疗效也可用于判断预后; 同时由于化疗药物的细胞毒性作用, 对 NAC 反应较差的患者, 不仅会产生毒副作用, 甚至会出现肿瘤进展而延误治疗; 对此, 寻找能准确预测疗效的指标, 提高其有效率, 防止过度治疗, 制定有效合理的化疗方案, 使患者获得更好的病理完全缓解(pathologic complete response, PCR)和长期生存率, 实现个体化精准医疗策略, 是目前临床研究的热点与难点[17]。

DWI 能够先于肿瘤形态和体积改变前, 检测出不同病变中水分子扩散运动的情况, 并通过 ADC 值定量反映扩散的差异。对于乳腺癌的病灶而言, 化疗药物能够诱导细胞凋亡和坏死, 从而降低细胞的密度, 破坏肿瘤细胞膜的完整性, 增加细胞外间隙, 以致在肿瘤化疗早期, 甚至 NAC 第一化疗周期[18]结束后, 就出现 ADC 值升高, 但是此时肿瘤形态及血供还没有明显改变。因而, ADC 具有早期预测 NAC 疗效的能力;

有学者[19] [20]研究指出对 NAC 治疗有效的患者, 治疗前的基线 ADC 值要低于疗效不佳的患者, 而 ADC 值的变化量也会高于疗效不佳的患者[19] [20]; 然而耿小川等[21]研究发现 NAC 前有效组的 ADC 值、D 值显著高于无效组, 分析可能的原因为无效组的乳腺癌细胞增殖速度较快, 细胞密度大, 从而导致细胞外间隙变窄, 水分子的扩散受限, 从而导致 ADC 值、D 值较低。车树楠[10]研究发现 NAC 前 PCR 组 f 值明显高于非病理完全反应(non-pathologic complete response, non-PCR)组, 这可能因为血液灌注较高的肿瘤, 可以通过血液对化疗药物的运输, 更容易使化疗药物对肿瘤细胞发挥作用有关, NAC2 周期后, PCR 组的 D 值显著高于 non-PCR 组, 并且 f 值显著低于 non-PCR 组, D 值和 f 值在局部晚期乳腺癌的治疗前预测和早期反应监测中具有潜在价值。同时, 并不是所有的研究都表明 ADC 与病理缓解相关, 在周佳丽等[22]的研究中发现病理缓解情况与 NAC 前 ADC 无关。

目前尚未有关于 r-FOVIVIM 在乳腺癌新辅助化疗早期疗效预测中的深入研究, 可作为新的研究方向作为探讨。

5. DWI、IVIM-DWI 及其新技术与乳腺癌免疫组化、分子分型、病理分型及预后因素预测中的应用

随着分子生物学的深入研究, 雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone, PR)、人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor type 2, HER-2)和 Ki-67 增殖指数已被证实与乳腺癌发生、发展相关, 在一定程度上决定乳腺癌的生物学行为, 是临床选择治疗方案和判断预后的重要依据[23]。

刘鸿利等[24]和 Choi 等[25]研究发现, ER、PR 表达阳性组 ADC 值低于阴性组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。该研究结果和 Ali 等[26]学者的研究: ER 的表达会起到下调组织中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达的研究相一致。据报道[5], ADC 值与乳腺癌中的 Ki-67 标记指数呈负相关, 这与 Wang 等[27]与低 Ki-67 表达组相比, 高 Ki-67 表达组的 ADC 更低($P < 0.05$)的研究结论

一致。这可能与较高 Ki-67 指数可促进癌细胞增殖、血管生成和侵袭转移, 细胞增殖导致细胞密度增高, 限制了水分子扩散, 导致 ADC 值减低有关;

胡善林等[28]的研究表明浸润性导管癌术后复发组的平均 ADC 值低于无复发组($P = 0.015$), ADC 值越高, 发生复发转移的风险越小(HR: 0.047, 95% CI: 0.005~0.049, $P = 0.011$)。这种差异说明较低的 ADC 值有可能预测乳腺癌患者较差的预后, ADC 值对预测乳腺癌术后复发和转移有一定价值。袁玉山等[29]的研究表明 ADC 值可实现对 HER-2 阳性过表达型和三阴性乳腺癌的鉴别诊断。一项研究[30]表明 IVIM 相关参数可以预测乳腺癌淋巴结转移情况, 与非淋巴结转移组相比, 淋巴结转移组的 D 值较低, D^* 和 f 值较高(分别为 $P = 0.006$ 、 0.024 和 <0.001)。车树楠[10]的研究得出, D 值具有将 HER-2 过表达型与 luminal 型和 HER-2 阴性型两种分子亚型鉴别开来的潜在价值。而目前尚无 r-FOV IVIM 模型的参数值的相关研究, 其多参数的价值尚有待于进一步深入探讨。

6. 小结与展望

综上所述, MRIIVIM 模型及小视野新技术, 对于乳腺 DWI 成像的图像质量、参数定量计算方面较传统的 DWI 图像均有所改善, DWI、IVIM 模型对于乳腺癌良性诊断方面、新辅助化疗疗效预测免疫组化、分子分型及预后预测方面有了丰富大量的研究, 并有了肯定的成果, 并且, r-FOVIVIM 新技术其对于乳腺癌良性诊断方面研究取得了较大进展, 然而 r-FOVIVIM 对乳腺癌新辅助化疗疗效评价与预测方面、免疫组化、分子分型等方面的研究还较少, 是未来值得深入研究的新方向。

由于 ROI 定位是最佳病变定位和正确计算 ADC 值的问题之一, 且 ADC 值受所选 b 值或扩散时间的影响, 以及近年来各种类型的 MRI 及 IVIM 分析平台及软件建立; ROI 的勾画方法、b 值的选择、以及数据处理策略的选择, 都影响获得 ADC 值及 IVIM 参数的稳健性; 因此建立研究参数及研究结果的重复性、再现性和标准化是目前亟待解决的问题。

参考文献

- [1] Lynch, B.M., Meilson, H.K. and Friedenreich, C.M. (2011) Physical Activity and Breast Cancer Prevention. *Recent Results in Cancer Research*, **186**, 13-42. https://doi.org/10.1007/978-3-642-04231-7_2
- [2] Bihan, D.L., Breton, E., Lallemand, D., et al. (1986) MR Imaging of Intravoxel Incoherent Motions: Application to Diffusion and Perfusion in Neurologic Disorders. *Radiology*, **161**, 401. <https://doi.org/10.1148/radiology.161.2.3763909>
- [3] Bihan, D.L., Breton, E., Lallemand, D., et al. (1988) Separation of Diffusion and Perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging. *Radiology*, **168**, 497-505. <https://doi.org/10.1148/radiology.168.2.3393671>
- [4] Saritas, E.U., Cunningham, C.H., Jin, H.L., et al. (2008) DWI of the Spinal Cord with Reduced FOV Single-Shot EPI. *Magnetic Resonance in Medicine*, **60**, 468-473. <https://doi.org/10.1002/mrm.21640>
- [5] Iima, M., Honda, M., Sigmund, E.E., et al. (2019) Diffusion MRI of the Breast: Current Status and Future Directions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **52**, 70-90. <https://doi.org/10.1002/jmri.26908>
- [6] Song, S.E., Park, E.K., Cho, K.R., et al. (2017) Additional Value of Diffusion-Weighted Imaging to Evaluate Multifocal and Multicentric Breast Cancer Detected Using Pre-Operative Breast MRI. *European Radiology*, **27**, 4819-4827. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4898-5>
- [7] Chen, X., Li, W.L., Zhang, Y.L., et al. (2010) Meta-Analysis of Quantitative Diffusion-Weighted MR Imaging in the Differential Diagnosis of Breast Lesions. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 693. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-693>
- [8] Woodhams, R., Ramadan, S., Stanwell, P., et al. (2011) Diffusion Weighted Imaging of the Breast: Principles and Clinical Applications. *Radiographics*, **31**, 1059-1084. <https://doi.org/10.1148/rg.314105160>
- [9] Zhang, J.L., Sigmund, E.E., Chandarana, H., et al. (2010) Variability of Renal Apparent Diffusion Coefficients: Limitations of the Monoexponential Model for Diffusion Quantification. *Radiology*, **254**, 783-792. <https://doi.org/10.1148/radiol.09090891>
- [10] 车树楠. 扩散加权成像体素内不相干运动模型在乳腺病变中的应用价值研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2016.

- [11] Liu, C., Liang, C., Liu, Z., *et al.* (2013) Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) in Evaluation of Breast Lesions: Comparison with Conventional DWI. *European Journal of Radiology*, **82**, e782-e789. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.006>
- [12] Liang, J., Zeng, S., Li, Z., *et al.* (2020) Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted Imaging for Quantitative Differentiation of Breast Tumors: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 585486. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.585486>
- [13] Sigmund, E.E., Cho, G.Y., Kim, S., *et al.* (2011) Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Imaging of Tumor Microenvironment in Locally Advanced Breast Cancer. *Magnetic Resonance in Medicine*, **65**, 1437-1447. <https://doi.org/10.1002/mrm.22740>
- [14] Wm, A., Jm, B., Tw, A., *et al.* (2021) Distinguishing between Benign and Malignant Breast Lesions Using Diffusion Weighted Imaging and Intravoxel Incoherent Motion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Radiology*, **141**, Article ID: 109809.
- [15] 董海波, 俞伧, 李亚迪, 等. 小视野 DWI 在乳腺癌中的应用研究[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(3): 360-363.
- [16] 韩冰. 3.0 T 核磁小视野多 b 值弥散加权成像在非肿块乳腺癌的应用研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [17] 阿娜尔. 乳腺癌新辅助化疗疗效预测相关因素的研究进展[J]. 中国医药, 2018, 13(6): 957-960.
- [18] Li, X.R., Cheng, L., Liu, M., *et al.* (2012) DW-MRI ADC Values Can Predict Treatment Response in Patients with Locally Advanced Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *Medical Oncology*, **29**, 425-431. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9842-y>
- [19] Iacconi, C., Giannelli, M., Marini, C., *et al.* (2010) The Role of Mean Diffusivity (MD) as a Predictive Index of the Response to Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer: A Preliminary Study. *European Radiology*, **20**, 303-308. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1550-z>
- [20] Park, S.H., Moon, W.K., Cho, N., *et al.* (2010) Diffusion-Weighted MR Imaging: Pretreatment Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *Radiology*, **257**, 56-63. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092021>
- [21] 耿小川, 张庆, 华佳, 等. 比较 DWI 体素不相干运动模型与单指数模型对乳腺癌新辅助化疗疗效评估的应用价值研究[J]. 磁共振成像, 2017, 8(3): 176-181.
- [22] 周佳丽, 刘玉凤, 卜阳阳, 等. 乳腺癌多模态 MRI 基线图像预测新辅助化疗疗效[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(12): 1989-1993.
- [23] La Porta, E. and Welsh, J.E. (2014) Modeling Vitamin D Actions in Triple Negative/Basal-Like Breast Cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **144**, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.10.022>
- [24] 刘鸿利, 位寒, 娄鉴娟, 等. 3.0 T MRI 扩散加权成像表观扩散系数直方图与乳腺浸润性导管癌预后因素的相关性研究[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(4): 600-606.
- [25] Choi, S.Y., Chang, Y.W., Park, H.J., *et al.* (2012) Correlation of the Apparent Diffusion Co-Efficiency Values on Diffusion-Weighted Imaging with Prognostic Factors for Breast Cancer. *The British Journal of Radiology*, **85**, e474-e479. <https://doi.org/10.1259/bjr/79381464>
- [26] Ali, S.H., O'Donnell, A.L., Balu, D., *et al.* (2001) Estrogen Receptor- α in the Inhibition of Cancer Growth and Angiogenesis. *Cancer Research*, **60**, 7094-7098.
- [27] Wang, W., Zhang, X., Zhu, L., Chen, Y., Dou, W., Zhao, F., *et al.* (2022) Prediction of Prognostic Factors and Genotypes in Patients with Breast Cancer Using Multiple Mathematical Models of MR Diffusion Imaging. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 825264. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.825264>
- [28] 胡善林, 罗建芳, 聂云凤, 等. DWI 表观扩散系数值预测乳腺癌预后的价值[J]. 放射学实践, 2021, 36(5): 601-605.
- [29] 袁玉山, 张杨, 彭彬, 等. DWI 定量值对乳腺癌分子分型的鉴别诊断[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2020, 18(1): 36-39.
- [30] Zhao, M., Wu, Q., Guo, L., *et al.* (2020) Magnetic Resonance Imaging Features for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Patients with Breast Cancer. *European Journal of Radiology*, **129**, Article ID: 109093. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109093>