

综合应用临床影像学对乳腺癌进行筛查、诊断和分期

赵晋华 郭慧敏

【摘要】 乳腺癌是导致女性因癌症而死亡的主要原因。尽管乳腺癌的发病率在增加,但随着诊断和治疗技术的进步,其病死率下降。影像学方法在检测乳腺癌、指导治疗方面起着关键作用。尤其是放射性核素显像在乳腺癌的诊断和分期方面发挥了重要的作用。

【关键词】 乳腺肿瘤; 体层摄影术, X线计算机; 超声检查; 磁共振成像; 体层摄影术, 发射型计算机

The combination of clinical imaging methods in the screening, diagnosis and staging of patients with breast cancer

ZHAO Jin-hua, GUO Hui-min

(Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

【Abstract】 Breast cancer is one major reason for leading cause of cancer mortality in women. Advances in diagnosis and treatment have led to declines in mortality, despite an increase in breast cancer incidence. Imaging plays a key role in detecting breast cancer and directing its therapy. Especially, radionuclide imaging for detection and staging of breast cancer make a significant impact.

【Key words】 Breast neoplasms; Tomography, X-ray computed; Ultrasonography; Magnetic resonance imaging; Tomography, emission-computed

乳腺癌的发病率近年来在全球均呈上升趋势,2007年,卫生部肿瘤防治办公室宣布乳腺癌已是我国女性恶性肿瘤的发病之首。虽然乳腺癌的发病率增加,但由于诊断和治疗方面的进步,其病死率却有下降^[1]。乳腺癌病死率的下降归功于早期诊断和有效的治疗。

乳腺癌的诊断包括触诊、显像和组织活检,以明确是恶性肿瘤还是良性疾病。乳腺癌的分期目的是明确乳腺癌的病变范围,包括乳腺病变的范围、局部淋巴结和远处转移灶的范围。乳腺癌的分期与治疗方案的选择密切相关。对于早期乳腺癌患者,全身显像检查费用高,假阳性率高,因此在术前和腋窝分期前不推荐使用全身显像来分期。对于侵袭性乳腺癌患者,在手术时常规进行腋窝淋巴结的分期。对复发性乳腺癌或已知发生转移的乳腺癌患者

进行全身显像的分期能够明显改变治疗方案^[2]。

在乳腺癌的诊断和分期过程中,临床医生应熟知各种临床影像学的特点,有针对性地使用某种或某几种显像方法,以提高诊断和分期的准确性。

1 以形态学为主的影像学在乳腺癌筛查、诊断及淋巴结分期中的应用

1.1 乳腺钼靶筛查乳腺癌

在乳腺癌的筛查和诊断中,乳腺钼靶是最基本的显像手段。乳腺癌在X线平片中的直接征象主要包括肿块结节影和微小钙化^[3]。恶性肿块影常不规则,边缘有毛刺,密度较周围腺体高。微小钙化灶在乳腺癌早期诊断中具有十分重要的临床意义,乳腺癌的钙化点一般表现为泥沙样,成簇或沿导管区段分布。

受乳腺致密或病灶与周围组织密度相近等因素的影响,乳腺X线平片检查可能存在漏诊的情况。钼靶X线平片与病理诊断的符合率为70%左右,诊断的灵敏度、特异度和准确率为80%左右。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.04.009

作者单位: 200080, 上海交通大学附属第一人民医院核医学科

通信作者: 赵晋华 (E-mail: zjh1963@gmail.com)

1.2 乳腺超声筛查乳腺癌及超声引导下乳腺及腋窝淋巴结穿刺活检

与乳腺钼靶主要探测乳腺微小钙化灶不同, 乳腺超声在显示乳腺病灶的形态、边界、大小的基础上, 可提供病灶的血供信息。乳腺超声可用于无乳腺钼靶的地区进行乳腺癌的筛查。将乳腺钼靶和乳腺超声联合应用, 可提高对乳腺癌的诊断效能^[6]。

超声具有使用简单、实时显像的特点, 超声引导下穿刺活检操作简单易行^[7]。超声定位下腋窝穿刺活检常被用来筛检可疑淋巴结, 可疑淋巴结的特点有: 皮质增厚、分叶、周围血流量丰富、形状不规则等。然而腋窝超声的敏感性比不上全淋巴活检和组织学检查。因而如果超声引导下穿刺活检阴性的话, 进行淋巴活检是很有必要的。

1.3 乳腺 MRI 筛查及诊断乳腺癌

MRI 以其对软组织对比度高、多方位、多参数显像等优点成为乳腺癌的重要检查手段, 随着专用乳腺线圈、对比剂及快速显像序列的开发应用, 使乳腺 MRI 图像质量及诊断水平有了很大提高。目前, 乳腺 MRI 可用于乳腺钼靶和超声检查对病变的检出和确诊困难的患者、腋窝淋巴结肿大的患者, 评价乳腺内是否存在隐匿性乳腺癌、确定乳腺癌的范围和明确有无多灶或多中心癌、筛查乳腺癌高危人群(包括乳腺癌易感基因携带者、乳腺癌家族史、患有对侧乳腺癌或小叶原位癌者)等。

常规 MRI 平扫和动态增强 MRI 是诊断乳腺癌的主要显像方法, 动态增强 MRI 的时间-信号强度曲线是病灶血流灌注和流出等因素的综合反映, 体现病变强化的全过程, 对乳腺病变诊断的准确性较高, 但是由于良恶性病灶的增强表现有重叠, 诊断的特异性不高。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是一种能够定量检测病变内化学物质的无创性检查方法, 在乳腺肿瘤中¹H-MRS 应用较广, 但单独诊断乳腺癌的敏感性仍较低。有研究认为,¹H-MRS 与动态增强 MRI 相结合, 可以提高乳腺癌 MRI 诊断的敏感性和准确性^[8]。

2 放射性核素显像对乳腺癌的诊断和分期

2.1 ^{99m}Tc-亚甲基异丁基异腈(^{99m}Tc-sestamibi, ^{99m}Tc-MIBI) 传统乳腺显像和乳腺专用 γ 显像(breast specific gamma imaging, BSGI)

^{99m}Tc-MIBI 在乳腺癌中的摄取和滞留取决于局

部血流量、线粒体膜电位和组织代谢^[7]。^{99m}Tc-MIBI 在乳腺癌中的高摄取反映乳腺癌更具有侵袭性。乳腺癌的高侵袭性包括较高的核级和增殖指数、微血管丰富、肿瘤部位高灌注。

Liberman 等^[9] 对 ^{99m}Tc-MIBI 显像探测原发性乳腺癌准确性进行了荟萃分析, 结果显示: 总的探测灵敏度为 85%, 特异度为 87%, 阳性预测值为 88%, 阴性预测值为 81%, 准确率为 86%; 但是对于 1 cm 以下的乳腺病变, ^{99m}Tc-MIBI 显像的灵敏度却低于 50%, 因此 ^{99m}Tc-MIBI 显像诊断隐匿性乳腺癌的敏感性较低; 而且在良性乳腺病变、炎症、血肿及脂肪坏死时也会出现 ^{99m}Tc-MIBI 的假阳性浓聚。由于存在以上问题, ^{99m}Tc-MIBI 在乳腺癌的探查和诊断方面并没有得到广泛的临床应用。

最近, 已经研制成功具有高分辨率和小视野特点、专门用来乳腺显像的 γ -照相机, 用于进行 BSGI。初步数据表明: 与传统 γ -照相技术相比, BSGI 在评价活检前女性乳腺病变、肉眼可见但不能触及的、小于 1 cm 的病变和原位癌方面显示出其优越性。Brem 等^[10-11] 对 146 例女性患者进行了 BSGI 和活检: BSGI 的灵敏度为 96.4%, 特异度为 59.5%; BSGI 对 1 cm 以下病灶的正确检出率为 88.9% (16/18)。由此可见, BSGI 有助于探查在超声和乳腺钼靶下看不到的但已经存在的癌变; 与乳腺钼靶或乳腺 MRI 相比, BSGI 在探查原位癌方面也表现出较高敏感性。

2.2 乳腺癌的前哨淋巴结显像

腋窝淋巴结分期的常规方法是腋窝淋巴结清扫术, 手术常导致淋巴水肿的发生。在临床上腋窝淋巴结阴性的患者, 前哨淋巴结取样已成为腋窝淋巴结取样的标准方法, 只需进行第一站淋巴结(乳腺病变, 腋窝引流区域的前哨淋巴结)的取样和检测, 手术范围较全腋窝淋巴结清扫小得多。如果前哨淋巴结活检阴性, 其下站淋巴结发生转移的可能性很小, 患者就不需再做全腋窝淋巴结清扫。如果前哨淋巴结活检证实已经发生转移, 那么为了确定腋窝淋巴结转移的范围, 有必要进行全腋窝淋巴结清扫。经过大量临床试验验证, 前哨淋巴结定位与取样是安全和精确的, 其临床效果可以与全腋窝淋巴结清扫相媲美^[11]。

前哨淋巴结显像和活检方法: 在超声引导下于乳腺肿块周围及肿块表面皮下注射 ^{99m}Tc-硫胶体,

然后进行前哨淋巴结显像以确定前哨淋巴结的位置和数目;术中参考显像结果,采用便携式 γ 探测器寻找前哨淋巴结并行腋窝区前哨淋巴结活检术。李因等^[12]采用 ^{99m}Tc -利妥昔单抗对467例乳腺癌患者进行前哨淋巴结显像,初步研究显示, ^{99m}Tc -利妥昔单抗在乳腺癌前哨淋巴结显像及前哨淋巴结活检的成功率高,具有较好的临床应用前景。内乳淋巴结是否转移是乳腺癌的重要独立预后指标之一。也有人尝试进行内乳淋巴结 ^{99m}Tc -硫胶体显像,并对影响因素进行分析,认为肿块部位、注射位置及注射显像剂体积等都可影响内乳淋巴结显影^[13]。

2.3 全身 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(^{18}F -fluoro deoxyglucose, ^{18}F -FDG)PET和乳腺专用PET(positron emission mammography, PEM)

2.3.1 探测原发性乳腺癌

乳腺癌对 ^{18}F -FDG的摄取量与乳腺癌的病理类型、组织学分级和细胞的增殖指数有关,与小叶癌相比,导管癌对 ^{18}F -FDG摄取较高。在乳腺导管原位癌、高分化癌(如I级小叶乳腺癌)中 ^{18}F -FDG是低摄取的。尽管全身 ^{18}F -FDG PET在检测恶性病变方面具有很高的敏感性和特异性,但其在原发性乳腺癌中的敏感性是有限的。总的来说, ^{18}F -FDG PET诊断原发性乳腺癌的灵敏度为64%~96%,特异性为73%~100%,阳性预测值为81%~100%,阴性预测值为52%~89%。Kumar等^[14]对85例原发性乳腺癌患者采用 ^{18}F -FDG PET发现,肿瘤组织小于1 cm和分级较低是 ^{18}F -FDG PET出现假阴性结果的重要原因。由于原发性乳腺癌检测要求能够发现隐匿的、不可触及的、小的(<1 cm)、侵袭性的和原位的恶性病变,因此全身 ^{18}F -FDG PET不适宜进行原发性乳腺癌的筛查。

为克服全身 ^{18}F -FDG PET的局限性,出现了专门用来乳腺显像的PET,即PEM^[15-16]。与全身 ^{18}F -FDG PET相比,PEM具有更高的空间分辨力、更短的显像时间和更少的衰减,而且还具有更高的计数敏感性。PEM可以与乳腺钼靶联合使用,同时引导活检,有助于对侵袭性和原位乳腺癌的探查和分类。PEM也有局限性,如对乳腺后部病灶显示不清、 ^{18}F -FDG在小肿瘤中浓聚的易变性和假阳性结果。尽管PEM在某些方面可以克服全身 ^{18}F -FDG PET在原发性乳腺癌诊断中的局限性,但与现有的乳腺显像方法相比,PEM仍处于临床试验阶段,

其诊断效能还需要进一步验证。

2.3.2 探测腋窝淋巴结转移

近期对原发性乳腺癌T1期患者的研究表明: ^{18}F -FDG PET诊断腋窝淋巴结转移的灵敏度很低,仅为20%~30%^[15]。 ^{18}F -FDG PET诊断腋窝淋巴结转移的敏感性与腋窝处肿瘤负荷和 ^{18}F -FDG在原发灶的摄取量有关。2004年报道的一项前瞻性多中心临床试验表明:将360例新近被诊断为侵袭性乳腺癌患者的 ^{18}F -FDG PET结果与腋窝淋巴结病理报告相比较, ^{18}F -FDG PET的灵敏度为61%,特异度为80%,阳性预测值为62%,阴性预测值为79%;与真阳性的患者相比,PET假阴性患者的肿瘤体积较小,肿瘤阳性淋巴结转移数目也较少^[17]。因此, ^{18}F -FDG PET在监测微转移和小的肿瘤浸润性腋窝淋巴结方面有其局限性。

2.3.3 探测其他区域淋巴结转移

^{18}F -FDG PET在评估腋窝外淋巴结转移的患者,特别在内乳淋巴结转移中非常有用。内乳淋巴结转移有很高的播散及复发率,而这些淋巴结不会常规被取样或用以全身性评估。

2.3.4 探测远处转移

^{18}F -FDG PET-CT探查远处转移的灵敏度和特异度分别为80%~100%和50%~95%,与其他的显像方法相比,能发现更多的转移灶和有助于探查到其他传统显像方法探查不到的隐匿转移灶,从而影响和改变治疗选择。

2.4 ^{99m}Tc -亚甲基二膦酸盐(^{99m}Tc -methylene diphosphate, ^{99m}Tc -MDP)SPECT-CT、 ^{18}F -氟化钠 PET-CT和 ^{18}F -FDG PET-CT诊断乳腺癌骨转移

骨骼是乳腺癌转移的最常见部位,乳腺癌在疾病进程中有30%~80%的患者会发生骨转移。乳腺癌骨转移可以是成骨性、溶骨性或混合性病变,其中一半以上的骨转移显示为溶骨性改变。

^{99m}Tc -MDP全身骨显像是临床检测骨转移最常用的方法,其探测灵敏度为60%~100%,特异度为75%~100%。 ^{99m}Tc -MDP骨扫描对骨转移灶的检测是敏感的,但是其他一些疾病如外伤、退行性变或炎症的表现也可类似于骨转移灶,使其特异性降低、假阳性率增高;而溶骨性转移可造成假阴性。近年来新的显像设备SPECT-CT通过进行体层显像和同机CT显像可提高肿瘤骨转移的诊断准确性。在SPECT-CT上,若放射性示踪剂浓聚在椎体的中

间或后部,提示转移灶可能性大,若放射性浓聚于增生的骨皮质或骨赘上,提示为退行性病变。

^{18}F -氟化钠 PET-CT 在探查肿瘤骨转移、区分骨良恶性病变方面优于 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP骨扫描和SPECT^[10]。 ^{18}F -氟化钠在骨转移灶的浓聚机制与 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP相似,与 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP相比, ^{18}F -氟化钠具有更高的骨摄取和血浆清除率,在探查包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤的溶骨性和成骨性病变方面比 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP骨扫描更加准确。与 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP全身骨扫描联合SPECT相比, ^{18}F -氟化钠 PET-CT能够发现更多的转移性病灶。尽管 ^{18}F -氟化钠 PET-CT在评估骨转移方面具有更高的准确率,但与 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP骨扫描相比,因其费用高,故临床应用受到明显限制。

^{18}F -FDG PET-CT有助于发现骨转移,但是其与 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP骨扫描和 ^{18}F -氟化钠 PET-CT有很大区别。一些研究显示, ^{18}F -FDG PET能够探查出 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP骨扫描遗漏的溶骨性转移,然而 ^{18}F -FDG PET常探查不出成骨性骨转移而 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP骨扫描却可以检出^[15,19]。所以, ^{18}F -FDG PET-CT与 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -MDP骨扫描为互补关系。 ^{18}F -FDG PET-CT对分期困难的和模棱两可的病例具有特殊的价值。

3 结语

在乳腺癌的诊断和分期中,各种影像技术具有不同的作用。乳腺钼靶是乳腺癌筛查的常规方法,乳腺MRI可用来判断乳腺癌病变范围和筛查乳腺癌高危人群,而各种放射性核素显像在乳腺癌的诊断和分期中发挥着重要作用,专用乳腺显像设备BSGI和PEM提高了放射性核素显像对原发性乳腺癌的探测效能。在临床上充分认识和发挥各种显像的优势,有助于提高乳腺癌的诊断和治疗水平。

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1): 43-66.
- [2] Lee JH, Rosen EL, Mankoff DA. The role of radiotracer imaging in the diagnosis and management of patients with breast cancer: part 1—overview, detection, and staging. *J Nucl Med*, 2009, 50(4): 569-581.
- [3] 赵亚平,周世英,刘荣波,等.乳腺X线片中成簇样微小钙化对乳腺癌的诊断价值. *临床放射学杂志*, 2001, 20(1): 7-10.
- [4] 汪敏,彭绩,许奕华,等.超声检查、乳房X线摄影术在乳腺癌筛查和早期诊断中作用的Meta分析. *疾病控制杂志*, 2006, 10(1): 33-34.
- [5] Abe N, Schmidt RA, Sennett CA, et al. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: why and how to do it. *Radiographics*, 2007, 27(suppl 1): S91-S99.
- [6] 陈林丽,赵建农,郭大静,等.1H-MRS联合DCE-MRI在乳腺癌中的应用价值. *中国医学计算机成像杂志*, 2008, 14(2): 106-110.
- [7] Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. [$^{99\text{Tc}}\text{m}$]-sestamibi uptake and washout in locally advanced breast cancer are correlated with tumor blood flow. *Nucl Med Biol*, 2002, 29(7): 719-727.
- [8] Liberman M, Sampalis F, Mulder DS, et al. Breast cancer diagnosis by scintimammography: a meta-analysis and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 80(1): 115-126.
- [9] Brem RF, Fishman M, Rapelyea JA. Detection of ductal carcinoma in situ with mammography, breast specific gamma imaging, and magnetic resonance imaging. a comparative study. *Acad Radiol*, 2007, 14(8): 945-950.
- [10] Brem RF, Floerke AC, Rapelyea JA, et al. Breast-specific gamma imaging as an adjunct imaging modality for the diagnosis of breast cancer. *Radiology*, 2008, 247(3): 651-657.
- [11] Langer I, Guller U, Berclaz G, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg*, 2007, 245(3): 452-461.
- [12] 李因,林保和,欧阳涛,等.467例乳腺癌患者 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -利妥昔单抗前哨淋巴结显像结果分析. *中华核医学杂志*, 2009, 29(1): 3-7.
- [13] 周敏,章英剑,程竞仪.内乳前哨淋巴结 $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -硫胶体显像影响因素分析. *中华核医学杂志*, 2009, 29(1): 8-11.
- [14] Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, 98(3): 267-274.
- [15] Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics*, 2007, 27(suppl 1): S215-S229.
- [16] Raylman RR, Majewski S, Smith MF, et al. The positron emission mammography/tomography breast imaging and biopsy system (PEM/PET): design, construction and phantom-based measurements. *Phys Med Biol*, 2008, 53(3): 637-653.
- [17] Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, et al. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET study group. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 277-285.
- [18] Grant FD, Fahey FH, Packard AB, et al. Skeletal PET with ^{18}F -fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med*, 2008, 49(1): 68-78.
- [19] Fogelman I, Cook G, Isreal O, et al. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med*, 2005, 35(2): 135-142.