·综述·

对比增强能谱诊断乳腺疾病

邢姗姗，芦春花

【摘要】 乳腺癌已经成为女性健康着重关注的问题，而且患病年龄逐渐趋于年轻化。乳腺对比增强能谱摄影是一种新型的乳房 X 线摄影技术，它由低能图和高能图组成，既有与传统乳房 X 线摄影相同的图像，又有与乳腺增强 MRI 相同的肿瘤强化原理。与传统的乳房 X 线技术相比，对比增强能谱技术具有更高的诊断性能。本文主要针对 CESM 技术的临床研究进展作一综述。

【关键词】 乳腺肿瘤；对比增强能谱技术；乳房 X 线摄影术；研究

【中图分类号】R737.9；R816.4 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2019)10-1152-04

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.10.020 开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

乳腺癌是女性最常见的癌症，也是癌症死亡的主要原因。2018 年，全世界有近 210 万名新诊断的乳腺癌患者[1]。而且 50 岁之前患乳腺癌的发病率增加了 20%[2]。乳腺疾病检查方法有很多种，研究表明[3]以乳房 X 线检查为主，超声为辅的筛查模式是乳腺癌筛查的最佳方法。而且乳房 X 线检查已被证明是唯一一种能够降低乳腺癌死亡率的筛查方法，但其基于人群的灵敏度为 75%～80%[4]。目前临床上广泛使用全数字化乳腺摄影(full field digital mammography，FFDM)，但它在很大程度上取决于乳房的密度，FFDM 在致密型乳房中的敏感度只有 62.9%[5]。为了进一步提高乳房 X 线检查的诊断性能，新的乳房 X 线技术不断产生，如数字化乳腺断层摄影(digital breast tomosynthesis，DBT)、对比增强能谱摄影(contrast-enhanced spectral mammography，CESM)，其中 CESM 是利用乳房 X 线摄影技术和基于碘对比剂来提高诊断性能的一种新技术，是基于快速形成的肿瘤微血管的生物学原理。与正常组织相比，对比剂更容易渗透到恶性肿瘤的相关血管中，从而导致肿瘤的强化。这也是乳腺增强 MRI 用以区别良恶性肿瘤的主要成像原理。与传统乳腺 X 线摄影相比，CESM 对于病灶的诊断具有更高的灵敏性和特异性[6,7]。

CESM 技术的方法和原理

为了进行 CESM 检查，注射碘对比剂(1.5 mL/kg)后，在单次乳房压缩期间进行两次能量暴露。注射 2 min后，患者的摄影位置与标准乳房 X 线摄影的位置相同，并且获得双能量图像，图像的获取通常少于 6 s。标准的 4 视图摄影大约需要 10 min 才能完成，CESM 所需的时间与其相似，不过总的摄影时间略高于标准的 FFDM，因为 CESM 需要进行静脉对比剂的注射。

注射碘对比剂后，在 CESM 中每个视图由一个快速获得的低能图像和高能图像组成。低能量的图像是正常的 X 射线束谱，峰值千伏电压(kVp)约为 30 kVp，其具体取决于压缩的乳房厚度和密度；高能量图像使用 45～49 kVp 和额外的 X 射线过滤，以确保 X 射线束光谱几乎完全高于碘的 k 边缘，然后使用双能量加权对数减法技术产生两组图像。低能量图像的摄取与传统的乳房 X 线摄影的剂量相同，其图像与 FFDM 图像相似[8-10]，唯一的区别在于图像采集时乳房中存在碘对比剂。

与传统乳房 X 线摄影比较

Lobbes 等[6]在 CESM 与传统 DM 的比较中对 113 名患者进行了研究，与传统的 DM 相比，CESM 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别增加了 3.1%、45.7%、36.5%、2.9%。在 ROC 曲线上也有类似的趋势：对于常规的乳房 X 线检查，ROC 曲线下的面积(area under curve，AUC)为 0.779；而对于 CESM，AUC 增加到 0.976。研究表明与 DM 相比，CESM 有着更高的灵敏度及特异度。

Dromain 等[10]对 120 名在乳房 X 线检查或超声中发现可疑病灶的患者进行 CESM 检查，其中在传统 DM 中发现可疑病灶 80 个，以病理及随访作为诊断标准，发现 CESM 的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 93%、63%、76%、87%；DM 为 78%、58%、70%、67%。而且他们还发现其中的 23 例多病灶均能由 CESM 检出，而传统 DM 只能检出 16 例。可见，与传统的乳房 X 线检查相比，CESM 不仅提高了诊断性能，还能识别多发病灶。

作者单位：330006 南昌，南昌大学第二附属医院影像中心

作者简介：邢姗姗(1993－)，女，江西宜春人，硕士研究生，住院医师，主要从事乳腺疾病的影像诊断。

通讯作者：芦春花，E-mail：luchunhua130@163.com

与乳腺 MRI 比较

1. 诊断性能的比较

Jochelson 等[11]在 CESM 与 MRI 的比较中对 52 名患者进行了研究，发现 CESM 与 MRI 对乳腺癌的检出率相似，均为 96%。他们还发现 CESM 的阳性预测值为 97%，而 MRI 的阳性预测值为 85%。研究中有 16 名患者有多个病灶，MRI 对肿瘤多灶性的检出率为 94%，而 CESM 只有 56%。研究表明 CESM 较 MRI 有着更高的阳性预测值，而在多灶性的识别中，MRI 明显优于 CESM。

Jiang 等[12]在 CESM 与 MRI 的比较中对 145 例患者共 153 个病灶（良性病灶 36 个，恶性病灶 117 个）进行了研究，发现 CESM 诊断的敏感度、特异度和准确度均略高于 MRI，而二者的 ROC 曲线下面积的差异无统计学意义。

Łuczyńska 等[13]在 CESM 与 MRI 的比较中对 102 例患者共 118 个病灶（恶性病灶 81 个，良性病灶 37 个）进行研究。结果显示 CESM 的敏感度、准确度及阳性预测值均略高于 MRI，阴性预测值明显优于 MRI，其 CESM 的敏感度及阴性预测值均为 100%。CESM、MRI 在 ROC 曲线下面积（AUC）的差异无统计学意义。研究表明[12,13]CESM 与 MRI 的诊断效能相当。

2. 对肿瘤大小测量的比较

Lobbes 等[14]搜集了 87 例行 CESM 检查的乳腺癌病例，并用最大尺寸测量肿瘤大小，其中 57 例可行乳腺 MRI 进行肿瘤大小的测量，发现 CESM、MRI 对肿瘤大小的测量与组织病理大小的 Pearson 相关系数（Pearson's correlation coefficients，PCC）均＞0.9。在测量结果一致的情况下，CESM、MRI 与组织病理的平均差分别为 0.03 mm、2.12 mm。结果显示对于肿块大小的测量，CESM 较 MRI 更为精准。

Fallenberg 等[15]对 80 名新诊断的乳腺癌患者进行了 CESM 和 MRI 检查，并测量病灶的最大尺寸，其中 59 例可以与术后组织进行大小的比较。发现病灶在 CESM、MRI、术后组织的平均最大尺寸为 31.62 mm、27.72 mm、32.51 mm，标准差分别为 24.41 mm、21.51 mm、29.03 mm。研究得出与病理对照，CESM 与 MRI 病灶大小测量之间无显著差异。

与三维超声（3DUS）的比较

Helal 等[16]在 CESM 与 3DUC 的比较中对 300 例乳腺癌进行了研究，发现对肿块大小的判断，CESM 与 3DUS 结果一致；而在肿块大小评判的符合率上，CESM、3DUS 准确度分别为 32.7%、24.7%。同时 CESM 对肿块大小的测量高于病理结果，而 3DUS 的测量值低于病理结果。还发现在多发性病灶的评估上，CESM、3DUS 的准确率分别为 94%、84%。在周围组织的浸润程度的评估上，3DUS 的准确率为 98%，而 CESM 的准确率只有 60%。研究表明在肿块大小评判的符合率及多发性病灶的诊断上，CESM 更有优势；而在周围组织浸润程度的诊断上，3DUS 具有明显的优势。

对新辅助化疗（NAC）的检测

新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy，NAC）可以有效的缩小肿瘤的大小，降低乳腺癌的分期，增加保乳手术的机会。还可以成为术后辅助治疗的有效手段，减少肿瘤播散，消灭微小转移灶。影像检查对 NAC 的患者进行疗效的监测起着关键作用。

Barra 等[17]搜集了两年接受 NAC 治疗的乳腺癌患者，所有患者均行 CESM 和 FFDM 检查，对 NAC 后残留病灶的大小、范围及与病理结果的相关性等进行分析，结果发现 CESM 在 NAC 后残留病灶的评估中，其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 88.33%、100%、100%、66%；而 FFDM 为 50%、50%、50%、25%；可见均明显低于 CESM。他们还发现 CESM 对残存病灶大小的判断与病理结果高度一致。研究表明对于新辅助化疗的检测，CESM 比 FFDM 有着更高的诊断效能及更精确的测量。

Patel 等[18]在 CESM 与 MRI 的比较中对 65 例新辅助化疗后的患者进行了研究，发现 CESM 检测到 NAC 后肿瘤的平均大小为 14.6 mm，MRI 为 14.2 mm，而手术后病理得出的结果为 19.6 mm。他们还进行了等效性试验，以－1 cm 和 1 cm 作为等效性测试的边界，将 CESM/MRI 对病灶大小的测量值与病理学结果的 95%置信区间（confidence interval，CI）进行比较，发现它们之间的差异在－1～1 cm 范围之内，得出 CESM/MRI 测量值与组织病理学结果相当。在 CESM 与 MRI 测量值之间的比较中，发现其 Pearson 相关系数为 0.92，可见 CESM 与 MRI 对新辅助化疗后肿瘤大小的评估效果相当。

在新辅助病例中，MRI 被认为是评估治疗效果的最佳成像方法[19]。但它有一些局限性如设备昂贵，有些医院完全无法配备；患者等待时间长；部分幽闭恐惧症者不能进行该检查等。CESM 成本低，检查时间短，而且 CESM 与 MRI 对新辅助化疗后肿瘤大小的评估效果可能相当，所以 CESM 值得被推广。

CESM 的不足

1. CESM 可能增加放射剂量

Jeukens 等[20]研究发现每个 CESM 暴露的平均腺体剂量为 2.8 mGy，而 FFDM 为 1.55 mGy，可见与 FFDM 相比，单个 CESM 暴露的平均腺体剂量增加了 1.25 mGy(+81%)。Sheng 等[21]对 143 例患者进行了 CESM 与低能图的比较，发现 CESM 的平均腺体剂量比低能图的平均腺体剂量高 26.22%，他们还对不同腺体类型进行了平均腺体剂量变化的比较，发现多量腺体型(ACR-c 型)剂量增加最多，致密腺体型(ACR-d 型)剂量增加最少。James 等[22]研究发现在平均腺体厚度为 63 mm 时，CESM 的曝光剂量为(3.0±1.1) mGy，而 FFDM 的剂量为 2.1 mGy，DBT 的曝光剂量为 2.5 mGy。根据质量标准法案规定，乳房 X 线摄影的放射剂量不能超过 3 mGy，CESM 的平均剂量是否超过其上限剂量，仍需要更多的数据加以证明。

2. 对比剂带来的不良反应

CESM 检查常用的是低渗透性碘对比剂，当使用碘对比剂时，可能会出现一些不良反应，最常见的为过敏和肾功能损害。过敏反应通常为自限性，严重者可能发生过敏性休克。Houben 等[23]观察发现 839 名接受了 CESM 检查的女性发生过敏反应的比例为 0.6%，而且大多数在观察后表现为自限性。碘对比剂引起的对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)及其临床影响一直是一个有争议的话题[24]。Ma 等[25]对 3021 例患者进行了回顾性分析，发现 CIN 的发生率为 7.4%。他们还对发生 CIN 和未发生 CIN 患者之间进行危险因素分析，发现与 CIN 的发生呈正相关的危险因素包括患肾肿瘤、需要进行肾脏手术、升主动脉或心脏手术。

3. CESM 的诊断标准及强化方式的不足

目前 CESM 的 BI-RADS 词典尚不存在，Jiang 等[12]在研究中对乳腺的评判是根据 2013 版乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)标准，在低能图评判的基础上，结合减影图上是否有强化以及病灶强化的形态特征，对 CESM 上的病灶做最终诊断。没有标准的诊断要求，对病灶的诊断就没有统一性。

CESM 是通过病灶的摄碘能力来间接反映其血供情况。Łuczyńska 等[26]对 225 个病灶(127 个浸润性癌，16 个导管原位癌，82 个良性病灶)进行了 CESM 强化特征的研究。结果显示浸润性癌主要表现为中度至明显强化，轻度强化仅占 17%(21/127)；16 例导管原位癌均未表现出明显强化，仅 2 例表现为中度强化；良性病灶中有 60%(49/82)表现出强化，其中轻度强化占 30%，明显强化约占 10%(8/82)而造成误诊。该研究中未详细描述如何判断病灶的强化程度，且 CESM 强化方式未表现出与 MRI 相似的时间-信号强度曲线(time-intensity curve, TIC)，所以在判读的过程中可能出现主观意识。

4. CESM 可能会出现误诊

CESM 显著提高了诊断效能，但仍会出现假阳性和假阴性。假阴性的常见原因是病变没有包括在乳腺 X 线摄影的视野中，Thibault 等[27]报告了 6 例假阴性，其中 4 例为浸润性小叶癌。假阳性最常见于纤维腺瘤，Lobbes 等[6]在回顾性研究中发现 113 例患者中检测到 5 例假阳性。Jochelson 等[11]在 52 例患者中观察到 2 例假阳性结果(值得注意的是，在 MRI 中观察到 13 例假阳性)。Dromain 等[10]研究中发现 13 例异常强化的良性病灶，其中纤维腺瘤 3 例；放射状瘢痕伴典型的导管增生、乳腺腺病、脂肪坏死及纤维囊性乳腺病各 2 例；导管内乳头状瘤及一级分叶状肿瘤各 1 例。

CESM 正在成为乳腺疾病诊断的重要工具之一。目前的研究表明与传统 DM 相比，CESM 不仅提高了诊断的准确性，还提供了更准确的肿瘤大小的评估和多灶性的识别；与 MRI 相比，其潜在优势是检查时间短、易于操作、成本低；CESM 的诊断性能、对肿瘤大小的测量以及对 NAC 的评估与 MRI 可能相当，且 CESM 的假阳性率可能更少。但 CESM 也有很多不足，与传统 DM 相比增加了辐射剂量；与 MRI 相比，CESM 使用碘对比剂代替钆对比剂，可能会带来更严重的不良反应；在多灶性乳腺癌的诊断中，乳腺 MRI 仍应是首选的检查方法；在病灶的强化方式上，CESM 未表现出与 MRI 相似的时间-信号强度曲线(TIC)。未来 CESM 能否取代 MRI 及 FFDM，成为乳腺癌有效的筛查及诊断工具，仍需要更多的数据来证实。

参考文献：

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 1-31.

[2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.

[3] 封任冬，汪华，丁莹莹，等. 乳腺癌筛查模式的探讨[J]. 临床放射学杂志，2016，35(1)：36-40.

[4] Jochelson M. Advanced imaging techniques for the detection of breast cancer[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2012, 32: 65-69.

[5] Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography[J]. Ann Intern Med, 2003, 138(3): 168-175.

[6] Lobbes MB, Lalji U, Houwers J, et al. Contrast-enhanced spectral mammography in patients referred from the breast cancer screening programme[J]. Eur Radiol, 2014, 24(7): 1668-1676.

[7] 张承中，王庆国，王建丰，等. 对比增强能谱乳腺 X 线摄影在诊断乳腺癌中的可行性研究[J]. 放射学实践，2014，29(12)：1420-

1423.

[8] Lalji UC, Jeukens CR, Houben I, et al. Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria[J]. Eur Radiol, 2015, 25(10): 2813-2820.

[9] Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography: Does mammography provide additional clinical benefits or can some radiation exposure be avoided? [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 146(2): 371-381.

[10] Dromain C, Thibault F, Muller S, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results[J]. Eur Radiol, 2011, 21(3): 565-574.

[11] Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma[J]. Radiology, 2013, 266(3): 743-751.

[12] 姜婷婷，张盛箭，李瑞敏，等. 对比增强能谱 X 线摄影对乳腺疾病的诊断价值[J]. 中华放射学杂志，2017，51(4)：273-278.

[13] Łuczyńska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, et al. Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(5): 1358-1367.

[14] Lobbes MB, Lalji UC, Nelemans PJ, et al. The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI[J]. J Cancer, 2015, 6(2): 144-150.

[15] Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, et al. Contrast-enhanced spectral mammography versus MRI: Initial results in the detection of breast cancer and assessment of tumour size[J]. Eur Radiol, 2014, 24(1): 256-264.

[16] Helal MH, Mansour SM, Salaleldin LA, et al. The impact of contrast-enhanced spectral mammogram (CESM) and three-dimensional breast ultrasound (3DUS) on the characterization of the disease extend in cancer patients[J]. Br J Radiol, 2018, 91(1087): 1-9.

[17] Barra FR, de Souza FF, Camelo REFA, et al. Accuracy of contrast-enhanced spectral mammography for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a feasibility study[J]. Radiol Bras, 2017, 50(4): 224-230.

[18] Patel BK, Hilal T, Covington M, et al. Contrast-enhanced spectral mammography is comparable to MRI in the assessment of residual breast cancer following neoadjuvant systemic therapy[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(5): 1350-1356.

[19] Shin HJ, Kim HH, Ahn JH, et al. Comparison of mammography, sonography, MRI and clinical examination in patients with locally advanced or inflammatory breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy[J]. Br J Radiol, 2011, 84(1003): 612-620.

[20] Jeukens CR, Lalji UC, Meijer E, et al. Radiation exposure of contrast enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography[J]. Invest Radiol, 2014, 49(10): 659-665.

[21] 沈茜刚，周良平，郑晓静，等. 对比增强能谱乳腺 X 线摄影的辐射剂量分析[J]. 中国癌症杂志，2017，27(12)：940-945.

[22] James JR, Pavlicek W, Hanson JA, et al. Breast radiation dose with CESM compared with 2D FFDM and 3D tomosynthesis mammography[J]. Am J Roentgenol, 2017, 208(2): 362-372.

[23] Houben IPL, Van de Voorde P, Jeukens CRLPN, et al. Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits[J]. Eur J Radiol, 2017, 94(9): 31-37.

[24] Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH. Contrast media controversies in 2015: imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction[J]. Am J Roentgenol, 2015, 204(6): 1174-1181.

[25] 马丽娅，李震，沈亚琪，等. 碘对比剂相关急性肾损伤及相关危险因素的大样本回顾性研究[J]. 放射学实践，2018，33(9)：918-922.

[26] Łuczyńska E, Niemiec J, Hendrick E, et al. Degree of Enhancement on contrast enhanced spectral mammography (CESM) and Lesion Type on Mammography (MG): comparison based on histological results[J]. Med Sci Monit, 2016, 22(10): 3886-3893.

[27] Thibault F, Balleyguier C, Tardivon A, et al. Contrast enhanced spectral mammography: better than MRI? [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(Suppl 1): S162-S164.

（收稿日期：2018-09-27 修回日期：2019-01-02）