

❖ 综述

Ways to improve detection rate of breast cancer in dense breast tissue with mammography

QU Yuhong, LI Yanling, CAO Kun, SUN Yingshi*

(Department of Radiology, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational

Research [Ministry of Education], Peking University Cancer

Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

[Abstract] Mammographic examination is valuable in screening and early diagnosis of breast cancer. But for dense glandular breasts, early detection of lesions with mammography is difficult due to a high false negative rate, so it is easy to delay the best time of diagnosis and treatment and affecting the prognosis. Ways to improve detection rate of breast cancer in dense breast tissue with mammography were reviewed in this paper from improving quality of mammography, application of BI-RADS category, and using of computer-aided detection techniques.

[Key words] Breast neoplasms; Dense breast; Mammography; Detection rate

DOI:10.13929/j.1003-3289.201607071

提高乳腺 X 线摄影对致密型腺体乳腺癌 检出率的方法探讨

曲玉虹, 李艳玲, 曹 崑, 孙应实*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科 恶性肿瘤发病机制及
转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘要] 乳腺 X 线检查在乳腺癌的筛查及早期诊断中具有重要价值。但对于致密型乳腺, 乳腺 X 线检查假阴性率高, 早期检出病灶困难, 易延误患者的最佳诊疗时机, 影响患者预后。本文旨在从提高乳腺 X 线摄片的质量、BI-RADS 分类的应用、辅助手段检查的应用等方面, 对提高乳腺 X 线摄影对致密型腺体乳腺癌检出率的方法进行综述。

[关键词] 乳腺肿瘤; 致密型腺体; 乳房 X 线摄影术; 检出率

[中图分类号] R737.9; R814.4 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2017)02-0303-04

乳腺 X 线摄影是乳腺疾病的重要检查方法, 但对于致密型腺体, 其诊断效力明显降低。1976 年 Wolfe 首先描述了乳腺密度及与其相关的风险^[1]。20 世纪 90 年代, Boyd 等^[2]通过量化分析乳腺组织密度, 认为

腺体致密是 X 线筛查乳腺癌失败的重要影响因素, 并且还会增加罹患乳腺癌的风险。Peres^[3]则认为虽然致密型乳腺的女性罹患乳腺癌的风险会增加, 但这种风险增加的程度被过于夸大。目前, 乳腺腺体致密已被证实为乳腺癌的独立危险因子^[3]。相对西方女性, 中国女性乳腺腺体致密, 因此做好致密型腺体的筛查及诊断工作意义重大。本文将针对致密型腺体乳腺癌筛查及诊断中出现漏诊的原因进行分析, 探讨提高致密型腺体乳腺癌检出率的方法。

由于乳腺腺体中脂肪、结缔组织、导管和小叶的比例不同, 使得乳腺腺体在 X 线上表现为不同的密度。Kolb 等^[4]根据乳腺腺体中脂肪含量的不同, 将美国放

[基金项目] 国家自然科学基金(81471640)。

[第一作者] 曲玉虹(1990—), 女, 吉林吉林人, 在读硕士。研究方向: 乳腺影像学。E-mail: light17@126.com

[通信作者] 孙应实, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 100142。

E-mail: sys27@163.com

[收稿日期] 2016-07-16 [修回日期] 2016-11-18

射学院推荐的乳腺影像报告和数据系统(braset imaging reporting and data system, BI-RADS)中的 4 类腺体密度进一步分类,将 BI-RADS c 和 d 类统称为致密腺体。乳腺腺体密度与年龄、哺乳史、流产史、绝经年龄、是否做过绝育手术等密切相关^[5];此外,体质量、饮食状况也是影响乳腺腺体密度的因素^[6]。乳腺 X 线摄影诊断脂肪型和致密型乳腺的敏感度分别为 98% 及 42%^[7]。腺体密度和 X 线摄片质量是影响乳腺 X 线显示能力的两大重要因素;此外阅片者的诊断能力及配合应用其他检查方法也是影响乳腺癌检出率的相关因素。

1 提高乳腺 X 线片质量

1.1 规范化的摄片体位和必要的辅助摄片体位 乳腺 X 线摄影的常规体位包括头尾位(craniocaudal, CC)及内外斜位(mediolateral, MLO)。研究^[8]表明,如果仅采取一种体位摄片,可能会导致约 11%~25% 的乳腺癌被漏诊。除常规摄片体位外,附加的多体位摄影也可帮助提高检出率^[9]。研究^[10]表明,对于常规 CC 和 MLO 未显示或显示欠佳的临床可触及乳腺结节,通过加照夸大 CC 位、乳沟位及 90°侧位可最大程度显示肿块;切线位可清楚显示肿块边缘^[11];局部可疑病变的点压摄影有助于降低腺体重叠假象。杜牧等^[12]研究表明,点压摄影在显示肿块边缘及钙化的具体特征方面优于常规摄影。因此,必要时在常规摄片体位的基础上结合其他辅助体位有助于提高乳腺癌诊断的阳性率及准确率。但摄片次数的增加会导致患者接受辐射剂量的增加,因此需仔细阅片,谨慎并合理地加照辅助体位,才能使患者利益最大化。

1.2 适当的加压摄片 适当而足够的压迫对获得高质量的乳腺 X 线图像十分必要。压迫可使乳房厚度均匀,既可增加图像对比度,又可降低辐射剂量。另外,压迫还可消除移动、减少叠加,为提高诊断质量奠定基础。对于致密型乳腺的受检者,适当压迫必不可少,但加压亦可引起受检者的疼痛和不适。研究^[13]表明,受检者自行控制压迫力度会显著降低疼痛感,但压迫力度不足时图像质量也欠佳。也有研究^[14]尝试使用胸部软垫或乳腺局部应用麻醉药物如利多卡因来减少疼痛与不适。一项对 838 名妇女的调查研究显示,超过 65% 的女性认为使用软垫可以减小疼痛感^[14]。但胸部软垫可局部遮挡视野导致定位困难,可能会致约 2% 的图像质量受到影响^[15-16]。故胸部软垫常规用于临床实践之前,还需更多研究。局部麻醉药物存在麻醉风险、效果不确定、操作复杂,且不能满足大量应

用的要求,故该项检查技术在国内并未推广应用。

1.3 数字化乳腺 X 线成像技术 相比于屏胶 X 线摄影,全数字化乳腺 X 线摄影(full field digital mammography, FFDM)具有更明显的优势。它不仅可以有效降低辐射剂量,而且灵活的窗宽、窗位调节及更高的对比分辨率可使皮肤以及外周腺体得到更好的可视化。FFDM 还使图像的后期放大成为可能,有利于发现微钙化等隐匿性的异常表现,显著提高了检出乳腺癌的敏感度^[17]。研究^[18]表明,对于诊断致密型乳腺和 50 岁以下妇女的乳腺癌,FFDM 诊断更准确[曲线下面积差异为 0.15, 95%CI(0.05, 0.25), $P=0.002$],但受 X 线摄影的基本原理所限,仍可能约 50% 的病灶无法清楚显示^[19]。FFDM 具有强大的后处理功能,可有效扩大曝光宽容度,从而降低因前期摄影技术缺陷造成的检查失败率。FFDM 目前已被广泛采用。

2 降低腺体密度

腺体密度因人而异,与月经周期、内分泌水平等多种因素相关。研究^[20]证实,月经周期第 7~15 天,女性乳腺腺体致密度减低。研究^[21]表明,大多数乳腺细胞增殖性活动发生在月经周期的黄体期。因此,合理控制摄片的月经周期状态,可以适当降低腺体致密性,并且获得较好地压迫效果,提高图像质量。Hooper 等^[22]研究表明,异黄酮的摄入会使绝经前的女性乳腺腺体密度轻度升高,而对绝经后的女性不会产生影响,但仍需大量研究进一步证明这种轻微的影响是否与临床诊断相关。

3 提高诊断能力

3.1 提高诊断者水平 乳腺癌的影像学征象多样,存在不典型性,对诊断者的阅片能力有很高要求。诊断者的不同阅片水平对病变的检出率有明显影响^[23]。因此对初级医师阅片能力进行培训,是提高其诊断水平的重要因素。

3.2 阅片复核 大量临床实践及研究^[24]证实,进行阅片复核可以有效提高乳腺癌的检出率。通过对 17 项研究的 Meta 分析表明,双重阅读可以将乳腺癌检出率提高 10%^[24]。

3.3 BI-RADS 分类的规范准确应用 BI-RADS 的推出对乳腺 X 线诊断具有重大意义,它对病变特征进行了详细的分类及描述,通过分类将影像表现和后续的处理方式进行了标准化,不仅使诊断有章可循,而且加强了临床医师间的沟通与协调。因此普及 BI-RADS 分类的规范化应用对于正确判断病变的类型及患者的预后具有重要作用。

3.4 计算机辅助检测与诊断系统(computer-aided detection, CAD)的应用 CAD 可对图像进行预处理,对有诊断价值的特征如肿块、钙化、不对称影进行标记,以供诊断医师参考。2001—2006 年,CAD 的普遍应用率已从 3.6% 上升到 60.5%^[25-26]。CAD 可帮助医师发现异常征象,尤其对低年资医师阅片判断能力有明显辅助作用。CAD 对钙化的检出率高达 93% 以上,肿块检出率可达 75% 以上^[25-26]。由于 CAD 对钙化的检出具较高的敏感度,因而其可提高对导管内原位癌的检出率[优势比 OR = 1.17, 95% CI (1.11, 1.23)],但对于浸润性乳腺癌的检出与其他方法比较无明显差别^[27]。CAD 有效提高诊断敏感度的同时也导致了复检和投照体位的增加,因此一些研究者仍然质疑 CAD 在乳腺 X 线检查中的有效性。目前尚无随机试验研究确定 CAD 对乳腺癌死亡率的影响^[28]。

4 多手段检查方法联合应用

4.1 临床触诊 临床触诊曾是美国癌症协会乳腺癌筛查指南中认可的检查方法之一。正确的临床触诊对于提高乳腺 X 线摄影检出率有一定作用。一项临床试验的 Meta 分析中指出^[28],临床触诊诊断乳腺癌的敏感度和特异度分别为 54% 和 94%。由于临床触诊的假阴性可能贻误诊治,因此 2015 版的指南已经不再推荐临床触诊检查作为任何年龄女性的乳腺癌筛查方法,但在中国,乳腺癌整体筛查水平低,触诊本身虽不能排除疾病,但仍可提高一部分患者的就诊概率,从而增加患乳腺癌的检出率。对于阅片者而言,适当的触诊结果,尤其发现乳腺不对称或乳头溢液等,对诊断可起到良好的辅助作用。

4.2 乳腺超声 乳腺超声具有良好的组织分辨率,可不受乳腺腺体类型影响,清晰显示病灶,并有效评价病灶内血流,是乳腺 X 线检查的重要补充^[29]。一项多中心研究^[30]表明,对于高危人群,在乳腺 X 线的基础上辅进行超声检查,其诊断效力可提高 1.1%~7.2%。但乳腺超声诊断特异度低,易漏诊乳腺 X 线上表现为微小钙化的病变^[29],但随着 CEUS 的发展,超声诊断信心也逐渐增加^[31]。如何准确合理地联合超声最大程度地检出病灶,并使经济效益比值最大化尚需进一步的大数据研究证实。

4.3 数字乳腺断层融合 X 线摄影(digital breast tomosynthesis, DBT) DBT 是一种新的成像技术,其三维重建成像有效解决了重叠问题,可清晰地描述病灶从而减少不必要的活检^[32]。DBT 对肿块的显示明显超过 FFDM,可为病灶的良恶性鉴别提供有力证

据^[32-33]。一项对比研究^[34]显示,对于因腺体致密乳腺 X 线无法评估而评为 BI-RADS 0 类的乳腺,DBT 的诊断效能优于全乳腺超声,且 DBT 可能会降低良性活检率及短期随访。无论是致密型乳腺还是非致密型乳腺,加做 DBT 可以降低召回率,而加做全乳腺超声并不能达到这一效果^[35]。但 DBT 图像量大、对存储媒介要求高,且存在一定的假阳性,需要有阅片者积累大量经验。DBT 的放射剂量高于普通 X 线摄影,但随着设备及成像方式的改进,放射剂量亦在逐步降低,可以达到普通 X 线摄影剂量的 1.2~2.0 倍^[36]。目前 DBT 在国内应用仍较少,尚需临床数据验证临床价值。

4.4 乳腺 MRI MRI 对软组织分辨率高,对于乳腺病变的检查具有优势,其高敏感度是目前其他检查方法无法取代的。但根据专家共识,MRI 目前仍不能作为乳腺癌筛查的一线检查方法(除高危人群外),故尚不推荐将 MRI 作为乳腺 X 线摄影基本诊断的辅助方法。

总之,致密型乳腺是导致乳腺 X 线摄影检查中乳腺癌检出率低的重要因素之一。笔者认为,在摄片时采用规范化体位,必要时加做附加体位,采用全数字化乳腺 X 线摄影、多级阅片复核模式,合理高效地应用 CAD 并充分培训诊断医师能力,熟练掌握 BI-RADS 标准用语及准确分类评估,充分结合其他检查手段(触诊、超声等),有助于提高致密型腺体乳腺癌的检出率。

[参考文献]

- [1] Wolfe N. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 1976,126(6):1130-1137.
- [2] Boyd F, Byng W, Jong A, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: Results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst*, 1995,87(9):670-675.
- [3] Peres J. Little progress in how to advise women with dense breasts. *J Natl Cancer Inst*, 2015,107(9). pii:djv266.
- [4] Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: Detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology*, 1998,207(1):191-199.
- [5] 于代友,刘秀梅,陈雯,等.女性乳腺密度与年龄,生育因素及乳腺癌相关性分析. *现代中西医结合杂志*, 2015, (5):469-471,567.
- [6] Heine JJ, Malhotra, P. Mammographic tissue, breast cancer risk, serial image analysis, and digital mammography. Part 2. Serial breast tissue change and related temporal influences. *Acad Radiol*, 2002,9(3):317-335.
- [7] Waldherr C, Cerny P, Altermatt HJ, et al. Value of one-view

- breast tomosynthesis versus two-view mammography in diagnostic workup of women with clinical signs and symptoms and in women recalled from screening. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 200(1): 226-231.
- [8] Muir BB, Kirkpatrick AE, Roberts MM, et al. Oblique-view mammography: Adequacy for screening. Work in progress. *Radiology*, 1984, 151(1): 39-41.
- [9] 赵俊京, 王红光, 李智岗, 等. 乳腺 CR 技术规范探讨. *中国医学影像技术*, 2004, 20(3): 427-429.
- [10] 谢永玲. 乳腺钼靶辅助体位的重要性. *实用医技杂志*, 2012, 19(8): 832-833.
- [11] 曾敏, 胡茂能, 含笑, 等. 切线位摄影在乳腺肿块钼靶摄影中的应用价值. *安徽医药*, 2014, 18(3): 471-474.
- [12] 杜牧, 曹满瑞, 赵弘, 等. 全数字化乳腺点压摄影诊断致密型乳腺中乳腺癌. *中国医学影像技术*, 2011, 27(4): 756-759.
- [13] Kornguth PJ, Rimer BK, Conaway MR, et al. Impact of patient-controlled compression on the mammography experience. *Radiology*, 1993, 186(1): 99-102.
- [14] Tabar L, Lebovic GS, Hermann GD, et al. Clinical assessment of a radiolucent cushion for mammography. *Acta Radiol*, 2004, 45(2): 154-158.
- [15] Miller D, Martin I, Herbison P. Interventions for relieving the pain and discomfort of screening mammography. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, 23(4): CD002942.
- [16] Dibble SL, Israel J, Nussey B, et al. Mammography with breast cushions. *Womens Health Issues*, 2005, 15(2): 55-63.
- [17] Heddson B, Rönnow K, Olsson M, et al. Digital versus screen-film mammography: A retrospective comparison in a population-based screening program. *Eur J Radiol*, 2007, 64(3): 419-425.
- [18] Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*, 2005, 353(17): 1773-1783.
- [19] 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. *Radiology*, 2004, 230(1): 42-48.
- [20] Ursin G, Parisky YR, Pike MC, et al. Mammographic density changes during the menstrual cycle. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(2): 141-142.
- [21] Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, et al. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*, 1993, 15(1): 17-35.
- [22] Hooper L, Madhavan G, Tice JA, et al. Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(6): 745-760.
- [23] Klompenhouwer EG, Voogd AC, den Heeten GJ, et al. Blinded double reading yields a higher programme sensitivity than non-blinded double reading at digital screening mammography: A prospecting population based study in the south of The Netherlands. *Eur J Cancer*, 2015, 51(3): 391-399.
- [24] Taylor P, Potts HW. Computer aids and human second reading as interventions in screening mammography: Two systematic reviews to compare effects on cancer detection and recall rate. *Eur J Cancer*, 2008, 44(6): 798-807.
- [25] 刘伟娟, 黄飞. 全数字化乳腺钼靶 X 线摄影在乳腺癌诊断中的研究进展. *中华肿瘤杂志*, 2013, 11(5): 572-573.
- [26] 秦乃珊, 蒋学祥, 何静, 等. CAD(计算机辅助探查)对提高乳腺癌诊断敏感性的意义. *中国医学影像技术*, 2004, 20(1): 32-34.
- [27] Fenton JJ, Xing G, Elmore JG, et al. Short-term outcomes of screening mammography using computer-aided detection: A population-based study of medicare enrollees. *Ann Intern Med*, 2013, 158(8): 580-587.
- [28] Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: Should it be done? How? *JAMA*, 1999, 282(13): 1270-1280.
- [29] 林武辉, 何立红, 黎见, 等. 实时剪切波弹性成像鉴别乳腺肿瘤良恶性的初步探讨. *中国中西医结合影像学杂志*, 2016, 14(3): 263-265.
- [30] Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*, 2008, 299(18): 2151-2163.
- [31] Du J, Li FH, Fang H, et al. Microvascular architecture of breast lesions: Evaluation with contrast-enhanced ultrasonographic micro flow imaging. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(6): 833-842; quiz 844.
- [32] Park JM, Franken EA Jr, Garg M, et al. Breast tomosynthesis: Present considerations and future applications. *Radiographics*, 2007, 27(Suppl 1): S231-S240.
- [33] Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, et al. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: Results of a multicenter, multireader trial. *Radiology*, 2013, 266(1): 104-113.
- [34] Lee WK, Chung J, Cha ES, et al. Digital breast tomosynthesis and breast ultrasound: Additional roles in dense breasts with category 0 at conventional digital mammography. *Eur J Radiol*, 2016, 85(1): 291-296.
- [35] Starikov A, Drotman M, Hentel K, et al. 2D mammography, digital breast tomosynthesis, and ultrasound: Which should be used for the different breast densities in breast cancer screening? *Clin Imaging*, 2015, 40(1): 68-71.
- [36] Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, et al. Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography. *Breast*, 2015, 24(2): 93-99.