

乳腺专用伽玛显像在亚洲女性乳腺癌诊断中的准确性评价

李瑞 叶永茂 黄成敏 王蔚蓝

[摘要] **目的** 评价乳腺专用伽玛显像(BSGI)在亚洲女性人群乳腺癌诊断中的应用价值。**方法** 收集24例同时接受BSGI和磁共振乳房成像(MRM)检查的乳腺疾病病例,以组织病理学结果为金标准,计算BSGI和MRM诊断乳腺癌的敏感度和特异度。检索有关BSGI和MRM用于亚洲女性乳腺癌诊断的研究,连同上述队列资料一起合并计算敏感度、特异度及诊断比值比(DOR),进行系统评价。**结果** 基于浙江大学附属第二医院长兴院区的数据,BSGI诊断乳腺癌的敏感度为0.88(95%CI 0.64~0.99),特异度为0.86(95%CI 0.42~1.00);MRM的敏感度为0.82(95%CI 0.57~0.96),特异度为0.57(95%CI 0.18~0.90)。系统评价共纳入合格研究6项,共计研究对象633人,BSGI及MRM诊断亚洲女性乳腺癌合并敏感度分别为0.78(95%CI 0.74~0.82)和0.89(95%CI 0.86~0.92),合并特异度分别为0.85(95%CI 0.79~0.89)和0.55(95%CI 0.47~0.63),DOR分别为21.08(95%CI 8.10~54.84)和14.49(95%CI 6.67~31.47)。**结论** BSGI有助于提高亚洲女性乳腺癌早期诊断水平。

[关键词] 乳腺专用伽玛显像; 乳腺癌

Accuracy evaluation of breast-specific gamma imaging in the diagnosis of breast cancer in Asian women LI Rui, YE Yongmao, HUANG Chengmin, et al. Department of General Surgery, Changxing Branch, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, Huzhou 313100, China

[Abstract] Objective To evaluate the application value of breast-specific gamma imaging (BSGI) in the diagnosis of breast cancer in Asian women. **Methods** Totally 24 cases of breast disease who were examined by BSGI and magnetic resonance mammography (MRM) were selected. The histopathological results as the gold standard, the sensitivity and specificity of BSGI and MRM in the diagnosis of breast cancer were calculated. The studies about BSGI and MRM in the diagnosis of breast cancer in Asian women were retrieved, and the sensitivity, specificity and diagnostic odds ratios (DOR) were evaluated by meta analysis. **Results** The data of Changxing branch of the second affiliated hospital of Zhejiang university indicated the sensitivity of BSGI in diagnosis of breast cancer was 0.88 (95% CI 0.64 ~ 0.99), the specificity was 0.86 (95% CI 0.42 ~ 1.00). The sensitivity of MRM in diagnosis of breast cancer was 0.82 (95% CI 0.57 ~ 0.96), and the specificity was 0.57 (95% CI 0.18 ~ 0.90). The systematic evaluation included 6 eligible studies, including a total of 633 subjects. The combined sensitivities of BSGI and MRM in the diagnosis of breast cancer in Asian women were 0.78 (95% CI 0.74 ~ 0.82) and 0.89 (95% CI 0.86 ~ 0.92) respectively, the combined specificities were 0.85 (95% CI 0.79 ~ 0.89) and 0.55 (95% CI 0.47 ~ 0.63) respectively, the DORs were 21.08 (95% CI 8.10 ~ 54.84) and 14.49 (95% CI 6.67 ~ 31.47) respectively. **Conclusion** BSGI is benefit for early diagnosis of breast cancer in Asian women.

[Key words] breast specific gamma imaging; breast cancer

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.03.005

基金项目: 湖州市科技局公益性应用研究项目(2016GY57)

作者单位: 313100 浙江湖州, 浙江大学医学院附属第二医院长兴院区普外科

通讯作者: 王蔚蓝, Email: wwl3062@163.com

亚洲女性具有乳腺组织更致密、尺寸更小和乳腺癌发病高峰年龄低的特点^[1], 相对于西方女性, 传统乳腺影像技术应用于亚洲女性有一定局限性^[2-3]。乳腺专用伽玛显像(breast-specific gamma imaging, BSGI)作为一种生理学的乳房成像方法, 近

年来在临床逐步得到应用。本次研究在现有工作基础上,结合有关BSGI和磁共振乳房成像(magnetic resonance mammography,MRM)用于亚洲女性乳腺癌诊断的研究进行综合分析,对BSGI诊断亚洲女性乳腺癌的效能进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年9月至2017年12月在浙江大学医学院附属第二医院长兴院区普外科接受诊断和治疗的乳腺疾病患者(纳入队列),共有24例,年龄37~69岁。纳入标准如下:①女性患者18周岁及以上;②两周内接受MRM和BSGI检查;③取得组织病理结果。

1.2 影像检查方法 ①MRM检查方法:使用德国产西门子Aera®1.5T系统,采用乳腺线圈,患者取俯卧位,双侧乳房自然悬垂于线圈内,对比剂为通用电气医疗集团生产的钆双胺注射液,按0.2 mmol/kg行静脉推注,增强扫描前采集一次图像,注射对比剂后6 min内采集8次图像。MRM阳性定义为检查结果在BI-RADS®分类中大于3类。②BSGI检查方法:乳腺专用 γ 显像仪器采用的Dilon6800伽马射线照相机(由上海市富帝隆医疗器械有限公司生产),在患乳对侧的肘静脉或手背静脉注射15 mCi(925MBq)的亲脂性阳离子化合物 ^{99m}Tc -甲氧基异丁基异腈(^{99m}Tc -MIBI),6~8 min后,利用 γ 照相机进行双侧乳房头尾位、内外侧斜位以及双侧腋窝成像。两位有五年以上工作经验的核医学医生高度怀疑恶性或者肿瘤与正常组织比值 >1.82 被认为BSGI阳性。

1.3 文献资料来源及信息提取 在Medline、Pubmed、Embase、Cochrane Library、中国学术期刊全文数据库及万方数据库中检索中、英文文献。检索关键词包括“magnetic resonance imaging”、“MRI”、“BSGI”、“breast-specific gamma imaging”、“breast neoplasms”、“breast cancer”、“乳腺伽玛显像”、“乳腺癌”、“乳腺肿瘤”。辅以手工查阅所检出文献的参考文献进行扩大检索。纳入标准包括:①患者在手术前应同时接受BSGI和MRM检查;②每项研究至少包括10名患者;③以病理结果或随访证实的结果为标准;④能获取全部或部分BSGI和MRM诊断乳腺癌的真阳性值(true positive, TP)、假阳性值(false positive, FP)、假阴性值(false negative, FN)、真阴性值(true negative, TN)等原始测量数据。排除标准如下:①论文为评论、会议摘要、案例报告或评论;②重复研究的数据。

1.4 纳入系统评价资料的基本情况 共检索到合

格文献5篇,合并纳入队列,合格研究共6个,共计研究对象633人。文献质量评估采用Whiting等制订的评价诊断性研究质量的QUADAS工具,分别评估文献中BSGI、MRM研究质量,取两者均值作为文献质量分值。

1.5 统计学方法 采用MetaDiSc 1.4软件进行数据分析,采用Q检验法进行异质性检验,用 I^2 评估其异质性大小。根据异质性检验结果选择随机或固定效应模型进一步计算诊断乳腺癌的合并敏感度、合并特异度、诊断比值比(diagnostic odds ratios, DOR)及各自的95%CI。绘制综合受试者工作特征(summary receiver operating characteristic curve, SROC)曲线,并估计SROC曲线下面积(area under the curve, AUC),AUC越大,越接近1.0,诊断真实性越好。

2 结果

2.1 纳入队列的研究 24例病例中,BSGI诊断乳腺癌的敏感度为0.88(95%CI 0.64~0.99),特异度为0.86(95%CI 0.42~1.00);MRM的敏感度为0.82(95%CI 0.57~0.96),特异度为0.57(95%CI 0.18~0.90)。

2.2 纳入系统评价的研究 合并纳入队列,关于亚洲女性研究符合纳入标准的有6项,共计633人,集中在东亚地区;4项能提供完整数据,另2项能只提供TP和FN,故仅将其数据应用于计算合并敏感度,其余合并计算未将这两项研究纳入。详见表1。

由表1可见,BSGI组及MRM组异质性检验提示各研究间存在异质性(I^2 分别=58.90%、28.60%),故采用随机效应模型的D-L法对各个研究的效应值进行加权定量合并;亚洲女性研究中BSGI及MRM合并敏感度分别为0.78(95%CI 0.74~0.82)和0.89(95%CI 0.86~0.92),合并特异度分别为0.85(95%CI 0.79~0.89)和0.55(95%CI 0.47~0.63),DOR分别为21.08(95%CI 8.10~54.84)和14.49(95%CI 6.67~31.47),AUC分别为0.89和0.84。

3 讨论

BSGI作为一项新兴的成像诊断技术,其利用小型的高分辨率伽玛相机和传统的 ^{99m}Tc -MIBI作为显像示踪剂,成像与乳腺的致密度无关,克服了传统检查方法的多项局限,在临床上得到了越来越多的应用。当前核医学学会推荐BSGI尤其适用于乳房技术难以使用传统的乳房X光检查的乳腺癌患者,包括不透X线的乳腺组织、植入物、硅胶,或石蜡注射后。NCCN指南上建议MRM用于针对高危女性

表1 纳入系统评价资料的基本信息

作者	年份	国家	QUADAS评分	检查项目	TP/例	FP/例	FN/例	TN/例
Lee等 ^[4]	2014	韩国	11.5	BSGI	74	5	30	13
				MRI	85	5	19	13
Kim等 ^[5]	2012	韩国	9	BSGI	23	7	3	64
				MRI	24	43	2	28
Yoon等 ^[6]	2015	韩国	11.5	BSGI	48	—	10	—
				MRI	64	—	4	—
Kim等 ^[7]	2014	韩国	10	BSGI	24	—	11	—
				MRI	32	—	3	—
Yu等 ^[8]	2016	中国	11.5	BSGI	135	20	33	99
				MRI	95	21	6	44
纳入队列	2017	中国	—	BSGI	15	1	2	6
				MRI	14	3	3	4

注：“—”代表未提及。

的检查以弥补钼靶平片和超声检查的局限性。Sun等^[9]在包括2 183个病例的队列研究后得出,BSGI的敏感度和特异度分别为95%(95%CI 93%~96%)和80%(95%CI 78%~82%),均没有受乳房密度的影响。在敏感度和特异度方面,优于最大例数报道的MRM研究($n=821$)的88.1%(95%CI 84.6~91.1%)^[10]和67.7%(95%CI 62.7%~95%)^[10]。Zhang等^[11]对10项同类研究进行分析后得出MRM的敏感度略高于BSGI,BSGI的特异度高于MRM,BSGI诊断乳腺癌的准确性较MRM高,但这些研究都是以欧美女性为主要人群,考虑到亚洲女性乳腺癌发病特点,BSGI是否同样具有优势?

本次研究结果显示在纳入队列中,BSGI灵敏度与特异度均高于MRM;而纳入系统评价的633个病例中,BSGI的敏感度更低,特异度更高,诊断准确度更大(DOR21.08 vs 14.49),AUC更大(0.89 vs 0.84)。两者在敏感度方面存在分歧,这种差异可能是由于样本量、病灶大小、病理组织学类型等因素造成的。本院研究队列中2例假阴性分别为乳腺导管内原位癌(三阴性)和黏液癌(lumina A型),而纳入文献的组织学、分子学信息不完善导致不能进行更进一步的亚组分析。Yu等^[8]指出对于不同的乳腺癌特征,BSGI检测lumina A型的敏感度68.63%(95%CI, 53.97%~80.48%)最低,依次是三阴性乳腺癌(82.76%, 95%CI 63.51%~93.47%)、lumina B(89.56%, 95%CI 76.56%~96.10%)和人类表皮生

长因子受体-2(+)类型(94.12%, 95%CI 69.24%~99.69%),当然借助于BSGI进行病理子类型的分型及预后评估仍需进一步探讨。

相对于MRM,BSGI在诊断亚洲和欧美女性乳腺癌的效能上总体是一致的,相对低的敏感度、更高的特异度和诊断准确度。筛查性钼靶X线摄影作为乳腺癌检测的金标准已30年,最近的研究质疑这个筛选^[12]。而MRM的高敏感度会增加假阳性率,导致不必要的活检或手术,尽管BSGI敏感度较MRM略低,但其相对高特异度结合乳腺超声、钼靶X线摄影检查可以在当前的乳房成像筛查和诊断中发挥一个更高的价值。当前公认肿瘤大小是乳腺癌的临床独立预后因素,早期发现能明显提高治疗效果;Kim^[5]报道在鉴别<1 cm乳腺病灶时,BSGI的敏感度和特异度分别为83.3%和93.0%,与MRM(91.7%和43.9%)比较,差异有统计学意义,故面对筛查发现的<1 cm可疑病灶,BSGI作为乳腺超声、钼靶X线摄影的补充检查比MRM可能更有优势。

本次研究从临床角度出发,旨在评估BSGI对亚洲女性乳腺癌诊断效能,加上当前亚洲关于BSGI的文献缺乏大样本随访研究,所以未涉及两种检查方法具体操作和参数设定等可能的影响因素进行深入的亚组分析;患者最关注的在于该检查具有放射性,尽管每次注射的⁹⁹Tc-MIBI有效剂量当量约6.29~9.44 mSv,约为天然本底辐射的2~3倍,但仍需加强宣传、解释工作以提高被试者对BSGI安全性

的认识。关于BSGI是否受月经周期的影响目前也存在分歧,Yu等^[8]认为其检查效能与月经周期无关, Kim^[5]则建议检查在月经周期的第2天到第14天之间进行;本院进行的检查虽未避开月经期,但由于样本量较小,暂不能得出统计学上的差异,目前也无这方面的前瞻性研究。目前BSGI在亚洲地区尚未得到广泛运用,报道仅局限于东亚地区,今后还需要进行更多大样本人群、长期随访的基础研究。

综上所述,BSGI在诊断亚洲女性乳腺病变中较MRM有更高的特异度,可以作为一种更为有效的辅助手段应用于筛查发现的可疑病灶,提高乳腺癌早期诊断水平。

参考文献

- 1 沈镇宙,邵智敏.乳腺肿瘤学[M].上海:上海科技出版社,2005.14-15.
- 2 Pike MC, Pearce CL.Mammographic density, MRI background parenchymal enhancement and breast cancer risk [J].Ann Oncol,2013,24(8): 37-41.
- 3 DeMartini WB,Liu F,Peacock S,et al.Background parenchymal enhancement on breast MRI: impact on diagnostic performance[J].Am J Roentgenol,2012,198(4): 373-380.
- 4 Lee HS,Ko BS,Ahn SH,et al.Diagnostic performance of breast-specific gamma imaging in the assessment of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J].Breast Cancer Res Treat,2014,145(1): 91-100.
- 5 Kim BS.Usefulness of breast-specific gamma imaging as an adjunct modality in breast cancer patients with dense breast: a comparative study with MRI[J].Ann Nucl Med,2012,26(2): 131-137.
- 6 Yoon HJ,Kim Y,Kim BS.Intratumoral metabolic heterogeneity predicts invasive components in breast ductal carcinoma in situ[J].Eur Radiol,2015,25(12): 3648-3658.
- 7 Kim JS,Lee SM,Cha ES.The diagnostic sensitivity of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and breast-specific gamma imaging in women with calcified and non-calcified DCIS[J].Acta Radiol,2014,55(6): 668-675.
- 8 Yu XY,Hu GM,Zhang ZG,et al.Retrospective and comparative analysis of ^{99m}Tc-Sestamibi breast specific gamma imaging versus mammography,ultrasound,and magnetic resonance imaging for the detection of breast cancer in Chinese women[J].BMC Cancer,2016,(16): 450-460.
- 9 Sun Y,Wei W,Yang HW,et al.Clinical usefulness of breast-specific gamma imaging as an adjunct modality to mammography for diagnosis of breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J].Eur J Nucl Med Mol Imaging,2013,40(3): 450-463.
- 10 DA Bluemke GC,Gatsonis CA,Chen MH,et al.Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy[J].JAMA,2004,292(22): 2735-2742.
- 11 Zhang A,Li P,Liu Q,et al.Breast-specific gamma camera imaging with Tc-MIBI has better diagnostic performance than magnetic resonance imaging in breast cancer patients: A meta-analysis[J].Hell J Nucl Med,2017,20(1): 26-35.
- 12 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.

(收稿日期 2018-01-16)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第255页)

- 13 Podar K, Richardson PG, Hideshima T, et al. The malignant clone and the bone-marrow environment[J].Best Pract Res Clin Haematol, 2007,20(5):597-612.
- 14 Garcia-Gomez A, Sanchez-Guijo F, San Miguel JF, et al. Multiple myeloma mesenchymal stromal cells: Contribution to myeloma bone disease and therapeutics[J].World J Stem Cells,2014,6(3): 322-343.
- 15 姚阳,贾祝霞,张修文,等.沙利度胺增强细胞因子诱导的

杀伤性细胞抗多发性骨髓瘤细胞的作用[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(S2):19-21.

- 16 杨云,何爱丽,王剑利,等.沙利度胺对多发性骨髓瘤患者外周血Th17细胞影响的研究[J].中国实验血液学杂志,2015,23(5):1341-1345.

(收稿日期 2017-09-29)

(本文编辑 蔡华波)