

RSNA2018 乳腺影像学

黄嘉, 艾涛, 李嫣, 胡益祺, 詹晨奥, 夏黎明

【摘要】 2018 年乳腺影像学仍然是 RSNA 大会中的重要组成部分。研究内容较过去有以下进展:

①乳腺 X 线重点关注如何改善诊断效能及降低召回率, 并引入计算机辅助系统提高阅片的效率。②超声在乳腺癌治疗及预后监测方面的研究较前增多。③MRI 引入了多参数 MRI 及放射组学分析。

【关键词】 乳腺肿瘤; 乳腺 X 线成像; 超声; CT; MRI; DWI; DCE-MRI

【中图分类号】 R445. 2; R814. 42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)03-0252-07

DOI: 10. 13609/j. cnki. 1000-0313. 2019. 03. 003

乳腺 X 线检查

1. 钼靶

乳腺密度与罹患乳腺癌的风险以及钼靶作为筛查工具的有效性有关。乳腺致密组织易导致肿瘤被掩蔽, 因此对女性的补充筛查建议有很大影响。一种准确和实用的测量方法对于个性化筛查方案和评估预防性干预措施的有效性至关重要。Aimilia 等探究了基于区域(area-based, ABD)和基于体积(volume-based estimates of breast density, VBD)的全自动定量测量乳腺密度与乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)密度分类评估之间的关系, 以及评估了补充筛查的潜在意义。他们通过对 2012—2013 年筛查队列中($n=11107$ 名女性)的双侧钼靶图像进行回顾性分析。使用全自动软件提取 ABD、VBD 和 BI-RADS 乳腺密度分类的定量指标。采用两两相关和线性回归研究 ABD 与 VBD 测量值之间的关系, 并根据年龄、BMI 和种族(41% 白人、50% 黑人、9% 其他/未知)进行调整。结果显示 VBD($12.5\% \pm 6.9\%$)和 ABD($16.5\% \pm 16.0\%$)相关($r=0.95$), 同时 VBD 低于 ABD [$b=0.41$, 95%CI 为 (0.40, 0.41)]。与 BI-RADS 相比, 两种密度测量均存在显著差异, 且随着 BI-RADS 密度的增加而增加 ($P<0.001$)。在放射科医师和软件评估的乳房密度分类之间存在中度一致性 ($k=0.67$, $SE=0.01$), 与报道的放射科医师间的阅读器间可变性一致。因此在钼靶检查中, VBD 的测量值与 ABD 的估计值密切相关; 然而, 报告的乳房密度比体积评估的更低。软件生成的乳腺密度评分与临床 BI-RADS 密度分类中度一致。

Sun 等提出了两种新的深度学习模型, 它们可提供客观、准确、可重复的乳腺密度分类, 以解决医师间评估差异的问题。第一个深度学习模型, 用于 BI-RADS 乳腺密度自动报告, 使用四个乳腺密度标签(A—几乎全是脂肪, B—分散的纤维腺体密度, C—不均匀密度, D—极高密度)进行了训练。第二个模型用来区分“散在高密度”和“不均匀高密度”, 根据 ACR 指南在随访决策方面提供帮助。也就是说, 第二个模型是一个两类分类器, 将标签 A 和 B、C 和 D 分别合成一个类。将两种模型相结合, 得到最优的随访决策。通过对 2004—2016 年 6528 个乳腺钼靶(26112 幅图像)进行训练, 每幅图像有 4 个标准视图(L-CC、R-CC、L-MLO 和 R-MLO)。患者年龄 24~93 岁, 在四个(A、B、C、D)密度标签的分布分别是 24%、52%、20%、4%。以临床报告中的乳腺密度作为基准。结果显示两种模型训练和测试的 AUCs 分别为 0.98、0.96, 四种乳腺密度分类的训练和测试 AUCs 分别为 (0.98、0.96)、(0.92、0.88)、(0.92、0.93) 和 (0.97、0.96)。这些初步结果优于现有的乳腺密度分类算法。因此这项辅助系统, 用于自动分类和报告 BI-RADS 密度, 可以对乳腺癌进行适当的乳腺密度评估。

钼靶筛查对于早期检测是有效的, 但容易出现不必要的召回和活组织检查。假阳性召回一直被确定为乳腺癌筛查的缺点。这些被召回的妇女未来患乳腺癌的风险增加的程度仍不清楚。Rasika 等对所有在 1988—2013 年在大型有组织的乳腺筛查项目中进行过两次或两次以上乳腺 X 线检查的妇女都纳入了这项研究。对她们进行追踪直到乳腺癌诊断, 或最后一次筛查日期大于 5 年, 或 2013 年 12 月 31 日随访结束, 以先到者为准。通过 Poisson 回归评估假阳性的妇女与阴性的妇女相比患乳腺癌的相对危险度, 并根据年龄和五年周期进行了调整。结果显示, 钼靶筛查假阳性与患乳腺癌的风险增加有关。钼靶筛查假阳性

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介: 黄嘉(1993—), 女, 湖南湘潭人, 博士研究生, 主要从事乳腺 MRI 研究。

通讯作者: 夏黎明, E-mail: cjr. xialimin@vip. 163. com

后乳腺癌最有可能发生在同侧乳腺。

由于缺乏对人口老龄化的研究,人们一直在争论停止乳腺 X 线筛查的年龄。Stamatia 等对 75 岁及以上进行乳腺 X 线摄影筛查并进行活检、结果为恶性病变的患者进行回顾性分析,记录患者的人口统计学、病变信息、病理结果和治疗情况。非乳腺恶性肿瘤病例、乳腺 X 线检查以外的其他方式诊断的乳腺癌病例以及记录缺失或不完整的病例均被排除在外。对于年龄在 75 岁及以上女性(10%)的筛查人群,这样相对较小的比例,在该群体中诊断出的患者占有被诊断为乳腺癌患者的 16%,具有显著增高的癌症检出率。诊断为低等级的肿瘤,大部分具有侵袭性(81%)。大多数(98%)患者接受了手术切除,这表明大多数 75 岁及以上的女性身体健康,并希望进行手术切除。鉴于存在这样的发病率,应在该年龄组中进行乳腺 X 线筛查。该研究证明了 75 岁及以上女性乳腺癌筛查的价值。Angela 等回顾性分析 2001—2016 年在大型社区乳腺中心检出的 DCIS 筛查病例。年龄较小的患者更容易患中或高级别 DCIS,DCIS 的等级和患者年龄具有反比关系。由于在年轻患者中筛查到的 DCIS 往往是高级或中级,因此年轻患者进行乳腺 X 线筛查仍然具有临床重要性。

Alejandro 等比较了以计算机为基础的检测系统与放射科医生在钼靶中检测乳腺癌的独立表现。研究发现基于深度学习的计算机系统在乳房 X 线摄影中检测乳腺癌的性能与放射科医生相当。无论是用于决策支持(防止在钼靶阅片中出现相对常见的忽略和解释错误),还是作为独立的阅读器,在放射科医师水平上运行的计算机系统都可能预示着钼靶在乳腺癌检测工作流程中的突破。在某些情况下,如果缺乏经验丰富的乳腺放射科医生,它甚至可能允许发展或延续筛查项目。

Alyssa 等探究了是否可以使用基于人工智能(AI)的软件来提高放射科医师对乳腺癌筛查和检测的敏感性。该研究从社区收集在 2011 年 10 月—2017 年 3 月的乳腺图像。在 317 例乳腺 X 线片的癌症患者中,139 例有回顾性结果,其中 90 例被认为是可行的。由 7 名放射科医师组成的盲法回顾性研究,每位放射科医师用和不用基于 AI 的计算机辅助检测(AI-CAD)定量评分观察病例,分析了有无 AI 阅片者对真假阳性召回的决策变化。所有使用 AI-CAD 的放射科医师显示其癌症检出率(CDR)显著改善($P=0.0069$)。在人工智能软件的帮助下,经验不足的普通放射科医师的敏感度高于乳腺专科医师。阅片者在没有帮助的情况下检测到 25%~71%(平均 51%)的早期癌症。使用 AI 软件结果,整体阅片者 CDR 为 41%

至 76%(平均 62%)。总体而言,使用 AI 软件的阅片者误报率增加不到 1%。在这个主要为假阴性乳腺 X 线片的丰富数据集中,在 neuScore 的 AI-CAD 辅助下,放射科医师对癌症检测的敏感度显著改善。使用 AI-CAD,阅片者小组中放射科医师的 CDR 增加,6%~64%(平均 27%),假阳性召回的增加可忽略不计。本研究通过使用基于 AI 的计算机辅助检测软件和定量评分,为放射科医师在乳腺 X 线摄影解释中提供了可测量的显著优势。在临床实践中使用 AI 可能有助于加快工作流程,增强癌症的早期检测,并减少乳腺 X 线片假阴性。

2. 数字化乳腺断层摄影

数字化乳腺断层摄影(digital breast tomosynthesis,DBT)通过减少召回和增加癌症检出来改善筛查结果。DBT 已经在多个个体、多个机构和基于人群的实践中显示出改善筛查指标的价值,特别是降低召回率和改善癌症检出。早期结果的可持续性尚未得到充分证明。该技术是否是首选的筛查工具,需要长期的结果来证明。Liane 等将 DBT 与 2D 全视野数字乳腺 X 线摄影(full-field digital mammography,FFDM)进行比较,评估 DBT 在 7 年间的筛查指标。进行了 124669 次 DBT 筛查试验。筛查指标从乳腺成像电子数据库获得。从 2011 年 8 月开始,每隔一年进行评估,评估召回率(recall rate,RR)、癌症检出率(cancer detection rate,CRD)、筛查召回阳性预测值(PPV1)和活检阳性预测值(PPV3),并与 2D-FFDM 进行比较。DBT 的 RR 较 2D-FFDM 显著下降,并呈逐年下降趋势:7.9%、8.8%、7.8%、7.5%、6.9%、6.7%、6.2%(2D=11.4)($P<0.0001$)。CDR 呈现稳定趋势,较 2D 显著改善:5.8、5.2、5.4、5.6、6.6、5.6、5.1(2D=3.8)($P<0.0001$)。与 2D 相比,PPV1 表现出持续显著的改善:7.2、5.8、7.0、7.5、9.5、8.4、8.2(2D=3.3)($P<0.0001$)。与 2D 相比,PPV3 也出现了显著的增长,并且在连续 DBT 年份中呈上升趋势:35%、31%、36%、37%、47%、42%、44%(2D=2.9)($P<0.05$)。DBT 的持续使用表明,假阳性筛查的召回和活检更少,这对于降低筛查的危害至关重要。

然而,大多数 DBT 研究分析的是患病率而不是发病率。Emily 等调查了连续 6 年 DBT 筛查的结果,按人口水平逐年(DBT Y1-6)和逐轮进行(DBT R1-6)。结果显示在群体水平上,DBT 筛查比 FFDM 具有更高的整体 CDR 和更低的 RR,细针穿刺率保持相对稳定。通过一轮筛选确定结果的数据很少,但是,该数据可能有助于指导 DBT 筛查基准。与单独的 FFDM 相比,连续数年的 DBT 筛查显示召回减少并且 PPV1 增加。进一步的长期 DBT 数据可以帮助指导按年龄、密

度和风险进行新的个性化筛查算法。

乳腺 X 线检查的起始筛查年龄一直是一个有争议的问题,主要是由于报告的年轻女性的低 CDR 和高 RR。然而,DBT 可以改善钼靶筛查的性能并改善筛查指南的合理性。Amir 等回顾性分析了 2008 年 8 月—2017 年 4 月在 2 个成像中心 40~54 岁女性乳腺 X 线检查的资料,从而比较了 FFDM 和 DBT 对 40~54 岁女性乳腺筛查的表现。该研究包括了目前进行的所有 FFDM 筛查以及在安装 DBT 后进行的所有 DBT 筛查。在 3 个年龄组之间,比较 FFDM 和 DBT 筛查检出的癌症的 RR、CDR 和特征:40~44 岁(组 1),45~49 岁(组 2)和 50~54 岁(组 3)。结果显示 40~54 岁的女性中进行了 16938 次 FFDM 筛查和 28313 次 DBT 筛查。在 FFDM 中,RR 从第 1 组(17.4%)、第 2 组(14.0%)到第 3 组(11.3%)显著下降;然而,在 DBT 筛查中,RR 仅从第 1 组(12.2%)到第 2 组(9.1%)显著降低,第 2 组和第 3 组(8.4%)之间没有显著差异。与 FFDM 相比,DBT 在所有 3 个年龄组的 RR 显著降低。与第 3 组(5.0)相比,第 1 组和第 2 组(2.4 和 2.3)的 FFDM 中每 1000 次检查的 CDR 显著降低,但在 DBT 中,3 组中的 CDR 没有显著差异(3.0、4.4 和 3.8)。在 45~49 岁的女性中,FFDM 比 DBT 的 CDR 显著增加($P=0.03$)。在 FFDM 和 DBT 亚组中,侵袭性与原位癌的比例相似。因此,与 FFDM 筛查相比,40~49 岁女性的 DBT 筛查性能得到改善,可以进一步证明在年轻时行乳腺 X 线筛查的价值。

与 FFDM 相比,DBT 扫描提高了准确性,但延长了阅片时间。一项研究评估使用 AI 来缩短阅片时间,同时保持或提高敏感度和特异度。Emily 等开发了一种基于深度卷积神经网络的 AI 系统,用于识别 DBT 层面中可疑的软组织和钙化病变。该研究比较了 24 名放射科医生在阅读 260 例 DBT 病例(使用 AI 和不使用 AI)时的表现。病例组包括 65 例恶性病变的肿瘤患者和 65 例经活检证实为良性病变的患者。使用 AI 和不使用 AI 的阅片分两次进行,间隔至少 4 周的记忆消除期。采用 ROC 曲线下面积(AUC)测量使用 AI 与不使用 AI 诊断恶性病变的效能,并评估了阅片时间、敏感度、特异度和召回率。结果显示使用 AI 可提高肿瘤检测效能,AUC 增加 0.057,敏感度增加 8.0%,特异度增加 6.9%,召回率下降 7.2%,阅片时间下降 52.7%。放射科医生使用 AI 对 DBT 进行阅片,能增加乳腺癌的检出率,显著减少阅片时间,同时提高敏感度和特异度。

So 等比较常规钼靶结合 DBT 和 MRI 在检测乳腺癌的术前分期方面的应用。他们研究显示,在非致

密乳腺组中,乳房钼靶结合 DBT 的敏感度(92.5%~94.4%)低于钼靶结合 MRI(96.3%~98.1%),但高于单纯钼靶(88.8%~92.5%)。钼靶加 DBT(97.1%~100%)的 PPV 高于钼靶加 MRI(94.7%~100%)和单纯钼靶(94.7%~97.0%)。然而,钼靶加 DBT 和钼靶加 MRI 的敏感度和 PPV 均无显著差异($P>0.05$)。在致密乳腺组中,钼靶加 MRI 的敏感度(93.3%~98.2%)明显高于钼靶加 DBT(87.6%~92.0%)或单纯钼靶(84.9%~87.6%)($P<0.05$),而钼靶加 MRI 的 PPV(92.1%~97.5%)低于钼靶加 DBT(96.1%~97.6%)或单纯钼靶(96.1%~97.5%),但差异无统计学意义。在非致密乳腺组中,当 DBT 和 MRI 用作乳房钼靶检查的辅助时,两者对筛查检测乳腺癌术前分期的诊断效能没有显著差异。然而,在致密乳腺组中,DBT 敏感度低于 MRI。在非致密乳腺组中,钼靶加 DBT 在乳腺癌的术前分期中可以提供与钼靶加 MRI 相似的诊断效能。

3. 对比增强能谱乳腺 X 线成像

对比增强能谱乳腺 X 线成像(contrast-enhanced spectral mammography,CESM)是一种新兴的成像工具,已被证明比传统乳腺 X 线具有更高的敏感度,并且具有相对于乳腺 MRI 更高的特异度、相同的灵敏度。但是对于患者是否同意其使用 CESM 以及筛查中的相关风险知之甚少。Matthew 等评估患者对在筛查环境中使用 CESM 的态度和关注点。该研究邀请有乳腺 X 线片的患者完成一项调查,患者乳腺 X 线显示乳腺异常或极度致密。患者被要求评估他们对个人相比同龄人的乳腺癌风险的看法,以及对筛查召回、辐射暴露和对比剂过敏有关的关注程度,然后确定哪些因素可能阻止他们进行辅助筛查检查,如 CESM。研究表明,乳腺致密的女性可能会接受 CESM 作为辅助筛查检查,并且由于其相对较高的敏感度和低成本,实际上使用 CESM 的倾向超过 MRI 或超声(US)。

乳腺钼靶的一个缺点就是由良性乳腺病变相对高的活检率引起的伤害——特别是 BI-RADS 4a 和 4b 病变。Margarita 等探究了 CESM 是否可以通过减少良性肿块活检而不影响恶性肿块活检来增加软组织病变的活检 PPV。57 名年龄在 34~74 岁(平均 49 岁)的女性,其中 60 个 BIRADS 4a 或 4b 的软组织病变于 2016 年 4 月—2017 年 11 月进行 US、立体定向或 DBT 引导的定向活检。在活检前进行 CESM。该队列包括 46 个肿块、6 个不对称致密影和 8 个结构扭曲。病理学证实 9 个恶性病变和 51 个良性病变。4 名获得(Mammography Quality Standards Act, MQ-SA)资格的放射科医师对每个病变进行了 3 次 BI-RADS 评级:首先是钼靶/DBT,其次是 US 加入,第三

次加入 CESM。阅片者记录病变是否增强、与背景相比如何增强和背景实质的增强。比较了 BI-RADS 评级的差异。结果显示在 BI-RADS 4a 和 4b 病变的诊断中增加 CESM 可导致 PPV 显著增加,对肿瘤诊断率的影响最小。BI-RADS 4a 和 4b 软组织病变的诊断评估中使用 CESM 可显著减少推荐良性活检的女性人数,同时遗漏极少数肿瘤。Maria 等研究发现 CESM 利用放射组学分析乳腺癌侵袭性和激素状态,可以指导治疗决策。

Yael 等评估 CESM 中背景实质强化(background parenchymal enhancement, BPE)的程度、BPE 分类的阅片者一致性以及 BPE 与乳腺癌的相关性。共有 412 名(80%)女性接受 CESM 筛查。平均年龄为 53 岁(28~77 岁),86.2%~94%的乳腺密度 BI-RADS 评为 C-D。大多数女性(76.4%~90.5%)在 CESM 中具有极小或轻微的 BPE。总体上阅片者对 BPE 评分的一致性很好(ICC 0.88, 95%CI 0.81~0.92)。该研究共进行了 122 例(24%)活检。其中 45 例(37%)组织病理学结果为恶性。在多变量分析中,BPE 显示与年龄($P=0.004$, OR 0.942, 95%CI 0.905~0.981)和活检率($P=0.006$, OR 2.646, 95%CI 1.319~5.307)显著相关。中度或显著的 BPE 可预测恶性活检结果($P=0.002$, OR 3.105, 95%CI 1.541~6.259)。因此,CESM BPE 与年龄和活检率相关。中度或显著的 BPE 与恶性活检结果相关,因此,CESM BPE 评分可用作乳腺癌的额外风险评估工具。

Rong 等比较了 CESM 与 FFDM 对可疑恶性微钙化(BI-RADS 4)的诊断性能。结果显示,与 FFDM 相比,CESM 提高了 BI-RADS 4 乳腺 X 线摄影钙化的诊断性能,特别是在特异度和总体符合率方面。在这个小队列中所有 DCIS 病变的可检测性可以验证其在先前"仅钙化"疾病中的潜在用途,但仍需要进一步的大样本来确认。CESM 改善了 BI-RADS 4 乳腺 X 线摄影钙化的诊断性能,并减少了不必要的活检。

Dong 等比较了 CESM 和 MRI 对乳腺病变的诊断价值。2017 年 7 月—2018 年 2 月经临床检查或乳腺 X 线检查怀疑乳腺异常的 235 名患者接受了 CESM 和 MRI 检查。分析了 CESM 和 MRI 图像以及病理标本。235 例患者中发现 263 个乳腺病变,其中 177 个为恶性,86 个为良性。CESM 检查的敏感度、PPV、阴性预测值(NPV)和假阴性与 MRI 相当(91.5%、94.7%、83.7%、8.5%对 91.5%、90.5%、82.1%、8.5%)。重要的是,CESM 的符合率和特异度高于 MRI(81%、89.5%对 80.2%、71.7%),而假阳性较低(10.5%对 19.8%)。CESM 和 MRI 的 AUC 分别为 0.950 和 0.939,显示出相当高的诊断效能($P=$

0.48)。对于测量之间的一致性,CESM 的平均肿瘤大小为 3.1(0~16) cm, MRI 为 3.4(0~17) cm,组织病理学结果为 3.2(0~16) cm, CESM、MRI 和组织病理学直径之间的平均差异大小分别为 -0.01 cm, -0.05 cm, 95%的一致性间隔范围分别为 -0.34~0.31 cm, -0.87~0.22 cm。CESM 与组织病理学的 Pearson 相关系数($r=0.774$, $P=0.000$)与 MRI 一致($r=0.771$, $P=0.000$)。结果显示 CESM 在乳腺癌检测中的符合率、特异度高于 MRI,假阳性低于 MRI。CESM 在评估乳腺癌病变大小方面与组织病理学表现出良好的相关性,这与 MRI 一致。CESM 为诊断乳腺病变和测量癌症大小提供了额外的增强信息,与组织学具有高度相关性。

4. 乳腺 CT

Eun 等研究低剂量灌注乳腺计算机断层扫描(CT)对浸润性乳腺癌肿瘤血管的量化和组织学生物标志物预测的有效性。该项研究共招募了 139 名浸润性乳腺癌患者。在注射对比剂后,患者在能谱 CT 下,俯卧位进行低剂量灌注 CT。有效剂量小于 1.2 mSv。测量乳腺癌、正常乳腺组织和脂肪中的灌注参数:峰值强化程度、反卷积模型灌注平均通过时间、达峰时间、血容量、通透性以及 Patlak 模型的血容量通透性。使用 Mann-Whitney 检验比较癌症和正常组织或脂肪的 CT 灌注参数。使用 Mann-Whitney 或 Kruskal-Wallis 检验在癌症的 CT 灌注参数和组织学生物标志物[包括肿瘤分级,雌激素受体(ER),孕酮受体(PR),人表皮生长因子受体 2(HER2)和 Ki67]之间进行相关性分析。结果显示在乳腺癌中,峰值强化程度、灌注、血容量、通透性和血容量通透性显著较高,平均通过时间、达峰时间短于正常腺体组织和脂肪中的值($P<0.001$)。在 ER-、PR-、HER2+、Ki-67+ 或超过 20 mm 的癌症中,峰值强化程度显著增加($P<0.05$)。在 ER-、PR-、HER2+、Ki-67+、高等级或超过 20 mm 的癌症中,峰值时间减少($P<0.05$)。在 ER-、PR-、Ki-67+ 或高等级癌症中,血容量通透性增加($P<0.05$)。HER2-过表达型的肿瘤显示出比 luminal 型肿瘤更高的峰值强化程度和血容量通透性($P<0.02$)。

Chushan 等评估了双能谱 CT 定量参数对乳腺癌转移性腋窝前哨淋巴结的术前诊断。对 2015 年 6 月—2017 年 12 月的 193 名女性乳腺癌患者进行了双期对比增强 DEsCT。在转移性和非转移性 SLN 之间比较定量 GSI 和形态学参数。定量参数适用于单变量和多元逻辑回归模型。研究结果发现来自双能谱 CT 的静脉期 Hounsfield 单位曲线的斜率可用于区分乳腺癌的转移性和非转移性腋窝前哨淋巴结。

乳腺超声

1. 常规超声

Hee 等比较乳腺致密的无症状患者乳腺超声和钼靶检出乳腺导管原位癌的临床和病理特点。该项研究纳入了 2014 年 2 月—2016 年 9 月 236 例原发性导管原位癌、乳腺致密的无症状患者。患者分为两组,钼靶组(165 例)包括钼靶检出的乳腺导管原位癌患者,超声组(71 例)包括仅用超声检出的乳腺导管原位癌患者。比较两组临床病理特征。亚组分析的截止年龄为 50 岁,截止肿瘤大小为 20 mm。结果显示超声组导管原位癌核分级明显较低,无坏死,激素受体阳性,而钼靶组 HER2、Ki-67 阳性明显较多。超声检出的乳腺导管原位癌在乳腺致密的无症状患者中比钼靶检出的显示出更有利的预后特征。

Na 等探讨 US 和 MRI 监测能否预测乳腺癌患者新辅助化疗(NAC)后腋窝反应。该研究纳入 2012 年 1 月—2017 年 8 月临床腋窝淋巴结(LN)阳性并行 NAC 及后续手术的乳腺癌患者 131 例。他们在 NAC 术前、术中、术后分别进行了乳腺和腋窝的 US 检查及 3T MRI 检查。回顾了 US 和 MRI 在三次不同时间所获得的图像,记录腋窝 LNs 的数目、大小、形状、淋巴结门的存在、皮层厚度以及肿瘤的大小。结果显示 NAC 时腋窝 LNs 数目、皮质厚度、NAC 后腋窝 LNs 数目及肿瘤大小可用于乳腺癌患者腋窝反应的预测。通过 US 和 MRI 监测腋窝 LNs 和肿瘤的形态学特征指标,可为乳腺癌患者接受 NAC 治疗提供决策依据。

2. 超声弹性成像

Ji 等比较常规 US 和剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE),并评估超声影像组学特征是否能鉴别乳腺良恶性肿瘤。该研究回顾性分析了 2014 年 3 月—11 月在活检或手术前接受 US 和 SWE 检查的 296 名女性的 328 个经病理证实的乳腺肿块。利用 Matlab 软件中的纹理分析算法从 US 和 SWE 图像中提取其影像组学特征。在 328 个乳腺肿块中,205 个(62.5%)为良性,123 个(37.5%)为恶性。进行影像组学特征选择后,保留了 22 个 US 特征和 6 个 SWE 特征。在单因素分析中,SWE 的 6 项影像组学特征($P < 0.0001$)和 US 的 22 项影像组学特征($P < 0.03$)中的 21 项在良恶性肿瘤中均有显著差异。经多因素分析,US 的 3 个影像组学特征和 SWE 的 2 个影像组学特征与恶性乳腺肿块独立相关。在使用对数回归模型对良恶性肿瘤的鉴别中,US 的 AUC 为 0.929, SWE 的 AUC 为 0.992 ($P < 0.001$)。因此,定量超声影像组学特征可用于乳腺癌的诊断,SWE 的诊断价值明显优于 US。

低氧和致密的乳腺癌微环境可促进转移和对治疗的耐受性。Myoung 等探究了浸润性乳腺癌中 SWE 的肿瘤硬度参数是否与肿瘤缺氧或纤维化有关。研究结果表明 SWE 测量的肿瘤硬度与影响肿瘤预后的肿瘤缺氧及生物标志物有关,与纤维化无关。SWE 测量的肿瘤硬度参数与肿瘤缺氧及组织学生物标志物显著相关,可用于预测浸润性乳腺癌的预后。

当使用单一类型的弹性成像降低超声 BI-RADS 4a 病变分类时,将遗漏一些肿瘤。Xue 等探究了不同类型的弹性成像的组合是否可以提高弹性成像辅助降低 BI-RADS 4a 类病变的准确性并减少不必要的活组织检查。从 2016 年 1 月—2018 年 2 月,共有 329 名美国 BI-RADS 4a 类乳腺病变患者入组研究。在活组织检查之前,这些病变通过弹性成像评估,包括弹性成像(EI)、虚拟触摸组织成像(VTI)和虚拟触摸 IQ(VTIQ),并比较不同组合的诊断效能。结果显示单纯 EI、VTI 和 VTIQ,特异度显著高于 BI-RADS ($P < 0.001$),而敏感度显著低于 BI-RADS (76.5%、70.6%、67.6%与 100%) ($P < 0.05$)。在不同类型弹性成像的组合中,EI+VTI 的 AUC 为 0.800,阴性预测值为 99.5%。与单一型弹性成像相比,EI+VTI 的敏感度显著增加 ($P < 0.05$)。EI+VTI 和 BI-RADS 之间的敏感度无显著差异 (97.1% vs 100%, $P = 1.000$),而特异度显著高于 BI-RADS ($P < 0.001$)。当使用 EI+VTI 降低病变分级时,57.1%的病变将被降级,99.5%的病变是良性的。因此,EI 和 VTI 组合降低 BI-RADS 4a 类病变,提高了敏感度并减少了乳腺癌的误诊率。不同类型的弹性成像的组合提供了降低 BI-RADS 4a 类病变的高度敏感方式,在临床实践中应用可能不会增加误诊的概率。

3. 对比增强超声成像

Lei 等通过分析计算机图像提取乳腺癌对比增强超声(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)成像的定量特征,探讨术前预测乳腺癌不同分子亚型的预后。该研究收集了 189 例患者的 CEUS 图像。所有患者均获得手术病理学和分子分型结果。通过在图像上绘制乳腺癌的边界,确定肿瘤的内部区域。病变区域内的高灌注被定义为高亮度区域。计算机在动态 CEUS 文件中提取不同区域图像的时间和特征,绘制时间强度曲线(TIC)。从 TIC 中,提取特征,例如流入率(WiR)、流出率(WoR)、上升时间(RT)、基础强度(BI)、峰强度(PI)和 EI(=PI-BI)等。在不同的分子分型组中计算每个区域中的曲线参数。结果显示每个分子亚型 Luminal A、Luminal B、HER2+ 和三阴性乳腺癌(TNBC)的患者数量是分别为 46、75、37 和 31。提取的有效特征包括内部亮区的 EI、内部亮区的

WoR、内部整体区域的 WoR、内部整体区域的 RT 等。WoR 的内部截止值为 1.566。明亮的区域可能有助于鉴别 Luminal A 亚型,特异度为 82.61%。区分 Her2+ 和 TNBC,内部整体区域的 WOR 截止值为 5.7496,敏感度为 74.19%。因此,对比增强超声的放射组学特征可以促进术前预测乳腺癌分子亚型。

乳腺 MRI

1. 常规乳腺 MRI

Fusun 等探究乳腺 MRI 对乳腺癌的术前分期、临床评估和治疗计划的影响。在该前瞻性多中心研究中,获取 9 个中心的 432 名连续乳腺癌患者的影像学(钼靶、超声检查和乳腺 MRI)结果、治疗计划和组织病理学结果。并对术前乳腺 MRI 对常规乳腺成像的影响、对临床放射学的影响评估和手术治疗计划进行了调查。由于手术切缘阳性,共有 8 例需要再切除手术。MRI 改变了 14%根据常规成像计划 BCS 的患者的手术治疗计划。术前评估中常规成像和 MRI 间的差异有统计学意义($P=0.001$)。在乳腺癌患者的术前评估中,乳腺 MRI 增加到常规乳腺成像有助于降低再切除手术并以此提供更准确的治疗计划。

2. MR 功能成像

①扩散加权成像(DWI):Jin 等对 2015 年 7 月—2018 年 1 月的 74 例 ER 阳性、淋巴结阴性的浸润性乳腺癌患者(平均年龄 49.3 岁)进行了术前 DWI 检查。探究来源于病灶组织的 ADC 值与雌激素受体阳性、淋巴结阴性的浸润性乳腺癌患者复发风险的相关性。两名放射科医师使用软件工具对全肿瘤基于像素的 ADC 数据进行直方图分析,提取各种 ADC 直方图参数(均值、最小值、最大值、第 5、25、50、75、95 百分位 ADC)。ADC 差值(定义为 ADC 最大值和最小值的差值)用于评估瘤内异质性。通过 ROC 曲线和对数回归分析评估定量 ADC 指标与风险组(低风险,RS<18;中风险,RS 18~30;高风险,RS>30)间的相关性。研究发现全病灶直方图分析得出的 ADC 差异值有助于发现 ER 阳性、淋巴结阴性、复发风险低的浸润性乳腺癌患者。因此,在 ER 阳性、淋巴结阴性的乳腺癌中,全病灶直方图评估的 ADC 差异值可作为复发风险的定量生物学标志。

Bo 等对 220 例参加了新辅助化疗并在治疗前行 DCE-MRI、DW-MRI 和 T₂WI 扫描的乳腺癌患者进行回顾性分析。根据 BI-RADS 报告对 DCE-MRI 和 T₂WI 进行了评估。MRI 形态学模式按 1~5 级用于肿瘤分类,对肿瘤坏死的程度和肿瘤周围水肿进行评估。基于整个肿瘤体积 ROI 从 DW-MRI 计算 5、15、25、50、75 和 95 百分位数的 ADC 值。评价原发性乳

腺癌激素受体(HR)和 HER2 亚型治疗前 MRI 形态和 ADC 特征。结果显示具有 MR 形态学模式及 ADC 较低的 5 或 15 百分位数有助于区分乳腺癌新辅助化疗前亚型。

Jin 等对 2013 年 6 月—2014 年 6 月新诊断浸润性乳腺癌的 258 名女性(平均年龄 50.9 岁,年龄 23~85 岁)术前乳腺 DWI 进行了评估。将手动兴趣区置于病变内测量平均、最小和最大 ADC 值,并计算 ADC 差异值(其为最大和最小 ADC 的差值)以评估肿瘤内异质性。探究 DWI 上的 ADC 参数是否与侵袭性乳腺癌患者无远处转移生存率相关。结果表明 DWI 的高 ADC 差异值与浸润性乳腺癌患者的无远处转移生存率显著相关。

②动态增强磁共振成像(DCE-MRI):Rhea 等回顾性分析了 94 名原发性浸润性乳腺癌患者治疗前 DCE-MRI 扫描和 10 年随访数据,对于每个患者,以最具代表性的原发病灶层面生成信号增强对比图,并从中计算形态学特征。提取放射学特征(直方图、行程长度、结构和共现矩阵特征)并进行肿瘤象限的总结。采用卡方检验和 Kruskal-Wallis 试验评估激素受体状态、肿瘤大小、术后治疗、TNM 分期和复发结果等表型的差异。通过肿瘤影像学档案获得 116 名诊断为原发性浸润性乳腺癌的女性的独立数据集(2002—2006)来验证表型的重现性。使用 Kaplan-Meier 曲线评估各表型间的生存概率,并将表型聚类赋值添加到基线 Cox 比例危险模型中,建立组织病理学预后因子来预测 RFS。结果显示肿瘤异质性的内在影像学表型可以预测 10 年的复发。放射表型可提供肿瘤异质性的非侵入性特征,以增强个性化预后和治疗。

Joao 等回顾性分析了 2011 年 1 月—2013 年 1 月接受多参数 DCE-MRI 和 DWI 的 91 例乳腺浸润性导管癌患者,对其进行直方图分析,计算均值、方差、峰度和偏度,并获取相应的乳腺癌免疫组化分子亚型。91 例乳腺癌 DCE 图像和 ADC 图像的直方图分析显示,乳腺癌分子亚型之间无显著差异。将 Luminal A/B 与 HER-2 过表达型/三阴性乳腺癌进行均值、方差、峰度和偏度测量,DCE($P=0.405,0.252,0.667,0.809$)和 ADC(0.204,0.081,0.941,0.574)均无显著差异。直方图测量也用于 Luminal A 与其他亚型,DCE(0.659,0.162,0.516,0.833)和 ADC(0.204,0.222,0.495,0.896)无显著差异。尽管直方图分析在诊断影像学上有许多有价值的应用,DCE-MRI 和 ADC 图的直方图分析不能预测浸润性乳腺癌的分子亚型。

尽管 DCE-MRI 在预测乳腺癌新辅助化疗(NAC)的治疗反应方面具有重要意义,但之前的工作主要关注肿瘤或软组织的纹理分析或缺乏直接生物学解释的

基于深度学习的方法。Nathaniel 等引入了血管网络疾病(vessel net disease, VND)的功能放射学描述,并评估在治疗前 DCE-MRI 上肿瘤相关血管系统复杂性的差异是否能够区分对 NAC 有反应和无反应的患者。他们回顾性分析了 76 例(训练组 53 例,测试组 23 例)NAC 患者的 1.5 或 3T DCE-MRI 扫描结果,其中 24 例经手术证实为病理完全缓解(pCR),训练组 14 例,测试组 10 例。采用半交互式方案分割肿瘤和血管网络。在滑动窗口内,对一系列与肿瘤中心相关的二维表示的血管系统进行了血管方向计算。计算每种表示的血管朝向分布的统计数据(平均值、中值、标准差、偏度和峰度),共得到 20 个 VND 特征。通过三倍交叉验证使用 Wilcoxon 秩和检验选出最优的特征,然后训练一个线性判别分析分类器来预测测试组中的反应性。并和以下性能进行比较:肿瘤内部与周围的纹理特性;一个 3 层 LeNet 卷积神经网络(CNN)。结果显示前 4 位 VND 的特征能鉴别病理完全缓解(pathologic complete response, pCR),其 AUC 为 0.75。与非 pCR 相比,pCR 的特点是减少了血管病变。与其他先进的放射组学方法相比,VND 的效能相当或更好,包括肿瘤内和肿瘤周围纹理(AUC=0.75)和深度学习(AUC=0.67)。结合 VND、纹理特征和 CNN 的预测得到了最佳的预测精度(AUC=0.80)。VND 特征捕获血管网络结构,与 NAC 反应相关,并为已建立的放射组学和深度学习方法增加了预测价值。因此,定量评价血管网络结构作为一种功能放射学生物标志物,可为乳腺癌的 NAC 反应预测提供可解释的依据。

3. 多参数 MRI

肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)反映了宿主免疫系统试图根除恶性肿瘤,并在乳腺癌中具有预后价值。Elena 等评估多参数乳腺 MRI 在预测 TILs 存在中的作用。他们回顾性分析了 2015 年 1 月—2017 年 4 月行乳腺多参数 MRI 检查的患者, MRI 方案包括 T₂WI、DWI 和 DCE-MRI。由经验丰富的病理学家评估核心活检的免疫组化和组织学资料。对 T₂ 是否存在瘤内坏死、假性包膜和瘤周水肿进行了评估。在减影图像上记录早期边缘和延迟边缘增强(DRE)。利用 OLEA 软件对 DWI、DCE、T₂ 图像进行分析。结果显示 TILs 的存在与高肿瘤分级和分子亚型特质显著相关($P<0.05$)。

TILs 与 DRE 之间存在显著相关性($P<0.05$)。TILs 的存在与低平均 ADC($P<0.05$)、较高的 ADC 偏度和峰度($P<0.05$)相关。TILs 的存在与 DRE 或更低的平均 ADC 间相关性显著($P<0.05$)。在多变量分析中,与 TILs 存在相关的变量为肿瘤分级、DRE 和平均 ADC($P<0.05$)。多参数 MRI 可提供乳腺癌微环境的新见解,提示肿瘤浸润淋巴细胞的存在。

Yu 等评估定量 MRI 放射组学在识别转移与非转移腋窝淋巴结和 Ki-67 表达中的应用。该研究包含 300 例乳腺癌病例的 DCE-MRI 数据库。患者年龄 25~77 岁,平均(47.2 ± 9.6)岁,中位数 47 岁。临床队列包括 48 例 Ki-67 低表达(Ki-67 增殖指数 $<14\%$)和 252 例 Ki-67 高表达(Ki-67 增殖指数 $\geq 14\%$),提示肿瘤的侵袭性。该队列中还包括腋窝淋巴结转移 93 例,未转移 201 例。对原发病灶进行计算机放射组学分析,在现有的 CADx 工作站上进行自动肿瘤分割和提取。这些计算机提取的特征包括 6 类基于 MRI 的表型:大小、形状、形态学、增强纹理、动力学和增强方差动力学。在 Ki-67 表达及淋巴结状态的识别中,通过对各种放射表型的分析,得到的 AUC 值为 0.50 ($se=0.05$)~0.69 ($se=0.04$)。Ki-67 基于 MRI 的肿瘤信号的 AUC 为 0.71 ($se=0.04$)。在评估腋窝淋巴结状态中,放射组学肿瘤标记的 AUC 为 0.67 ($se=0.03$)。这两种特征都具有显著差异。因此,对原发性乳腺肿瘤进行定量 MRI 放射组学分析有助于鉴别侵袭性肿瘤,包括鉴别 Ki-67 表达和鉴别转移性与非转移性淋巴结。Heather 等利用提取的放射学特征和机器学习分类,评估计算机辅助诊断(CAD)在两组患者(一组在中国,一组在美国)乳腺 DCE-MRI 中的表现。该研究纳入 1461 例乳腺病变 DCE-MR 图像(中国,GE 扫描仪,良性病变 300 例,恶性肿瘤 302 例;美国,飞利浦扫描仪,良性病变 268 例,恶性肿瘤 591 例)。38 个描述大小、形状、形态学、动力学和纹理的放射学特征被提取。当使用中国获取的 MRIs 的放射特征对机器分类器进行训练并对美国获取的 MRIs 进行独立测试时,AUC=0.77(0.02),反之 AUC=0.79(0.02)。对于每组数据的交叉验证,美国数据库的 AUC=0.82(0.02),中国数据库的 AUC=0.80(0.02)。不同方法间的 aAUC 比较没有显著差异。从 DCE-MRI 中提取的放射学特征对乳腺病变的良恶性分类是可靠的,这一结果将促进影像组学的临床应用。