

· 论著 ·

乳腺专用伽马成像在乳腺癌诊断中的意义

杨为戈 石洪成 谭辉 王红 朱玮 杨子昂 张宏伟

【摘要】 目的 探讨乳腺专用伽马成像(BSGI)在乳腺癌诊断中的意义。方法 对 2012 年 3 月至 2013 年 12 月本院收治的 136 例体格检查发现或偶然发现乳腺肿块、拟行手术的女性患者进行前瞻性研究,检测 BSGI 高低浓聚值比,并将 BSGI 结果与病理结果进行对比。采用 Mann-Whitney U 非参数检验分析良、恶性肿瘤之间 BSGI 高低浓聚值比的差异。结果 BSGI 诊断乳腺癌的灵敏度、特异度、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为 95.1% (97/102)、73.5% (25/34)、89.7% (122/136)、91.5% (97/106)、83.3% (25/30)。乳腺癌的 BSGI 高低浓聚值比明显高于良性肿瘤(2.98 ± 1.29 比 0.95 ± 1.11 , $Z = -7.125$, $P = 0.000$)。结论 BSGI 对于乳腺癌的诊断具有很好的临床应用价值。

【关键词】 乳腺肿瘤; 诊断显像

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

Clinical significance of breast-specific gamma imaging in diagnosis of breast cancer Yang Weige, Shi Hongcheng, Tan Hui, Wang Hong, Zhu Wei, Yang Zi'ang, Zhang Hongwei. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Zhang Hongwei, Email: zhang.hongwei@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical significance of breast-specific gamma imaging (BSGI) in diagnosis of breast cancer. Methods We performed a perspective study of 136 patients with indeterminate breast lesions who underwent dual-phase BSGI in our hospital from March 2012 to December 2013. All included lesions were confirmed by pathology. BSGI was evaluated based on the visual interpretation and dual-phase semi-quantitative indices of lesion to non-lesion (L/N) ratio, which were compared with pathological results. Difference of L/N ratio of BSGI between benign and malignant breast lesions was analyzed by Mann-Whitney U nonparametric test. Results The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of BSGI in the diagnosis of breast cancer were 95.1% (97/102), 73.5% (25/34), 89.7% (122/136), 91.5% (97/106) and 83.3% (25/30), respectively. L/N ratio of BSGI in breast cancer was significantly higher than that of benign tumor (2.98 ± 1.29 vs 0.95 ± 1.11 , $Z = -7.125$, $P = 0.000$).

Conclusion BSGI has a significant clinical value in the diagnosis of breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Diagnostic imaging

乳腺专用伽马成像(breast-specific gamma imaging, BSGI), 又称乳腺分子成像, 是一种经过改进的乳腺闪烁扫描技术(breast scintigraphy), 也就是使用小视野伽马相机与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -sestamibi 示踪剂的乳腺功能成像技术。BSGI 由 Brem 等^[1]于 2002 年应用于临床并取得成功。与使用大视野伽马相机相比, BSGI 能更敏感地检测出小病灶, 能检出的最小浸润性癌与导管原位癌直径均 $<1\text{ cm}$, 并且在 $<1\text{ cm}$ 的恶性病灶中阳性检出率为

88.9%^[2]。本研究总结了 2012 ~ 2013 年本院 BSGI 在乳腺肿瘤诊断方面的应用结果, 并对 BSGI 高低浓聚值比与肿瘤特性的关系进行了分析。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2012 年 3 月至 2013 年 12 月, 本院对 136 例体格检查发现或偶然发现乳腺肿块、拟行手术治疗的女性患者进行前瞻性研究。患者年龄为 28.0 ~ 87.0 岁, 平均年龄为(59.0 ± 12.6)岁, 均在本院行 BSGI 检查。患者均签署 BSGI 检查知情同意书。哺乳、妊娠、BSGI 检查前行放射治疗及化疗、BSGI 检查前行乳房和腋窝部位组织学穿刺活

组织检查者均不纳入本研究。

1.2 BSGI 检查方法

在患乳对侧的肘静脉或手背静脉注射^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈(MIBI)(上海欣科医药有限公司提供)740 MBq 后 5 min,采用配备有低能通用型准直器的 Dilon 6800 型单探头伽玛照相机(Dilon Technologies,美国)分别采集双侧乳房头尾位(CC 位)与内外侧斜位(MLO 位)图像,采集时间各 6 min。

1.3 图像分析及诊断标准

BSGI 检查结果由 2 位经验丰富的核医学科医师共同分析。根据 2010 年美国核医学会(Society of Nuclear Medicine, SNM)发布的 BSGI 操作指南^[3],图像分为 5 级:1 级,双乳未见明显放射性异常浓聚;2 级,正常乳腺组织小片状或斑片状放射性浓聚;3 级,片状或斑片状放射性异常浓聚灶;4 级,局灶性放射性低浓聚灶;5 级,局灶性放射性高浓聚灶或局灶性放射性低浓聚灶伴腋窝浓聚。1~3 级为(-),4~5 级为(+)。另外,本研究选取局灶浓聚最高值与区域浓聚最低值之比作为高低浓聚值比。

1.4 统计学处理

以病理结果为对照,计算 BSGI 诊断乳腺良恶性肿瘤的灵敏度、特异度、准确性、阳性预测值和阴性预测值。因 BSGI 高低浓聚值比呈偏态分布,故采用 Mann-Whitney U 非参数检验分析 BSGI 高低浓聚值比与肿块良恶性之间的关系。采用配对

χ^2 检验比较 BSGI 检查结果与病理结果的差异。统计软件为 SPSS 21.0。 $P<0.050$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BSGI 与病理结果

136 例患者均行手术治疗,术后病理诊断为乳腺癌 102 例,乳腺良性病变 34 例。BSGI 诊断假阴性 5 例(2 例导管原位癌,2 例浸润性导管癌,1 例腋窝隐匿性癌),假阳性 9 例(2 例良性分叶状肿瘤,4 例乳腺炎性反应,2 例导管内乳头状瘤,1 例纤维腺瘤)。BSGI 典型图像如图 1。

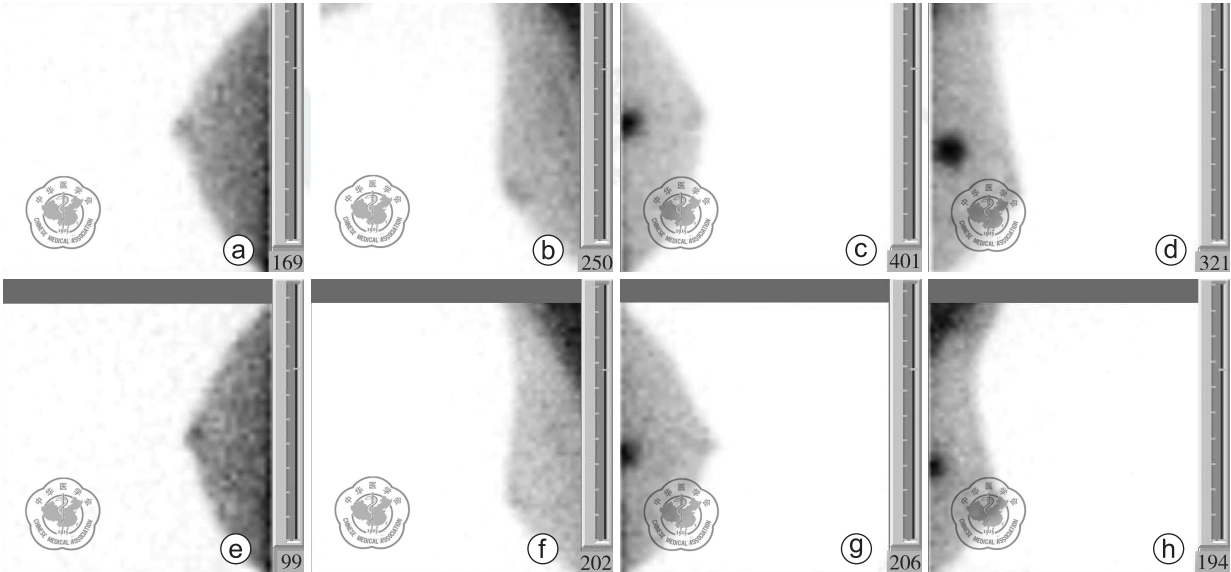
BSGI 诊断乳腺癌的灵敏度、特异度、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为 95.1%(97/102)、73.5%(25/34)、89.7%(122/136)、91.5%(97/106)、83.3%(25/30)。

BSGI 检查结果与病理结果的差异无统计学意义($P=0.424$),两者的一致性程度比较高($Kappa=0.714, P=0.000$)(表 1)。

表 1 乳腺专用伽马成像结果与病理结果的关系(例)

乳腺专用伽马成像	病理结果		合计
	+	-	
+	97	9	106
-	5	25	30
合计	102	34	136

配对 χ^2 检验: $P=0.424$; 一致性检验: $Kappa=0.714, P=0.000$

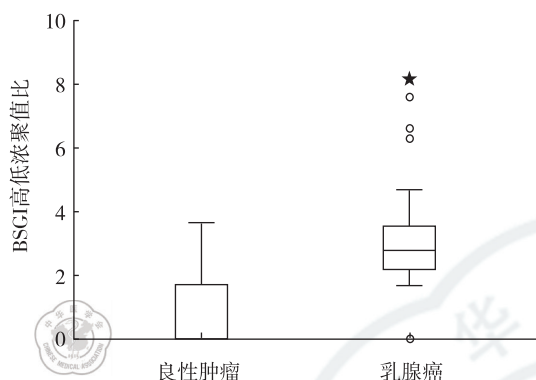


a:右侧乳腺头尾位(CC 位)即时显像;b:右侧乳腺内外侧斜位(MLO 位)即时显像;c:左侧乳腺 CC 位即时显像;d:左侧乳腺 MLO 位即时显像;e:右侧乳腺 CC 位 2 h 后显像;f:右侧乳腺 MLO 位 2 h 后显像;g:左侧乳腺 CC 位 2 h 后显像;h:左侧乳腺 MLO 位 2 h 后显像
在左侧乳腺的 CC 位及 MLO 位均可检测到黑色的异常显影,病理证实为浸润性导管癌

图 1 乳腺专用伽马成像典型图

2.2 BSGI 高低浓聚值比与肿瘤性质的关系

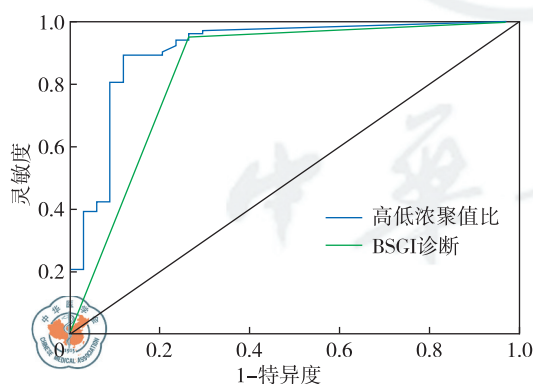
BSGI 高低浓聚值比中位数为 2.36 ($P_{25} \sim P_{75}$: 1.80 ~ 3.26), 其中良性肿瘤为 0 ($P_{25} \sim P_{75}$: 0 ~ 1.74), 乳腺癌为 2.79 ($P_{25} \sim P_{75}$: 2.16 ~ 3.57), 两者比较差异具有统计学意义 ($Z = -7.125$, $P = 0.000$, 图 2)。



乳腺癌的乳腺专用伽马成像 (BSGI) 高低浓聚值比显著高于乳腺良性肿瘤 ($Z = -7.125$, $P = 0.00$); ○: 异常值; ★: 极端异常值

图 2 乳腺良性肿瘤与乳腺癌的 BSGI 高低浓聚值比

绘制 BSGI 高低浓聚值比和 BSGI 诊断的 ROC 曲线如图 3。BSGI 诊断的 ROC 曲线下面积为 0.84 ± 0.05 ($P = 0.000$), 而 BSGI 高低浓聚值比的 ROC 曲线下面积为 0.91 ± 0.03 ($P = 0.000$)。不论是 BSGI 的诊断, 还是 BSGI 高低浓聚值比都具有很高的诊断效率, 相对于零假设实面积 (0.5) 差异具有统计学意义。



BSGI 诊断的 ROC 曲线下面积为 0.84 ± 0.05 ($P = 0.000$), 而 BSGI 高低浓聚值比的 ROC 曲线下面积为 0.91 ± 0.03 ($P = 0.000$); 不论是 BSGI, 还是 BSGI 高低浓聚值比都具有很高的诊断效率, 相对于零假设实面积 (0.5) 差异具有统计学意义

图 3 乳腺专用伽马成像 (BSGI) 的 ROC 曲线

3 讨论

目前乳腺癌术前的影像学检查技术, 如超声、X 线摄影、核磁共振, 其主要反映乳腺组织物理特性的改变。对于肿瘤代谢功能的评价可以使用正电

子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET), 但 PET 价格昂贵, 对小于 1 cm 的病灶诊断灵敏度不高, 主要用于对转移灶的评估, 而对原发灶的检查并无特殊意义。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 是一种带有正电荷的脂溶性化合物, 进入体内后 90% 可经被动弥散进入细胞内的线粒体, 在体内衰变时可释放出伽马射线, 此种伽马射线可以利用特殊的伽马相机进行检测。体外实验证明, 肿瘤细胞对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 的摄取比正常细胞高 50% 以上^[4], 这可能与肿瘤细胞代谢活跃有关。Khalkhali 等^[5] 于 1994 年将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 专门用于乳腺闪烁扫描技术, 其后的研究显示 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 在检测乳腺恶性肿瘤方面具有一定价值。

在临床研究中, BSGI 能够弥补乳房超声、X 线摄影及核磁共振的不足。BSGI 的结果既不受乳腺密度影响^[6], 又可以减少假阳性率高带来的不必要的活组织穿刺检查; 乳腺癌的某些特殊病理类型如浸润性小叶癌在早期使用传统乳腺癌检查方法难以检出, 而 BSGI 对浸润性小叶癌检出的灵敏度超过 90%^[7]。对于确诊乳腺癌的患者, 除已检出病灶之外, 同侧或对侧同时存在其他病灶的可能性增大^[8]。Zhou 等^[6] 的研究表明, 10.9% 已确诊的乳腺癌患者存在着同侧或对侧的隐匿性病灶, 而这些病灶在术前常不被超声和 X 线摄影检出。使用 BSGI 检查则可大大提高这类肿瘤的检出率。BSGI 在决定病变范围和手术方式方面也具有重要意义, 可以避免患者不必要的二次手术和 (或) 化疗。BSGI 还具有无痛苦、易被患者接受、检查时间短、比较经济和非常安全等优点。Weigert 等^[9] 回顾性分析了多中心研究的 1042 例可疑乳腺恶性疾病患者的 BSGI 资料, 结果显示, BSGI 诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 91%、71%、57% 和 96%, 其中 329 例患者还进行了 X 线摄影, 对比分析发现 BSGI 诊断的灵敏度和阴性预测值均为 93%, 高于 X 线摄影的 74% 和 82%, 但特异度和阳性预测值 (70% 和 68%) 均低于 X 线摄影 (79% 和 71%)。

本研究中, BSGI 诊断乳腺癌的灵敏度、特异度、准确性、阳性预测值和阴性预测值分别为 95.1% (97/102)、73.5% (25/34)、89.7% (122/136)、91.5% (97/106)、83.3% (25/30)。与以往的研究相比, 本组 BSGI 诊断的敏感度、特异度和阳性预测值更高, 但是阴性预测值较低。即使如此仍高于 X 线摄影的各项指标^[10-11]。

本研究中 BSGI 的阴性预测值只有 83.3% (25/30), 有 5 例假阴性, 其中 4 例可能是由于乳

房较小、病灶位置较深所致,另 1 例为腋窝隐匿癌,从而导致病灶采集视野不够。此类问题需要核医学科医师结合其他影像学诊断结果仔细操作,尽量将可疑部位置于采集视野内。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MIBI 的摄取主要与细胞内线粒体数目及活力有关^[1-2],但由于其为非特异肿瘤显像剂,一些增生活跃的良性病灶也会摄取,导致诊断效能降低。本组病例中,2 例良性分叶状肿瘤、4 例乳腺炎性反应、2 例导管内乳头状瘤、1 例纤维腺瘤均为假阳性。这提示临床医师:虽然 BSGI 诊断率高于 X 线摄影、超声等常规检测手段,但临床上还是要结合查体和 X 线摄影、超声、MRI 等其他影像学检查方法来提高诊断的准确性。

BSGI 高低浓聚值比并未列入美国核医学会的 BSGI 指南,但其在良恶性肿瘤中的数值显著不同,将来很有可能被列为重要诊断指标。从 ROC 曲线中也可看出,BSGI 在乳腺癌诊断中具有重要意义。BSGI 具有上述种种优势,但仍存在一些不足,包括部分患者不愿接受放射性同位素诊断、目前应用尚未得到推广等。

目前,乳腺癌的影像学诊断虽已得到长足发展,但是仍有部分误诊率。本研究结果表明,BSGI 对于乳腺良恶性肿瘤的鉴别诊断具有很好的临床应用价值,从肿瘤代谢的角度为临床提供了又一种诊断利器。

参 考 文 献

- [1] Brem RF, Schoonjans JM, Kieper DA, et al. High-resolution scintimammography: a pilot study [J]. J Nucl Med, 2002, 43(7):909-915.
- [2] Kieper D, Brem RF, Hoeffler R, et al. Detecting infiltrating lobular carcinoma using scintimammographic breast specific gamma imaging [J]. Phys Med, 2006, 21 suppl 1: 125-127.
- [3] Goldsmith SJ, Parsons W, Guiberteau MJ, et al. SNM practice guideline for breast scintigraphy with breast-specific gamma-cameras 1.0 [J]. J Nucl Med Technol, 2010, 38(4): 219-224.
- [4] Sampalis FS, Denis R, Picard D, et al. International prospective evaluation of scintimammography with (99m) technetium sestamibi [J]. Am J Surg, 2003, 185(6): 544-549.
- [5] Khalkhali I, Mena I, Jouanne E, et al. Prone scintimammography in patients with suspicion of carcinoma of the breast [J]. J Am Coll Surg, 1994, 178(5): 491-497.
- [6] Zhou M, Johnson N, Gruner S, et al. Clinical utility of breast specific gamma imaging for evaluating disease extent in the newly diagnosed breast cancer patient [J]. Am J Surg, 2009, 197(2): 159-163.
- [7] Helvie MA, Paramagul C, Oberman HA, et al. Invasive lobular carcinoma. Imaging features and clinical detection [J]. Invest Radiol, 1993, 28(3): 202-207.
- [8] Kieper D, Brem R, Hoeffler R, et al. Detecting infiltrating lobular carcinoma using scintimammographic breast specific gamma imaging [J] Phys Med, 2006, 21 suppl 1: 125-127.
- [9] Weigert JM, Bertrand ML, Lanzkowsky L, et al. Results of a multicenter patient registry to determine the clinical impact of breast-specific gamma imaging, a molecular breast imaging technique [J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 198(1): W69-75.
- [10] Brem RF, Ioffe M, Rapelyea JA, et al. Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI, and breast-specific gamma imaging [J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 192(2): 379-383.
- [11] 尤志俊, 苏畅, 王鸣, 等. 钼靶 X 线假阴性乳腺癌患者临床病理学特点的回顾性分析 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(1): 30-33.

(收稿日期: 2014-04-08)

(本文编辑: 罗承丽)

杨为戈, 石洪成, 谭辉, 等. 乳腺专用伽马成像在乳腺癌诊断中的意义 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2014, 8(4): 244-247.