

致密型乳腺对乳腺癌的影响及其补充筛查

张琦, 宋富桂, 吕哲昊, 陈颖

【摘要】 目前数字乳腺断层摄影(DBT)已逐渐替代传统乳腺钼靶。超声联合乳腺钼靶用以探查其他早期的、侵袭性乳腺癌,然而缺少熟练操作者、对操作者的依赖限制了其广泛应用。自动乳腺全容积成像(ABVS)是一种有应用前景的技术,但其仍有处理时间长和假阳性率高的问题。对高风险女性进行对比增强磁共振成像(CE-MRI)补充筛查可减少晚期癌的发生率,减少 MRI 扫描序列可以降低检查成本,增加其可操作性。对比增强数字乳房 X 线照相术(CESM)和分子乳腺成像(MBI)可提高癌症检出率,但是需要进一步筛查和直接活检证实其准确性。本文回顾了致密型乳腺对乳腺癌的影响及致密型乳腺筛查的临床应用新进展,旨在提高致密型乳腺癌的检出率。

【关键词】 乳腺密度; 乳腺肿瘤; 乳房 X 线摄影术; 磁共振成像; 超声检查, 乳房

【中图分类号】 R445.1; R445.2; R816.4; R655.8; R737.9 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2020)06-0806-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.06.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



乳腺钼靶作为乳腺癌筛查手段可以降低乳腺癌死亡率^[1]。乳腺癌的死亡率在被建议进行钼靶筛查的患者中可减少 25%~31%,在实际进行筛查的患者中可减少 38%~48%^[2]。

部分有高风险患乳腺癌的患者在常规乳腺钼靶摄片复查间隔期中,因病原基因突变产生肿块或其他症导致“间期癌”的发生率增高^[3],且间期癌的预后比定期筛查检出的乳腺癌愈后更差。此外,间期癌的发生率随乳房密度的增加而增加,并在有乳腺癌病史的患者中也较高。

由于用 MRI、超声或其它方法进行补充筛查的随机试验需要长期(>10 年)跟进,并且随检查技术的改变检查结果也随之过时。因此,我们应该重点筛查可以降低乳腺癌死亡率的关键因素,如淋巴结阴性的侵袭性癌的检测和间期癌的检测。这篇综述的目的是研究致密型乳腺的患者在这种关键点进行的补充筛查。

乳房密度风险和掩蔽效应

Wolfe^[4]将在乳腺钼靶上呈结节状致密的乳腺组织与患乳腺癌的风险性相关联,研究证实与非结节状致密的乳腺相比,结节状致密与极度致密的乳腺患乳腺癌的比例更高[17/93 (18.3%) vs 17/187 (9%)] ($P=0.043$)^[5]。

乳腺成像报告和数据系统(BI-RADS)将乳腺分

为脂肪型、少量腺体型、异质性致密(可能出现模糊肿物检出)以及致密型(降低了乳腺钼靶检查的灵敏性)4 类。在最新版本的 BI-RADS 分类中更加强调了掩蔽效应:在部分局部致密的乳房中小的非钙化肿块可能显示不清,这类乳房也应归类为异质性致密。

乳房密度是乳腺癌最大的风险因素之一。据估计密度的风险占绝经前患乳腺癌所有风险因素的 39%、绝经后的 26%^[6]。由于致密型乳腺在钼靶上容易掩盖非钙化性癌,降低其检查的敏感性,因此可能会延误恶性结果的诊断。研究强调乳腺钼靶对病灶检出的敏感度在脂肪型乳腺中为 85.7%~88.8%,而在极度致密乳腺中降低到了 62.2%~68.1%^[7];此外, Berg^[8]等发现在包含致密乳腺作为危险因素的数据组中钼靶结合超声筛查和钼靶结合 MRI 筛查乳腺癌的敏感度仍然低于非致密组。

数字乳腺断层合成(DBT)

断层合成,也称 3D 钼靶,是一种数字化乳房摄影技术,即 X 射线管弧形移动时从多个角度捕获低剂量图像,并把这些投射图像获得的数据重建为 1 毫米层厚的图像。3D 钼靶可以从不同角度投照,将所获得的影像重组为一系列断层影像,使乳腺中不同的高度、位置和形态的病变在不同层面均得以成像。数字乳腺断层合成(digital breast tomosynthesis, DBT)图像不仅能重建二维图像,还能重建三维图像。三维重建图像能更加直观的显示病灶与周围腺体组织之间的关系^[9]。因此 DBT 可以有效地减少组织重叠的影响,提高影像的清晰度,有利于正常组织和病变的区分,增加

作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院放射科

作者简介:张琦(1994—),女,哈尔滨人,硕士研究生,住院医师,主要从事乳腺疾病诊断工作。

通讯作者:陈颖, E-mail:1303993666@163.com

癌灶检出率,降低复检率^[10]。

DBT 联合数字乳腺 X 线照相术(full-field digital mammography, FFDM)显著提高了病灶的可见性,尤其是对于肿块样病灶,结合 DBT 比单独 FFDM 具有更高的检出率^[9]。Friedewald 等^[11]使用以往的多中心数据证实,在钼靶中加入 DBT 能增加每 1,000 个摄片中 1.2 个(95%CI, 0.8~1.6)癌症的检出。DBT 还降低了散在的少量腺体型和异质性密集的乳房亚组的召回率;但 DBT 在脂肪为主型的患者中召回率没有明显下降,并且对极度致密型乳腺癌的检出没有明显改进^[12]。

超声波筛查

致密型乳腺在钼靶检查后补充超声检查可使每 1000 名乳腺癌的检出率提高 1.8%~4.6%^[13,14]。此外,在钼靶后补充超声检查,间期癌的发生率为 9/111(8%),相较单独进行超声检查的患者明显减少,这表明乳腺钼靶联合超声检查对有乳腺癌病史等危险因素以及致密型乳腺患者的乳腺筛查具有较高的临床应用价值。

普通医生使用常规手持式超声(hand-held ultrasound, HHUS)的癌症检出率为 2.5/1000 人,略低于有经验医生进行超声筛查检出的每 5.3/1000 人^[14]。为了将检测与图像采集分开,提高超声筛查的实用性,开发出自动乳腺全容积成像(automated breast volume scanning, ABVS)。ABVS 提供了标准化检查方式并使得乳房组织可视化。ABVS 对每张图像都可以形成一个基于个人经验和诊断协议的学习曲线^[15]。在使用 HHUS 检查乳腺病变患者时,联合使用 ABVS 进行检查,可有效提高病灶总检出率和灵敏度、特异度及准确率^[16]。ABVS 也可用于测量乳房密度,但是将这些技术纳入临床实践仍需进一步研究。

在 ACRIN 6666 筛查项目中发现,钼靶后进行超声筛查,假阳性率也会增加。在首次普查中假阳性率增长为 15.1%(95%CI:13.5~16.6),但把超声作为首选时假阳性率降至 7.4%(95%CI:6.6~8.2)^[14],这可能是由于致密型乳腺在钼靶上腺体重叠的掩蔽效应导致误诊,而超声检查受腺体含量的影响较小。Weigert 等^[17]发现第 1 年使用 HHUS 进行筛查时,假阳性率增长为 12.0%,随后几年降至平均 9.9%。

ASTOUND 实验研究分析了在致密型乳腺癌患者中把 DBT 和超声作为钼靶补充筛查的表现^[18]。第 1 年的中期分析结果显示在 3231 名钼靶检查结果为阴性患者中利用 DBT 和超声共额外检出了 24 例乳腺癌(23 种为侵袭性),其中 DBT 发现了 13 例(增加的癌症检出约每 1000 人中 4.0 人;95%CI),专业医生操

作的 HHUS 发现了 23 例(增加的癌症检出约每 1000 人中 7.1 人;95%CI),同时,钼靶联合超声筛查要比联合 DBT 假阳性召回率和活检率更低。

磁共振成像(MRI)

美国放射学会指南建议乳腺癌高风险患者应从 25~30 岁开始每年进行 MRI 筛查。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)建议进行过非典型病变活检或患导管内原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)的患者也应将 MRI 作为补充筛查。美国放射学会建议对所有 50 岁之前确诊乳腺癌的患者和 50 岁以后仍为致密型乳腺的患者每年进行 MRI 补充筛查^[19]。背景实质增强(background parenchymal enhancement, BPE)被认为是与乳腺癌风险相关的生物标志物,但由于难以选择嵌入脂肪组织中的正常纤维腺体,即使在三维 MRI 的最高空间分辨率下,量化 BPE 也较复杂^[20]。但相对纤维腺体数量和 BPE 也应包括在 MRI 报告内。

MRI 对高危患者的敏感性在不相同研究中从 71%到 100%不等,其优势在于不受乳房密度影响。动态对比增强 MRI 对于乳腺内病灶的检出率明显高于乳腺 X 线摄影,并且 MRI 可从形态学及血流动力学等多个方面综合分析病变性质,对于乳腺癌的检测具有极高的价值^[21]。Meta 分析显示单独 MRI 检查的敏感度为 77%,当 MRI 与乳腺钼靶结合时敏感度为 94%^[22]。此外, MRI 的年检增加了致病性 BRCA1/BRCA2 携带者的小侵袭性癌症的检出率。Heijnsdijk 等^[23]分析在平均每人进行 3 次 MRI 筛查后,两个突变基因携带组内无其他转移灶患者的生存率明显提高。由于三阴性乳腺癌和携带 BRCA1 突变基因的基本表型的乳腺癌快速增长,因此建议除了每年的 MRI 筛查,每 6 个月应行高风险筛查、临床触诊和(或)超声监测^[24]。对淋巴结阴性的侵袭性癌症的检测应采取每 6 个月钼靶和 MRI 交替检查,其诊断效能优于每年同时该两项检查^[25]。

Warner 等报道^[26] MRI 可以早期发现病变,在进行 MRI 检查的患者中,淋巴结阴性的侵袭性癌症检出率增加到 85%(对照组为 54%)。除外双侧乳房切除的致病性基因突变的患者,有乳腺癌病史的患者(personal history of breast cancer, PHBC)和有乳腺癌家族史但无致病基因突变的患者相比,前者患乳腺癌的风险要高。且 50 岁之前被诊断为乳腺癌和 50 岁后仍为致密型乳腺的患者,一生中再次患癌风险超过 20%^[27]。此外,在 PHBC 中钼靶敏感性降低且间期癌症发病率至少翻一倍。50 岁之前在 PHBC 的患者监测中加入 MRI 提高了侵袭性癌的检出率并降低间

期癌发病率^[28]。

Berg 等^[29]报道在 ACRIN 6666 项目的最后一年, 512 名处于乳腺癌高风险的患者减少了 MRI 检查, 这可能是由于部分患者对钆在大脑部分沉积或检查费用较高的顾虑。为改善 MRI 检查方法且降低检查费用, Kuhl 等^[30]引入了超快速 3min 乳腺 MRI, 并证实了缩短 MRI 乳腺检查时间仍具有相当好的敏感性和特异性。

前景展望

评估在致密型乳腺患者中进行对比增强能谱 X 线 (contrast enhanced spectral mammography, CESM) 筛查已经有探索性成果。CESM 的癌症检出与 MRI 相当具有更好的特异性。Jochelson 等^[31]报道了 307 名高风险性患者进行 CESM 和 MRI 筛查的结果, 有两例侵袭性癌症在两种检查中均可见, 一例导管内原位癌 (DCIS) 仅在 MRI 上可见, 阳性预测率为 2/13 (CESM 为 15%), 3/21 (MRI 为 14%)。

使用扩散加权 (diffusion weighted imaging, DWI) 非增强技术的 MRI, 对钼靶遮蔽的致密型乳腺癌是另一种有前景的检查方式, 其优势是无需使用静脉注射钆对比剂就能区分正常纤维组织和恶性肿瘤。

分子乳腺成像 (molecular breast imaging, MBI) 是功能性成像, 它和乳腺钼靶获得标准视图方式类似, 静脉注射^{99m}Tc-MIBI 后施加较温和压迫进行头尾位 (CC) 和内外斜位 (MLO) 的投射。MBI 作为对致密型乳腺患者的补充筛查技术, 增加的癌症检出率在每千人 7.5~8.8 人不等; MBI 检测到的肿块大小的中位数约为 1.0cm, 额外召回率为 5.9%~8.4%, 而阳性预测率在 19% 和 33% 不等^[32,33]。

参考文献:

- [1] Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the american cancer society[J]. JAMA, 2015, 314(15): 1599-1614.
- [2] Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(11): dju404.
- [3] Melissa Pilewskie, Emily C. Zabor, Elizabeth Gilbert, et al. Differences between screen-detected and interval breast cancers among BRCA mutation carriers[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 175(1): 141-148.
- [4] Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 1976, 126(6): 1130-1137.
- [5] Laura Ward, Heller S, Hudson S, et al. Parenchymal pattern in women with dense breasts. Variation with age and impact on screening outcomes: observations from a UK screening programme[J]. Eur Radiol, 2018, 28(11): 4717-4723.
- [6] Engmann NJ, Golmakani MK, Miglioretti DL, et al. Population-at-

- tributable risk proportion of clinical risk factors for breast cancer [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(9): 1228-1236.
- [7] Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2011, 155(8): 493-502.
- [8] Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? [J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 192(9): 390-399.
- [9] 朱宏, 柴维敏, 严福华, 等. 基于 EMPIRE 算法的数字乳腺断层合成 X 线成像结合重建二维及三维图像对乳腺良恶性病灶的鉴别诊断价值[J]. 放射学实践, 2019, 34(2): 157-162.
- [10] 柳杰, 刘佩芳. 数字乳腺断层摄影在乳腺筛查中的应用进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2018, 41(3): 319-323.
- [11] Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography[J]. JAMA, 2014, 311(24): 2499-2507.
- [12] Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis and digital mammography in dense and nondense breasts[J]. JAMA, 2016, 315(16): 1784-1786.
- [13] Kim SY, Han BK, Kim EK, et al. Breast cancer detected at screening us: survival rates and clinical-pathologic and imaging factors associated with recurrence[J]. Radiology, 2017, 284(2): 354-364.
- [14] Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk[J]. JAMA, 2012, 307(13): 1394-1404.
- [15] 唐郭雪, 李安华, 林僖. 自动乳腺超声检查: 回顾与展望[J]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2017, 14(9): 644-647.
- [16] 李新彦, 张会珍. 常规手持式超声联合三维自动化乳腺超声在乳腺病灶良恶性病变诊断中的应用价值[J]. 中国医学装备, 2018, 15(8): 59-62.
- [17] Weigert JM. The connecticut experiment; the third installment: 4 years of screening women with dense breasts with bilateral ultrasound[J]. Breast J, 2017, 23(1): 34-39.
- [18] Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, et al. Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: interim report of a prospective comparative trial[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(16): 1882-1888.
- [19] Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, et al. Breast cancer screening in women at higher-than average risk: recommendations from the ACR[J]. J Am Coll Radiol, 2018, 15(3 Pt A): 408-414.
- [20] 南聪慧, 张伟, 王慧颖, 等. 动态增强 MRI 定量评估乳腺良恶性病变的效能[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(4): 558-562.
- [21] 彭珩, 龙莉玲. 乳腺 MRI 与乳腺 X 线摄影在乳腺疾病中的诊断价值分析[J]. 放射学实践, 2017, 32(3): 248-252.
- [22] Warner E, Messersmith H, Causer P, et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(9): 671-679.
- [23] Heijnsdijk EA, Warner E, Gilbert FJ, et al. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(9): 1458-1468.

- [24] 王红霞,盛媛,刘赞,等.中国乳腺癌患者 BRCA1/2 基因检测与临床应用专家共识(2018 年版)[J].中国癌症杂志,2018,28(10):787-800.
- [25] Cott Chubiz JE, Lee JM, Gilmore ME, et al. Cost effectiveness of alternating magnetic resonance imaging and digital mammography screening in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers[J]. Cancer, 2013, 119(6):1266-1276.
- [26] Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13):1664-1669.
- [27] Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, et al. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR[J]. J Am Coll Radiol, 2018, 15(3 Pt A):408-414.
- [28] Cho N, Han W, Han BK, et al. Breast cancer screening with mammography plus ultrasonography or magnetic resonance imaging in women 50 years or younger at diagnosis and treated with breast conservation therapy[J]. JAMA Onco, 2017, 13(11):1495-1502.
- [29] Berg WA, Blume JD, Adams AM, et al. Reasons women at elevated risk of breast cancer refuse breast MR imaging screening: ACRIN 6666[J]. Radiology, 2010, 254(1):79-87.
- [30] Kuhl CK, Schrading S, Strobil K, et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging(MRI): first post contrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(22):2304-2310.
- [31] Jochelson MS, Pinker K, Dershow DD, et al. Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study[J]. Eur J Radiol, 2017, 97(1):37-43.
- [32] Rhodes DJ, Hruska CB, Phillips SW, et al. Dedicated dual-head gamma imaging for breast cancer screening in women with mammographically dense breasts[J]. Radiology, 2011, 258(1):106-118.
- [33] Rhodes DJ, Hruska CB, Connors AL, et al. Journal club: molecular breast imaging at reduced radiation dose for supplemental screening in mammographically dense breasts[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 204(2):241-251.

(收稿日期:2019-04-28 修回日期:2019-07-13)

关于开放科学标识(OSID)码告《放射学实践》杂志作者和读者书

《放射学实践》杂志自 2018 年 4 月起正式加入 OSID 开放科学计划。通过在杂志每篇论文上添加开放科学(资源服务)标识码(Open Science Identity, OSID),为读者和作者们提供增值服务。每一篇被纳入 OSID 开放科学计划的论文,将匹配一个专属的 OSID 识别码。此码就如同一个具有交互功能的论文“身份证”,给作者提供了更好地与业界同伴交流成果的途径。

OSID 码中包含以下 5 项内容:①作者介绍论文的语音(不超过 1 分钟);②作者与读者在线交流;③作者与读者互动交流精选问答合集;④作者本篇论文的读者圈;⑤论文附加说明(可选择上传论文相关图片或视频)。其中,作者介绍论文的语音是 OSID 识别码必须包含的内容;论文附加说明中,可上传论文相关图片或视频,这为弥补纸载体承载内容的局限性提供了一种有效途径。这 5 项互动内容,让作者的论文转换成知识工作者互动、交流的载体平台,使论文变得与众不同,从而提升论文的阅读量、下载量和引用率,并促进学术交流。上传论文的语音介绍,是一种传播作者学术成果的途径,能更好地展现作者的研究成果,提升作者的影响力和学术评价。

同时,我们会为每篇论文的作者开通一个 OSID 开放科学作者账号,并通过邮件告知作者。作者通过微信扫描邮件中的二维码并关注公众号“SAYS 管理平台”,上传对所著论文的 1 分钟语音介绍,以及附加说明(实验过程、推演数据、图像、视频等),完成本刊稿件录取、发表之前的最后一步。登陆作者账号后,作者即刻拥有所著论文的读者圈和问答,可与读者进行交流互动(读者只需在微信上扫 OSID 码,即可直接向作者提问或互动沟通)。

如您有任何疑问,请咨询工作人员 刘琦(电话:18062026009;微信/QQ:249115562)

董盈盈(电话:15623095186;QQ:2368705356;微信号:UED-Test1)

感谢您对本刊的支持,欢迎继续赐稿!

《放射学实践》杂志社