超声光散射成像与核磁共振对乳腺肿物诊断的比较

A Comparison of Diffused Optical Tomography with Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis for Breast Mass
ZHANG Ying, WANG Jue, ZHANG Dong-bo, et al.

张颖¹, 王觉¹, 张东波², 王薇²
(1.北京市垂杨柳医院, 北京 100022; 2.北京新奥博为有限公司, 北京 100176)

摘要:[目的] 比较超声光散射成像与核磁共振(MRI)对乳腺良恶性疾病的诊断价值。[方法] 回顾性分析 183 例经病理明确诊断的乳腺病灶, 术前均行超声光散射成像及 MRI 检查, 比较两者的灵敏度、特异性和准确性。[结果] 超声光散射成像与 MRI 对乳腺疾病诊断的灵敏度、特异性、准确性分别为 88.10%、77.30%、79.78% 及 95.24%、97.87%、97.27%。两者在灵敏度方面无统计学差异, 在特异性和准确性方面 MRI 要优于超声光散射成像($P<0.001$)。对于乳腺不典型增生的检测方面, 两者的灵敏度分别为 50% 及 0($P<0.001$)。[结论] 超声光散射成像能够对病变的结构信息和功能信息进行综合评价, 对于不典型增生有潜在的预警价值。MRI 对于乳腺疾病的诊断有良好的准确性, 但价格昂贵、操作复杂, 可作为乳腺疾病检查的重要补充。

关键词: 乳腺癌; 超声光散射成像; 核磁共振; 诊断
中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2013)03-0202-05

乳腺癌的早期诊断、早期治疗对预后极为重要。目前应用于临床的影像学检查方法主要通过结构形态的分析对病变进行判断, 这种单一模式的检查很难获得更进一步的诊断信息。核磁共振(MRI)对乳腺癌的高灵敏度越来越受到关注, 有报道 MRI 诊断乳腺癌的灵敏度为 95%~100%^[1]。近年来 MRI 的功能成像如扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)开始应用于临床, 提高了 MRI 对乳腺癌诊断的特异性。超声光散射成像是将声学技术与光学技术相结合的一种新的乳腺成像技术, 它将结构成像与功能成像相融合, 通过超声提供可疑病变部位, 并在此基础上收集组织的光学信息, 从而对乳腺病变达到定位和定性的诊断。本研究通过比较超声光散射成像与 MRI 在乳腺疾病诊断方面的价值, 为临床上的合理应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 8 月至 2012 年 10 月在北京市垂

收稿日期: 2012-10-30; 修回日期: 2012-12-28
通讯作者: 王觉, E-mail: wwf1104@yahoo.com.cn

杨柳医院经粗针活检穿刺或手术有病理明确诊断的乳腺患者, 术前均分别行超声光散射成像及 MRI 检查。患者全部为女性, 共 171 例, 年龄 18~81 岁, 平均年龄(41.5±12.8)岁。其中 12 例患者行乳腺双侧手术, 共获取病例数 183 例。

1.2 仪器与方法

1.2.1 超声光散射成像

采用新奥博为有限公司研制的 OPTIMUS II 型超声光散射成像系统。成像系统大致由三部分组成: 超声成像、光子散射断层成像(diffused optical tomography, DOT)和成像数据分析处理平台。系统配有一复合探头, 探头中央为一一线阵排列的超声探测仪, 两边分别为红外探测光源的发射点和接收点, 发射点按特定时序循环发射指定波长(785nm 和 830nm)的红外光, 穿过病变组织由对侧的接收点收集信号。每个发生点发射红外光时, 所有接收点均可接收。由于在近红外波段下, 乳腺中的血红蛋白(HbO₂)和脱氧血红蛋白(Hb)是主要的吸收体, 根据光子在乳腺组织内被吸收和散射的程度探测组织内部血红蛋白和脱氧血红蛋白含量, 计算血红蛋白总量(HBT=HbO₂+Hb)及血氧饱和度(SO₂=HbO₂/HBT), 从而判

断组织血管形成程度和氧合状态。成像数据分析处理平台将超声图像进行数字化转换,并结合收集的光学参数,生成综合指数(SDI),同时参照北美放射学会乳腺影像报告和数字系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)的分级标准,完成病变的分级诊断(Table 1)。

检查中 1~3 级良性倾向,4~5 级恶性倾向。

检查方法:患者取平卧位,通过系统的复合探头首先对患侧乳房肿块进行超声定位,选取病变的典型切面保留图像,保持探头固定采集相应光学数据。然后选取对侧相应部位收集光学数据作对照。在保存的图像上勾勒出感兴趣区域,进行光学重建。数据分析处理平台将超声信息和光学信息综合分析,自动生成 SDI 和光吸收图像。

1.2.2 MRI

采用美国 GE 公司生产的 SIGNA EXCIT 1.5T 核磁共振成像系统。

检查方法:患者俯卧位,乳腺自然悬垂于乳腺线圈内,常规行横断位、矢状位扫描。完成平扫后静脉注射对比剂二乙三胺五乙酸钆(Gd-DTPA),用量为 0.1~0.2mmol/kg,对乳腺进行增强扫描,共 8 个周期。

扫描序列有 T₁WI、T₂WI、DWI 及 3D FSPRG 动态增强。以时间为横轴、信号强度为纵轴自动绘制时间—信号强度曲线,将病灶强化方式分为:Ⅰ型:在动态观察时间内信号强度持续增加;Ⅱ型:早期强化后,在增强的中、后期信号强度维持在一个平台水平;Ⅲ型:早期强化后,在增强的中、后期信号强度降低。DWI 成像中,b=800s/mm²,扫描完成后手动完成 ADC 图。MRI 诊断的分级标准同样采用 BI-RADS。检查中 1~3 级良性倾向,4~5 级恶性倾向。

1.3 统计学处理

以病理结果为确诊标准,评价超声光散射成像与 MRI 在乳腺疾病诊断方面的灵敏度、特异性、准确性。应用 SPSS 15.0 统计软件,计数资料比较采用 χ^2 检验,P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病理分型情况

乳腺恶性病变共 42 例,其中 1 例乳腺浸润性导管癌中,部分呈小叶癌成分,2 例浸润性导管癌中可见原位癌。乳腺良性病变共 141 例,其中 20 例病变同时伴有乳腺的不典型增生,2 例纤维腺瘤伴慢性炎症,1 例乳腺导管扩张伴乳腺炎(Table 2)。

2.2 超声光散射成像与 MRI 对乳腺疾病诊断的比较

本组病例的研究结果显示,MRI 在乳腺良恶性疾病的诊断方面具有良好的灵敏度、特异性和准确性,尤其在特异性和准确性方面均明显高于超声光散射成像(P<0.001)。

Table 1 Grades of ultrasound-guided optical imaging system

Grade	SDI	Description
0	-	Incomplete assessment, need additional imaging evaluation
1	-	Negative: routine examinations according to the patient's age
2	<100	Benign: routine examinations according to the patient's age
3	100~140	Benign: required further examinations in a short period of time usually 6 months
4A	140~160	Suspected abnormal
4B	160~200	Moderately suspected-abnormal: biopsy
4C	200~235	Severe suspected-abnormal: biopsy
5	>235	Suspected malignant: required to obtain tissue samples for pathological examination

Table 2 Pathological types of 183 breast tumor cases

Malignant lesions	n	Benign lesions	n
Neuroendocrine carcinoma	1	Fibroadenoma	72
Invasive micropapillary carcinoma	1	Phyllodes tumor	5
Basal-like breast cancer	2	Adenosis of mammary	14
Medullary carcinoma	1	Breast cyst	5
Infiltrating duct carcinoma	36	Mammary hamartoma	3
Invasive lobular carcinoma	1	Granulomatous lobular mastitis	2
		Mastitis	2
		Intraductal papilloma	3
		Mammary sclerosing adenosis	24
		Mammary duct ectasia	1
		Hyperplastic disease of breast	10

在灵敏度方面 MRI 高于超声光散射成像,但没有统计学差异($P=0.236$)(Table 3、Table 4)。

2.3 超声光散射成像与 MRI 对乳腺不典型增生的检出比较

乳腺组织的不典型增生严格意义上虽属良性范畴,但却是一种癌前病变,是乳腺癌高危因素之一,有高度恶变的可能。如能对这部分患者早期诊断、早期干预,将有效降低乳腺癌的发生。本组 141 例良性病变中,病理诊断不典型增生 20 例,因此对这 141 例良性病变再次分组比较。

两种检查方法分级 ≥ 4 级者认为有高危提示, <4 级则视为单纯的良性病变。比较超声光散射成像与 MRI 对乳腺不典型增生检出情况,结果显示

超声光散射成像对于不典型增生的灵敏度为 50%,MRI 检出 0 例,灵敏度为 0,超声光散射成像明显高于 MRI ($P<0.001$)。在特异性和准确性方面 MRI 高于超声光散射成像,但准确性上两者无统计学差异($P=0.176$)(Table 5、Table 6)。

3 讨论

新生血管的形成是实体肿瘤及肿瘤细胞生长与转移的重要步骤^[2]。恶性肿瘤能刺激血管生长因子产生新生毛细血管,从而增加局部血容量和血红蛋白含量来满足肿瘤细胞生长代谢的需要。由于癌细

胞代谢旺盛,耗氧增加,造成了恶性肿瘤内部“高血低氧”的特殊现象。良性肿瘤新生血管少,肿瘤内氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白含量与周围正常组织接近。通过测量血红蛋白和脱氧血红蛋白含量,判断组织内血管分布和氧合状态,为乳腺癌的早期诊断和乳腺良恶性肿瘤鉴别诊断提供信息依据^[3]。超声光散射成像通过超声定位后,利用 DOT 技术根据接收的光学信号生成病变部位的光散射图像,并计算病变内部氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度,获得血红蛋白总量和血氧饱和度等光学参数,结合超声提供的解剖学信息,得出 SDI,完成对病变的定性诊断。本组研究中超声光散射成像对于乳腺疾病诊断

Table 3 Comparison on pathology between diffused optical tomography with ultrasonography and MRI

	Grade	Pathological types		Total
		Malignant lesions	Benign lesions	
Diffused optical tomography with ultrasonography	≥ 4	37	32	69
	<4	5	109	114
	Total	42	141	183
MRI	≥ 4	40	3	43
	<4	2	138	140
	Total	42	141	183

Table 4 Comparison on diagnosis of breast tumor between diffused optical tomography with ultrasonography and MRI

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Diffused optical tomography with ultrasonography	88.10%	77.30%	79.78%
MRI	95.24%	97.87%	97.27%
<i>P</i>	0.236	<0.001	<0.001

Table 5 Comparison on mammary atypical hyperplasia between diffused optical tomography with ultrasonography and MRI

	Grade	Pathological types		Total
		Atypical hyperplasia	Pure benign	
Diffused optical tomography with ultrasonography	≥ 4	10	22	32
	<4	10	99	109
	Total	20	121	141
MRI	≥ 4	0	3	3
	<4	20	118	138
	Total	20	121	141

Table 6 Comparison on diagnosis of mammary atypical hyperplasia between diffused optical tomography with ultrasonography and MRI

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Diffused optical tomography with ultrasonography	50%	81.82%	77.30%
MRI	0%	97.52%	83.69%
<i>P</i>	<0.001	<0.001	0.176

的灵敏度、特异性、准确性分别为 88.10%、77.30%、79.78%，相关文献^[4]报道超声光散射对乳腺癌诊断的灵敏度可达 100%，因此肯定了超声光散射成像通过检测肿物内血红蛋白含量对病变进行定性判断的临床价值。

本组研究中不典型增生病例共 20 例，其中 10 例超声光散射成像分级在 4 级以上，灵敏度为 50%。MRI 对不典型增生的灵敏度为 0，明显低于超声光散射成像 ($P < 0.001$)。在李越的研究^[5]中也提到超声光散射成像分级在 4 级以上的病例中部分呈中、重度不典型增生。乳腺组织的增生可归纳为两大类^[6]：一类为单纯性增生，也就是我们通常所说的一般性增生，包括多种形式的病变，但都只是量的变化，而无质的不同，此类增生与乳腺癌发生的危险性无明显关系；另一类为不典型增生，是一种临界性病变，与乳腺癌的发生密切相关。Page 等^[7]曾随访了 10 542 例乳腺良性活检病例，随访时间 17.5 年，其中诊断为不典型增生且随访资料完整的病例共 283 例，结果显示导管不典型增生转变成浸润癌者占 12%，小叶不典型增生转变成浸润癌者占 12.7%，而同期一般性增生者转变呈浸润癌占 0.1%，两者相差近 100 倍，具有明显差异。因此，临床医生应密切关注乳腺的不典型增生，包括乳癌监测、化学药物预防甚至预防性乳房切除。这对降低乳腺癌的发病率、对乳腺癌的早期诊断、早期治疗都具有重要意义。目前不典型增生只能通过术后病理发现，尚无有效的无创检查方法在术前作出高危提示。由于肿瘤的功能改变要先于它的形态学变化，在恶性肿瘤发展初期即可表现出生理功能的异常，而病理、分子生物学变化与生理特征变化密切相关。Ziche 等^[8]认为，血管生成在肿瘤形成之前即可被识别，并认为正常细胞在获得血管生成能力后，恶变危险性将明显增加。微血管密度 (microvessel density, MVD) 是检测肿瘤血管生成的重要指标，能够直接反映血管生成活性。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是肿瘤诱导产生新生血管的主要因子之一，是目前所发现的促血管生成因子中作用最强的。研究显示在不典型增生阶段，随着增生程度的增加，微血管生成亦增多，并且从正常乳腺、一般增生到不典型增生的发展过程中 VEGF 的表达也逐渐升高，MVD 及 VEGF 表达随增生程度的增加而呈现增高

趋势^[9]。该研究认为乳腺增生病变程度与血管生成之间呈正相关，可作为乳腺癌前病变及观察疗效、监督病情的一个重要指标。超声光散射成像通过血红蛋白浓度检测可间接反映 MVD 变化。王红磊等^[10]通过术前超声光散射成像与术后病理对照，比较 SDI 值与病变组织 MVD、VEGF 的相关性，认为乳腺癌中超声光散射成像的 SDI 值与 MVD 值之间呈正相关，并且随着 VEGF 表达增强而增大，认为 SDI 值的测定可间接反映肿瘤血管生成活性，并对乳腺癌的诊断以及术前预测乳腺癌的病情发展和治疗方案有一定的指导意义。由于超声光散射成像是集功能和形态相结合的一种复合诊断模式的检查方法，其 DOT 技术可先于病变的形态改变而探测到功能异常，即血管生成增加来满足增殖活跃的细胞生长代谢的需要，最终引起肿瘤内部“高血流低血氧”的生物学行为改变。因此，超声光散射成像通过检测肿物内血红蛋白含量对癌前病变进行高危提示是可行的。本研究中样本病例有限，超声光散射成像对于不典型增生的潜在预警价值还有待更多样本病例的总结。但笔者认为，超声光散射成像分级 ≥ 4 级的患者应严密随访。

研究中发现超声光散射成像对于炎症的诊断分级均偏高。本次入组的诊断为乳腺炎症或伴有乳腺急慢性炎症的病灶共 7 例，均被评为 4~5 级。其原因可能由于炎症组织局部代谢旺盛及血氧量变化大，光学分析结果类似恶性肿瘤，使得综合分析后级别升高，造成误诊。炎症对于超声光散射成像有一定的局限性。对于这部分患者的诊断不应单纯依靠仪器检查，还应结合患者的临床症状。

在 42 例乳腺癌中有 5 例超声光散射成像分级在 3 级或以下。其中 1 例经术中证实原发病灶旁伴有乳腺囊肿，可能干扰了该病灶的光学数据分析，造成分级偏低。另外 2 例术后病理类型为浸润性小叶癌及浸润性导管癌伴有小叶癌成份。由于不同恶性肿瘤内部血供状况、血红蛋白总量相差较大，恶性肿瘤不同病灶间的功能状态存在着巨大差异^[11]，因此不同病理类型的恶性肿瘤对于光学数据分析是否具有影响，还需更多的样本病例加以验证。

MRI 具有较高的软组织对比性，乳腺平扫 MRI 能够对囊、实性病变作出可靠诊断，而动态增强 MRI 可以使病灶显示更为清楚，并且能够检出 MRI 平扫

上未能发现的肿瘤。通过分析乳腺病灶的形态、信号强度及内部结构,尤其是动态增强后血流动力学表现特征,如增强后的早期强化率和时间—信号强度曲线等,对乳腺良恶性病变进行鉴别诊断。本组研究中MRI对于乳腺疾病诊断的灵敏度、特异性、准确性分别为95.24%、97.87%、97.27%。显示出了良好的诊断价值。但是MRI检查时间相对较长,患者一次检查所需时间大概30~40min,并且需要静脉造影才能获得准确信息,操作复杂,价格昂贵,这些都限制了MRI在临床上的应用。

超声光散射成像将光学技术和声学技术相结合,操作便捷、无需静脉造影,可直接获取组织的功能信息,能够对病变的结构信息和功能信息进行综合评价,是现代医学成像领域单纯依靠形态学对肿瘤进行诊断的有益补充,对于不典型增生有潜在的预警价值。MRI对于乳腺疾病的诊断有良好的灵敏度、特异性和准确性,但价格昂贵、检查时间长、操作复杂,难以作为首选,可作为乳腺癌检查的重要补充。

参考文献:

- [1] Kuhl CK, Mielcarek P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal time course data useful for differential of enhancing lesions in dynamic breast MR imaging? [J]. *Radiology*, 1999, 211(1):101-110.
- [2] Chan A. Antiangiogenic therapy for metastatic breast cancer: current status and future directions [J]. *Drugs*, 2009, 69(2):167-181.
- [3] Zhu Q, Tannenbaum S, Kurtzman SH. Optical tomography with ultrasound localization for breast cancer diagnosis and treatment monitoring [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007, 16(2): 307-321.
- [4] Xu ZH, Wu C, Mao L, et al. Ultrasound guided optical imaging system for early breast cancer screening [J]. *China Cancer*, 2011, 20(12):932-936. [徐振花, 武晨, 茅玲, 等. 超声光散射成像系统筛查早期乳腺癌 [J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(12):932-936.]
- [5] Li Y, Zhao Y, Zhang B, et al. Clinical value of diffused optical tomography with ultrasound in the diagnosis of breast cancer [OL]. *Chinese Journal of Breast Disease*, 2009, 3(4):402-404. [李越, 赵颖, 张斌, 等. 超声光散射成像诊断乳腺癌的临床价值 [OL]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2009, 3(4):402-404.]
- [6] Kan X. Mammary critical venereal change—atypical hyperplasia [J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 1996, 3(1):3-5. [阚秀. 乳腺的临界性病变——非典型增生 [J]. *诊断病理学杂志*, 1996, 3(1):3-5.]
- [7] Page DL, Dupont WD, Rogers LM, et al. Atypical hyperplastic lesions of the female breast. A long-term follow-up study [J]. *Cancer*, 1985, 55(11):2698-2708.
- [8] Ziche M, Gullino PM. Angiogenesis and neoplastic progression in vitro [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1982, 69(2):483-487.
- [9] Li JW, Song AL, Zhang WD, et al. Study of relationship between mammary atypical hyperplasia and angiogenesis [J]. *Journal of Qilu Oncology*, 2005, 12(13):969-973. [李静蔚, 宋爱莉, 张维东, 等. 乳腺非典型增生与血管生成的关系 [J]. *肿瘤防治杂志*, 2005, 12(13):969-973.]
- [10] Wang HL, Wu L, Que Y, et al. Correlation between diffused optical tomography (DOT) with ultrasonography location and pathology of angiogenesis in breast cancer [J]. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 2012, 39(3):266-267. [王红磊, 武力, 阙燕, 等. 超声光散射断层成像 (DOT) 与乳腺癌血管生成病理学的相关性 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2012, 39(3):266-267.]
- [11] You SS, Zhu QL, Zhang J, et al. Diffused optical tomography (DOT) with ultrasonography (US) in diagnosis of breast lesions [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2008, 24(11):1777-1779. [游珊珊, 朱庆莉, 张璟, 等. 超声光散射成像诊断乳腺病变 [J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(11):1777-1779.]