

· 论著 ·

MRI 快速检查法对致密型乳腺中乳腺癌检出的应用价值

陈双庆 黄敏 沈玉英 蔡庆 许传琥 刘晨鹭 游小慧

【摘要】 目的 探讨 MRI 快速检查法(AP)在致密型乳腺中对乳腺癌检出的应用价值。**方法** 回顾性收集 2014 年 9 月至 2015 年 6 月在南京医科大学附属苏州医院就诊的患者资料,对 172 例 X 线摄影(MG)检查符合致密型乳腺的患者行 MRI 动态增强检查[AP 和常规检查法(FDP)]及穿刺活组织检查,AP 仅仅读取首次增强减影及最大密度投影图像,FDP 读取全部 MRI 动态增强图像,分别计算 MG、AP 及 FDP 三种方法在致密型乳腺中对乳腺癌检出的敏感度、特异度、阳性似然比(PLR)和阴性似然比(NLR)。采用受试者工作特征(ROC)曲线比较三者对乳腺癌的诊断能力。**结果** 172 例致密型乳腺中共检出 56 例乳腺癌,病理结果显示,DCIS 12 例,浸润性导管癌 37 例,浸润性小叶癌 2 例,髓样癌 3 例,黏液癌 2 例。其中 MG 检出 19 例,AP 检出 53 例,FDP 检出 55 例,敏感度分别为 33.9% (19/56)、94.6% (53/56) 及 98.2% (55/56),特异度分别为 49.1% (57/116)、79.3% (92/116) 及 91.4% (106/116),PLR 分别为 0.67、4.57 及 11.42,NLR 分别为 1.35、0.07 及 0.02。ROC 曲线结果显示:MG、AP 及 FDP 曲线下面积分别为 0.679 ± 0.053 、 0.930 ± 0.026 及 0.948 ± 0.023 ,95% 置信区间分别为 0.574 ~ 0.784、0.881 ~ 0.980 及 0.900 ~ 0.994。Z 检验结果显示,AP 及 FDP 曲线下面积较 MG 差异均有统计学意义($Z=3.031$ 、 3.497 , P 均 <0.050),而 AP 和 FDP 之间差异无统计学意义($Z=1.114$, $P>0.050$)。**结论** AP 及 FDP 对致密型乳腺中乳腺癌的诊断效能明显高于 MG,AP 有望成为一种值得推广的乳腺癌筛查模式。

【关键词】 乳腺肿瘤; 磁共振波谱学; 放射摄影术

【中图法分类号】 R737.9,R445.2

【文献标志码】 A

Abbreviated protocol of magnetic resonance imaging for detecting breast cancer in dense breasts

Chen Shuangqing, Huang Min, Shen Yuying, Cai Qing, Xu Chuanxiao, Liu Chenlu, You Xiaohui.

Department of Radiology, Suzhou Hospital, Nanjing Medical University, Suzhou 215001, China

Corresponding author: Chen Shuangqing, Email: sznaonao@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the application of an abbreviated protocol (AP) of MRI for detecting breast cancer in patients with dense breast tissue. **Methods** In this study, we retrospectively analyzed the clinical data of patients in Suzhou Hospital, Nanjing Medical University from September 2014 to June 2015. Totally 172 patients with dense breast tissue screened in mammography (MG) received dynamic contrast-enhanced MRI [AP and full diagnostic protocol (FDP)] and needle biopsy. AP consisted of the first postcontrast subtraction and the maximum-intensity projection; FDP consisted of all MRI dynamic enhanced images. The sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR) of MG, AP and FDP for breast cancer detection were calculated in dense breasts. The diagnostic capabilities of the three methods were compared using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Totally 56 cases of breast cancer were detected in 172 patients with dense breasts, including 12 cases of DCIS, 37 invasive ductal carcinoma, 2 invasive lobular carcinoma, 3 medullary carcinoma and 2 colloid carcinoma. Nineteen cases were detected with breast cancer by MG, 53 cases by AP and 55 cases by FDP, with the

sensitivity of 33.9% (19/56), 94.6% (53/56) and 98.2% (55/56), the specificity of 49.1% (57/116), 79.3% (92/116) and 91.4% (106/116), PLR of 0.67, 4.57 and 11.42, and NLR of 1.35, 0.07 and 0.02, respectively. ROC curves showed that area under the curve was 0.679 ± 0.053 in MG, 0.930 ± 0.026 in AP and 0.948 ± 0.023 in FDP, with 95% confidence interval of 0.574–0.784, 0.881–0.980 and 0.900–0.994 respectively. The area under the curve of AP or FDP was significantly bigger than that of MG ($Z = 3.031, 3.497$, both $P < 0.050$), while no significant difference was found between AP and FDP ($Z = 1.114, P > 0.050$). **Conclusion** AP and FDP have higher diagnostic capability for detecting breast cancer in dense breasts compared with MG, and AP may be applied in breast cancer screening.

【Key words】 Breast neoplasms; Magnetic resonance spectroscopy; Radiography

X 线摄影(mammography, MG)是目前乳腺影像筛查的首选方法,但在致密型乳腺中检出病变的敏感度远低于非致密型乳腺^[1]。动态增强 MRI (dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI) 不受乳腺密度的干扰,可从形态学和血液动力学等方面对乳腺病变进行分析,对乳腺癌的诊断具有很高的敏感度和特异度^[2]。但是,检查时间过长及费用昂贵等缺点一直限制了 MRI 在乳腺筛查上的使用及推广,一般仅仅作为某些乳腺癌高危人群的补充检查^[3]。

在 2009—2010 年间,德国亚琛大学医院的 Kuhl 等^[4]的一项研究显示,通过仅仅读取首次增强减影(first postcontrast subtracted, FAST)及最大密度投影(maximum-intensity projection, MIP)重建图像,对乳腺癌的检出率提高了 18.3/1 000。这种耗时仅 3 min 的 MRI 快速检查法(abbreviated protocol, AP)与耗时 21 min 的 MRI 常规检查法(full diagnostic protocol, FDP)诊断性能一致。美国 Sloan Kettering 癌症中心的 Morris 高度评价了这一研究,认为 AP 检测性能优于 MG,可以成为乳腺癌筛查的标准^[5]。本研究将 AP 应用于女性致密型乳腺的检查研究,旨在探讨 AP 是否能有效提高致密型乳腺的乳腺癌检出率,为更有效、更经济的开展乳腺筛查提供帮助。

资料与方法

一、研究对象

回顾性收集自 2014 年 9 月至 2015 年 6 月期间,在南京医科大学附属苏州医院影像科同时行 MG 及 MRI 检查的女性患者为研究对象,根据美国放射学院(American College of Radiology, ACR)制定的标准^[6],筛选出符合致密型乳腺者共 172 例。受试者年龄为 32~69 岁,平均年龄 48 岁,绝经期前女性在月经后 1 周检查。所有受试者均签署知情同意书,并经南京医科大学伦理委员会审查同意。

二、MG 检查

MG 采用美国 GE 公司 Senographe 2000 D 全数字化 X 线乳腺机。常规每侧乳腺摄头尾位(craniocaudal, CC)和内外侧斜位(mediolateral oblique, MLO)两张片,必要时加照侧位或特殊体位。

三、MRI 检查

MRI 检查使用西门子 Area D13 型 1.5T 超导磁共振仪,8 通道专用相控阵表面线圈。患者取俯卧位,双乳对称悬垂于线圈内。常规横断位包括快速自旋回波(fast spin echo, FSE) T1 加权像(weighted image, WI)(参数:重复时间 8.7 ms,回波时间 4.7 ms,层厚 30.0 mm,无间距,矩阵 256×256 ,激励次数 2 次,视野 30 cm)和 T2WI+抑脂技术(参数:重复时间 5 600.0 ms,回波 65.0 ms,层厚 3.0 mm,无间距,矩阵 256×256 ,激励次数 2 次,视野 30 cm)。扩散成像采用回波平面成像(echo planar imaging, EPI)序列(重复时间 4 200.0 ms,回波时间 65.0 ms),扩散敏感因子(b)值分别为 50、600、1 000 s/mm^2 。DCE-MRI 采用 Flash 3D 序列行横断位 T1WI+抑脂成像(参数:重复时间 4.0 ms,重复时间 1.6 ms,层厚 1.5 mm,无间隔),第一个动态扫描完成后用高压注射器经肘静脉以 0.2 ml/s 的速度注入钆喷酸葡胺,剂量 0.2 mmol/kg,注射对比剂的同时开始扫描,连续扫描 8 个时相,扫描时间 14.5 min。

四、影像学分析

MG 图像直接传入图片存档及通信系统(picture archiving and communication system, PACS)系统,由两名高年资影像科医师独立阅片。MRI 所有原始图像传入 syngo MR workplace 进行处理,自动获取减影图像,同时对各时相减影图行 MIP 重建并描绘时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC)。阅片时首先根据 AP(FAST+MIP)图像做出一个结论,然后阅读全部的 FDP 图像,再次做出一个结论。当两名医师的结论不一致时,由第三名有丰富工作

经验的高年资影像科医师再次独立进行分析并确定最终结论。MG 及 MRI 诊断分类参考 BI-RADS 分类,计算每种方法检出乳腺癌的敏感度、特异度、阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)及阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)。

五、统计学分析

使用 SPSS16.0 统计软件进行统计学处理。应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线来比较 MG、AP 及 FDP 三种检查方法在致密型乳腺中对乳腺癌的诊断能力(曲线下的面积<0.5 表示诊断无意义,0.5~0.7 表示诊断准确性较低,0.7~0.9 表示诊断准确性中等,>0.9 表示诊断准确性高),Z 检验分析 ROC 曲线下面积的差异^[7]。 $P<0.050$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、病理结果

穿刺活组织检查及手术病理结果显示,172 例患者中共检出乳腺癌 56 例,其中 DCIS 12 例,浸润性导管癌 37 例,浸润性小叶癌 2 例,髓样癌 3 例,黏液癌 2 例,病灶位于外上象限 33 例,内上象限 8 例,

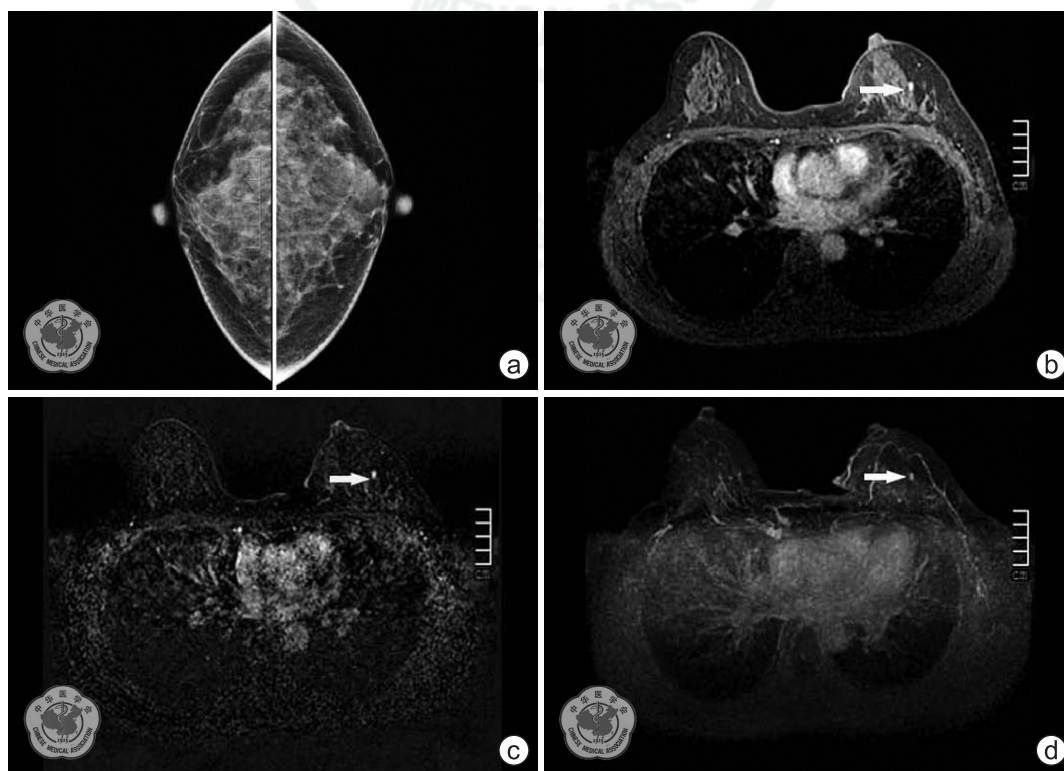
外下象限 9 例,内下象限 6 例。

二、MG、MRI AP 和 MRI FDP 对乳腺癌诊断能力的比较

56 例乳腺癌中 MG 检出 19 例,AP 检出 53 例(图 1、2),FDP 检出 55 例,三种检查方法与病理组织学诊断对照见表 1。ROC 曲线显示,MG、AP 及 FDP 曲线下面积分别为 0.679 ± 0.053 、 0.930 ± 0.026 及 0.948 ± 0.023 ,三者的 95% 置信区间分别为 $0.574\sim0.784$ 、 $0.881\sim0.980$ 及 $0.900\sim0.994$,Z 检验结果显示,AP 及 FDP 曲线下面积较 MG 差异均有统计学意义($Z=3.031$ 、 3.497 , P 均 <0.050),而 AP 和 FDP 之间差异无统计学意义($Z=1.114$, $P>0.050$)。其中 MG 的曲线下面积位于 0.5~0.7,其对乳腺癌的诊断效能较低,而 AP 与 FDP 的曲线下面积均 >0.9 ,其 95% 置信区间基本重叠,两者对乳腺癌诊断效能很高(图 3)。

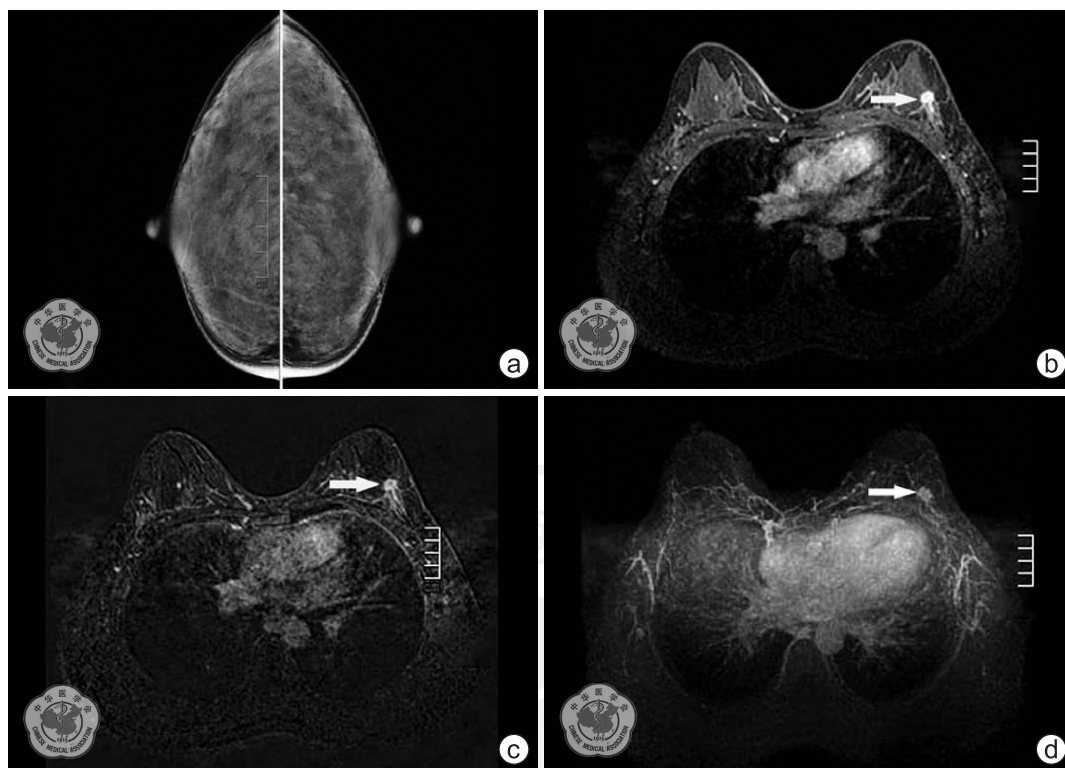
讨 论

近年来乳腺癌的发病率呈逐渐增长和年轻化的趋势,甚至已经跃居女性恶性肿瘤的第一二位^[8-9]。学者们认为乳腺密度增加是乳腺癌的独立危险因素,



注:a 图为 X 线摄影,显示双乳呈致密型,未见明显结节;b、c、d 图为该患者 MRI 快速检查法结果,图中箭头示左乳外上象限 5 mm 强化结节,b 图为 T1WI+抑脂图像,c 图为首次增强减影图像,d 图为最大密度投影图像;WI 表示加权像

图 1 42 岁左乳 DCIS 患者影像检查结果



注:a图显示X线摄影示双乳致密型乳腺,未见明显结节;b、c、d图为该患者MRI快速检查法结果,图中箭头示左乳外下象限10 mm强化结节,b图为T1WI+抑脂图像,c图为首次增强减影图像,d图为最大密度投影图像;WI表示加权像

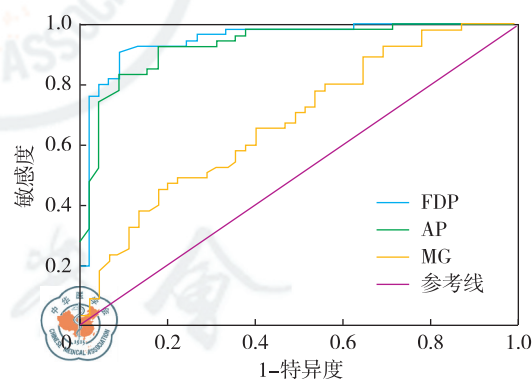
图2 50岁左乳DCIS患者影像检查结果

表1 乳腺MG、MRI AP及MRI FDP三种检查方法与乳腺病理组织学诊断对照(例)

影像检查	病理		合计
	恶性	良性	
MG			
恶性	19	59	78
良性	37	57	94
AP			
恶性	53	24	77
良性	3	92	95
FDP			
恶性	55	10	65
良性	1	106	107
合计	56	116	172

注:MG为X线摄影;AP表示快速检查法;FDP表示常规检查法;MG、AP及FDP的敏感度分别为33.9%(19/56)、94.6%(53/56)、98.2%(55/56),特异度分别为49.1%(57/116)、79.3%(92/116)、91.4%(106/116)、阳性似然比分别为0.67、4.57、11.42,阴性似然比分别为1.35、0.07、0.02

即乳腺越致密,患乳腺癌的风险越高^[10-11],甚至有文献报道,致密型乳腺发展成原位癌的可能性是非致密型乳腺的9倍多^[12-13]。统计显示,在中国大约有1/3的女性为致密型乳腺^[14]。



注:ROC曲线结果显示,MG、MRI AP及MRI FDP曲线下面积分别为 0.679 ± 0.053 、 0.930 ± 0.026 及 0.948 ± 0.023 ,95%置信区间分别为 $0.574 \sim 0.784$ 、 $0.881 \sim 0.980$ 及 $0.900 \sim 0.994$,表明AP与FDP诊断乳腺癌的效能明显高于MG;MG为X线摄影;AP为快速检查法;FDP为常规检查法;ROC为受试者工作特征

图3 MG、MRI AP及MRI FDP三种方法诊断乳腺癌的ROC曲线图

MG是早期乳腺检查的首选方法,特别是对微小钙化的检出更是其他检查方法无法替代的^[15]。但由于正常乳腺组织的重叠,MG有可能将隐藏在深部的病灶遗漏,或将一些重叠的伪影误判为假阳性,其敏感度和特异度明显受腺体密度的影响而降

低。有文献报道,对临床医师体检触及的乳腺肿块,在致密型乳腺中也有 15%~50% 不能在 MG 检查中显示^[16]。即使是目前已广泛使用的全数字化乳腺 X 线摄影机(full field digital mammography, FFDM),其对乳腺的致密组织结构分辨亦较差,且对于乳腺深部或腋下的病灶也极易漏诊。甚至有研究显示,致密型乳腺有 50% 的病灶在 FFDM 上显示不清^[17]。Mendelson 等^[18]发现 MG 对乳腺癌的检出率在致密型乳腺中仅为 30%,而以脂肪为主的乳腺则达到 80%,因此 MG 在乳腺中的应用仍有较大的局限性。

由于具有软组织分辨率高的特点,MRI 已成为继 MG 和超声之后另一早期检出乳腺癌的重要影像学方法,尤其是对于有乳腺癌高风险的女性^[3]。DCE-MRI 是目前最常用的诊断乳腺癌的 MRI 技术,可从形态学和血液动力学方面对病变进行分析并准确定位,具有很高的敏感度和特异度^[19]。Berg 等^[20]研究表明,即使是经过了 MG 和超声检查,MRI 仍然可以检出 15/1 000 的乳腺癌。因此 ACR 于 2003 年首次将乳腺 MRI 纳入第 4 版,从而使 MRI 在乳腺检查中得到规范发展^[6]。

开展大规模乳腺筛查是早期发现、早期诊断、早期治疗乳腺癌的有效措施,对提高患者的生存率及生活质量具有重要意义^[21]。但常规 DCE-MRI 扫描时间较长,一般至少需要 5~8 动态时相,TIC 曲线等图像也需要进行较长时间的后处理。此外,昂贵的费用等问题也进一步制约了 MRI 在乳腺筛查中的广泛应用。Moore 等^[22]应用 Markov 决策模型对乳腺 MRI 和 MG 的成本效益进行对比研究,结果显示,乳腺 MRI 虽然具有诸多优点,但并不是一种符合成本效益的筛查手段。

在 DCE-MRI 中,当顺磁性对比剂首次通过肿瘤组织时,信号强度的增加反映了肿瘤丰富的血供及血管通透性,因此强化早期阶段对乳腺肿瘤的诊断尤为重要,此时病灶与正常乳腺实质的对比最佳^[23]。Kuhl 等^[4]认为注射对比剂之后的早期动脉相是最适合进行乳腺癌的视觉增强,其他时相的图像则主要用于观察强化后的结构特征。由于 FAST 可去除脂肪信号的干扰,增加强化病灶与周围组织的对比度,而 MIP 则可清晰显示病灶周围变形扭曲的大血管和异常增多的小血管,因此读取 FAST 及随后的 MIP 非常适用于乳腺癌的筛查。本研究尝试对 172 例致密型乳腺读取 FAST+MIP 图像,共检出了 56 例乳腺癌中的 53 例,获得了较高的敏感度;

ROC 曲线也表明,使用耗时很短的 AP 方案与耗时较长的必需读取全部图像的 FDP 方案相比并无差异。

本研究同时发现,使用 AP 方案对乳腺癌检出的特异度相对于 FDP 有所降低,这可能与 FDP 方案中其他时相的图像更能突出病灶强化后的结构特点,并提供了相应的强化曲线类型有关。这一结果表明,AP 方案可能在临床诊断及鉴别诊断中仍存在一定的假阳性率,但对于已经进行了 MG 或超声检查但漏检的乳腺癌而言,AP 仍然具有显著的检出率。相对于 FDP 方案,AP 方案不但明显降低了乳腺的检查时间,在相同时间里提高了检查效率,同时也降低检查费用,并且患者没有辐射的风险,这对进一步推广 MRI 应用在乳腺筛查中意义重大。

乳腺癌是少数可以通过筛查而降低死亡率的恶性肿瘤之一,因此相关领域专家一直致力于解决乳腺癌的早期检出问题,但乳腺癌筛查的早期诊断技术及模式仍存在不少争议。超声能提高致密型乳腺癌的检出率,Varga 等^[24]曾提出超声和 MG 结合是现代乳腺癌检出的支柱,但超声的假阳性率仍明显高于 MRI^[20]。MG 对致密腺体显影较差,过多反复应用导致辐射损害,同样也增加了筛查成本,从而降低了成本效益比值。2009 年 11 月,美国预防服务工作组在 *Ann Intern Med* 上发表了新的乳腺癌筛查推荐意见,他们不再推荐 40~49 岁的妇女进行每 1~2 年 1 次的 MG 筛查,而改为 50~74 岁妇女,每 2 年 1 次 MG 筛查^[25]。因此,对于年轻女性,尤其是致密型乳腺,MRI AP 可能是一种更合适的筛查模式。

当然,MRI AP 应用于大规模的乳腺筛查仍然需要更多的临床研究支撑。笔者认为,在初次 MG 筛查后,应对乳腺密度进行分型,对于多量型和致密型腺体,建议在此基础上加做 MRI 快速检测,这样将有利于提高乳腺癌的检出率,同时最大化地体现筛查项目的成本效果。

参 考 文 献

- [1] Pollán M, Asuncion N, Ederra M, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 29, 15(1): R9.
- [2] Harnett A, Smallwood J, Titshall V, et al. Diagnosis and treatment of early breast cancer, including locally advanced disease-summary of NICE guidance [J]. *BMJ*, 2009, 338:b438.

- [3] Berg WA. How well does supplemental screening magnetic resonance imaging work in high-risk women [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(21): 2193-2196.
- [4] Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(22):2304-2310.
- [5] Morris EA. Rethinking breast cancer screening: ultra FAST breast magnetic resonance imaging [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(22): 2281-2283.
- [6] Ojeda-Fournier H, Nguyen JQ. How to improve your breast cancer program: standardized reporting using the new American College of Radiology Breast Imaging-Reporting and Data System [J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2009, 19(4):266-277.
- [7] 孙军,陈峰,郑凯尔. ROC 曲线分析在放射学中的应用[J]. *中华放射学杂志*, 2001, 35(8): 574-577.
- [8] Aberle DR, Chiles C, Gatsonis C, et al. Imaging and cancer: research strategy of the American College of Radiology Imaging Network [J]. *Radiology*, 2005, 235(3):741-751.
- [9] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5): 277-300.
- [10] Brower V. Homing in on mechanisms linking breast density to breast cancer risk [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(12):843-845.
- [11] Kerlikowske K. The mammogram that cried Wolfe [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(3): 297-300.
- [12] Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk [J]. *Radiology*, 2004, 230(1): 29-41.
- [13] Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(10):798-808.
- [14] 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.
- [15] Graf O, Berg WA, Sickel EA. Large rodlike calcifications at mammography: analysis of morphologic features [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(2): 299-303.
- [16] Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(13): 1081-1087.
- [17] Roubidoux MA, Bailey JE, Wray LA, et al. Invasive cancers detected after breast cancer screening yielded a negative result: relationship of mammographic density to tumor prognostic factors [J]. *Radiology*, 2004, 230(1):42-48.
- [18] Mendelson MT, Oestreicher N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval-and screen-detected cancers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(13): 1081-1087.
- [19] Tudorica LA, Oh KY, Roy N, et al. A feasible high spatiotemporal resolution breast DCE-MRI protocol for clinical settings [J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9):1257-1267.
- [20] 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.
- [21] Gane JP, Aspegren K, Balldin G, et al. Increasing incidence of and declining mortality from breast carcinoma. trends in Malm, Sweden, 1961-1992 [J]. *Cancer*, 1997, 79(1): 69-74.
- [22] Moore SG, Shenoy PJ, Fanucchi L, et al. Cost-effectiveness of MRI compared to mammography for breast cancer screening in a high risk population [J]. *BMC Health Serv Res*, 2009, 9:9.
- [23] Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations [J]. *Radiology*, 1989, 171(1):95-103.
- [24] Varga D, Wöckel A, Wagner J, et al. Value of ultrasound in preoperative local staging in early breast cancer [J]. *Ultraschall Med*, 2011, 32(4): 387-392.
- [25] U. S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(10):716-726.

(收稿日期:2015-10-29)

(本文编辑:宗贝歌)

陈双庆,黄敏,沈玉英,等. MRI 快速检查法对致密型乳腺中乳腺癌检出的应用价值[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2016,10(3):155-160.