DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171132

·论 著·

# 乳腺特异性伽马成像半定量指标与乳腺癌临床特征的相关性

倪小健[1△]，马晶晶[2△]，张宏伟[1]，朱 玮[1*]

1. 复旦大学附属中山医院普通外科，上海 200032
2. 南京市妇幼保健院，南京医科大学附属妇产医院，南京 210004

［摘要］ **目的**：探讨乳腺特异性伽马成像(BSGI)半定量分析指标与乳腺癌常见临床特征的相关性。**方法**：收集2016年1月至2017年7月在复旦大学附属中山医院住院的668例乳腺疾病患者。BSGI检查基于目测分析法和半定量分析法。其中，半定量分析的具体方法为：首先计算可疑病灶与邻近正常组织放射度的比值(T/N)，分别在轴位(craniocaudal，CC)与内外侧斜位(mediolateral oblique，MLO)中各获取1个T/N值，选取最大值为半定量分析结果。比较不同病理状态下T/N值的差异。**结果**：668例患者中，恶性肿瘤患者505例、良性肿瘤患者163例，均可获得T/N值。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve，ROC)显示，临界T/N=1.81，AUC为0.83(SD=0.844，95%CI 0.812～0.872)，BSGI敏感性为84.53%、特异性为74.02%。不同肿瘤大小($P$=0.000)、Ki-67水平($P$=0.039)、腋窝淋巴结转移情况($P$=0.02)患者T/N值差异有统计学意义。**结论**：T/N值与肿瘤大小、Ki-67和腋窝淋巴结转移等临床病理因素相关，可用于预测乳腺癌的侵袭性，有助于医师进行临床决策。

［关键词］ 乳腺特异性伽马成像；乳腺癌；$^{99m}$Tc-MIBI

［中图分类号］ R 737.9 ［文献标志码］ A

## Correlation between semi-quantitative index in breast specific gamma imaging and clinical features in patients with breast cancer

NI Xiao-jian[1△], MA Jing-jing[2△], ZHANG Hong-wei[1], ZHU Wei[1*]

1. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
2. Nanjing Maternity and Child Health Hospital, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210004, Jiangsu, China

［**Abstract**］ **Objective**: To analyze the correlations of semi-quantitative index, tumor to non-lesion ratio (T/N) in breast specific gamma imaging (BSGI) and clinical features in breast cancer. **Methods**: Totally 668 patients who underwent BSGI from January 2016 to July 2017 were enrolled. BSGI interpretation was assessed based on visual spectrum analysis and semi-quantitative analysis. The value of T/N in craniocaudal (CC) and mediolateral oblique (MLO) view was respectively obtained and the maximum value was selected for semi-quantitative analysis. Then the T/N value was compared among different pathological status. **Results**: Among 668 cases, there were 505 of malignant mass and 163 of benign mass, and the T/N value was obtained in all the cases. Analysis of receiver operating characteristic curve (ROC) showed that the sensitivity and specificity in diagnosing breast cancer was 84.53% and 74.02%, respectively, taking critical value of T/N as 1.81, and the AUC was 0.83 (SD=0.844, 95% CI 0.812-0.872). The T/N value was significantly different among patients with different tumor size ($P$=0.000), Ki-67 expression ($P$=0.039) and axillary lymph node metastases ($P$=0.02). **Conclusions**: The T/N value in BSGI is correlated with tumor size, Ki-67 expression, and axillary lymph node metastases, which can be used in predicting aggressiveness of breast cancer.

［**Key Words**］ breast specific gamma imaging; breast cancer; $^{99m}$Tc-MIBI

［收稿日期］ 2017-12-14 ［接受日期］ 2018-01-23

［基金项目］ 国家自然科学基金(81702586，81502267)，复旦大学附属中山医院青年基金(2016ZSQN59). Supported by National Natural Science Foundation of China (81702586, 81502267) and the Fund for Young Scholar of Zhongshan Hospital, Fudan University (2016ZSQN59).

［作者简介］ 倪小健，博士，住院医师. E-mail: ni.xiaojian@zs-hospital.sh.cn

马晶晶，博士，主治医师. E-mail: majingjing830905@163.com

△共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990-3207, E-mail: drzhu@163.com

乳腺癌是女性最常见的肿瘤[1]。目前乳腺疾病的诊断主要依赖于乳房 X 线检查(mammography, MMG)、超声检查、磁共振乳房成像(magnetic resonance mammography, MRM)。乳腺癌早期诊断能降低癌症相关死亡率。在西方发达国家,MMG 是公认的乳腺癌检测的黄金手段。然而,与西方女性相比,中国女性的乳房更密更小,这减少了 MMG 的诊断准确性[2-3]。MMG 对术后瘢痕形成、假体植入的乳腺检查较困难,且易漏诊不伴有钙化的导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)以及胸壁肿块。超声检查受检查者主观因素影响较大,灵敏度和特异度较低[3-4]。MRM 的局限性为假阳性率较高、诊断率偏倚等,且对有铁磁植入物、乳房过大和患有幽闭恐惧症的患者[5]禁忌。

乳腺特异性伽马成像(BSGI)是一种分子功能乳房成像手段,已被用于诊断乳腺癌,其不受乳腺密度的影响。因此,BSGI 能够弥补 MMG、超声以及 MRM 的不足。此外,BSGI 具有无痛苦、检查时间较短、经济、安全等优点。但 BSGI 依然有一些不足:例如某些良性病灶的细胞生长较为活跃,使 BSGI 诊断的假阳性率增高;目前无统一操作规范和流程;有些患者拒绝接受放射性同位素诊断等。

本研究旨在评估 BSGI 与年龄、肿瘤大小、组织学分级、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体 2(HER-2)、Ki-67、腋窝淋巴结状态、分子亚型等乳腺肿瘤临床特征之间的相关性,进而判断其预测乳腺肿瘤患者预后的价值。

## 1 资料与方法

1.1 *一般资料* 纳入 2016 年 1 月到 2017 年 7 月在复旦大学附属中山医院经手术治疗的 668 例患者。本次回顾性研究得到复旦大学附属中山医院伦理委员会批准,患者事先签署知情同意书。纳入标准:(1)年龄大于 18 岁的女性;(2)未妊娠;(3)病理诊断为非转移性乳腺癌;(4)术前行 BSGI 检查;(5)BSGI 检查能获得肿瘤组织与正常组织放射度的比值(T/N)。排除标准:(1)无病理报告;(2)BSGI 检查缺少 T/N 值;(3)肿瘤复发;(4)既往有乳腺切除手术史;(5)BSGI 检查前 3 d 行乳房活检术;(6)既往接受新辅助化疗或放疗。

1.2 *乳腺成像*

1.2.1 *设备* 高分辨率的 BSGI 机(Dilon 6800;γ 相机;Dilon Technologies, Newport News, VA)用于获得乳房病变的视觉图像。采用$^{99m}$Tc-MIBI(北京光美集医疗科技有限公司)作为放射性物质,放射化学纯度为 95%。

1.2.2 *成像方法* 患者取坐位,经可疑乳腺病变的对侧上肢静脉注射 740～925 MBq(15～20 mCi)$^{99m}$Tc- MIBI,6～10 min 后,将病变侧乳房放置在托板和压迫板之间,取双侧头尾位(CC)和内外侧斜位(MLO)摄片。每幅成像需 7～10 min 或达到成像标准。扫描参数:电压 140 keV,窗宽 10%。

1.3 *图像分析* 乳腺 BSGI 由两名核医学科医师独立阅片,若有分歧则通过讨论达成一致意见。BSGI 的诊断依据 2010 年美国核医学学会(Society of Nuclear Medicine, SNM)标准,根据 T/N 诊断。视觉分析结果如下:阳性(焦点放射性示踪剂吸收增加)或阴性(缺乏吸收或为分散异质生理性吸收)。结果分为:(1)阳性乳腺癌诊断;(2)不定;(3)良性疾病。以 CC 和 MLO 位的最大 T/N 值作为半定量分析参数。

1.4 *临床病理指标* 收集患者 ER、PR、HER-2、核相关抗原(Ki-67)的表达情况和腋窝淋巴结转移情况,分析不同临床病理特征患者间 T/N 值差异。

1.5 *统计学处理* 使用 STATA 15.0 软件进行统计分析。中位数比较采用 Kruskal-Wallis 检验;T/N值与独立预测因子间的相关性采用 Spearman 秩和检验。检验水准(α)为 0.05。

## 2 结 果

2.1 *患者临床特征* 668 例乳腺疾病患者年龄为 20～90 岁,中位年龄 53 岁。其中 505 例恶性肿瘤患者中,有 490 例呈现单一乳房肿块、10 例为双侧乳腺癌、5 例呈现多病灶病变。病理亚型以浸润性导管癌(IDC)为主,为 419 例(82.9%,表 1)。

2.2 *假阴性和假阳性* 经 T/N 诊断的 505 例恶性肿瘤患者中,24 例(4.75%)为假阴性,包括 17 例(3.36%)IDC、5 例(0.99%)导管原位癌(DCIS)、1 例(0.19%)浸润性小叶癌(ILC)、1 例(0.19%)混合 IDC 和 ILC。经 T/N 诊断的 163 例良性乳腺肿瘤患者中,有 63 例(38.6%)病变为假阳性,包括 18 例

(11.0%)纤维腺瘤、23 例(14.1%)腺病、21 例(12.9%)导管内乳头状瘤、1 例(0.6%)慢性炎症。

**表 1　浸润性乳腺癌的病理分型**

| 病理分型 | $n$(%) |
|---|---|
| 浸润性导管癌 | 419(82.9) |
| 导管原位癌 | 60(11.9) |
| 浸润性小叶癌 | 12(2.3) |
| 混合浸润导管癌和浸润性小叶癌 | 4(0.7) |
| 混合浸润性小叶癌和黏液癌 | 4(0.7) |
| Paget 乳腺病 | 2(0.3) |
| 乳腺神经内分泌肿瘤 | 4(0.7) |

2.3　ROC 曲线分析　以病理学结果为金标准，恶性定义为 1，良性定义为 0。将所有纳入患者的病理学特征及 T/N 值输入 STATA 15.0 软件，得出 ROC 曲线(图 1)。ROC 分析显示，诊断乳腺恶性肿瘤 T/N 的分界值为 1.81，AUC 为 0.83(SD＝0.844，95% CI 0.812～0.872)，BSGI 敏感性为 84.53%，特异性为 74.02%。

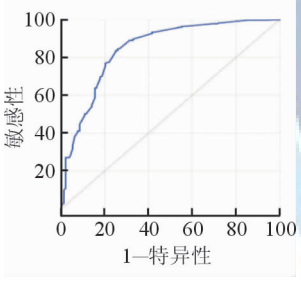


**图 1　ROC 曲线分析 BSGI(T/N)诊断乳腺恶性肿瘤的价值**

2.4　T/N 值与肿瘤大小、组织学分级等病理特征之间的相关性　T/N 值与患者 ER、PR、HER-2、组织学分级、分子分型之间无显著相关性；不同 Ki-67 水平、肿瘤大小、腋窝淋巴结转移情况患者间 T/N 值差异有统计学意义($P$<0.05，表 2)。

## 3　讨　论

BSGI 起源于乳腺闪烁扫描，依赖于小视野 γ 相机与$^{99m}$Tc- MIBI 示踪剂。BSGI 的图像主要基于视觉光谱分析和半定量指标分析。$^{99m}$Tc-MIBI 作为一种肿瘤非特异性放射性示踪剂，进入体内后 90% 被动扩散至细胞的线粒体，衰变释放出 γ 射线，伽马相机即可检测出。$^{99m}$Tc-MIBI 的吸收与肿瘤大小、组织学级别、腋窝淋巴结状态等相关[6-7]，而与乳腺癌分子亚型间的相关性不明确[5,8]。

**表 2　T/N 值与乳腺癌病理特征之间的相关分析**

| 病理特征 | $n$(%) | T/N 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|
| ER | | | 0.108 |
| 阴性 | 109(21.5) | 2.82±1.17 | |
| 阳性 | 395(78.2) | 2.86±1.62 | |
| PR | | | 0.902 |
| 阴性 | 168(33.2) | 3.06±1.45 | |
| 阳性 | 334(66.1) | 2.74±1.56 | |
| HER2 | | | 0.233 |
| 阴性 | 304(60.1) | 2.85±1.61 | |
| 阳性 | 121(23.9) | 3.00±1.58 | |
| Ki-67 水平 | | | 0.039 |
| ≤14% | 116(22.9) | 2.53±1.33 | |
| >14% | 381(75.4) | 2.94±1.58 | |
| 组织学分级 | | | 0.867 |
| Ⅰ | 12(2.3) | 2.48±1.21 | |
| Ⅱ | 189(37.4) | 2.80±1.50 | |
| Ⅲ | 191(37.8) | 3.03±1.46 | |
| 肿瘤大小 | | | 0.000 |
| $T_1$ | 255(50.4) | 2.42±0.87 | |
| $T_2$ | 228(45.1) | 3.20±1.82 | |
| $T_3$ | 18(3.5) | 4.38±2.58 | |
| 淋巴结状态 | | | 0.02 |
| $N_0$ | 305(60.3) | 2.80±1.63 | |
| $N_1$ | 155(30.6) | 3.05±1.38 | |
| $N_2$ | 7(1.3) | 3.41±1.90 | |
| 分子分型 | | | 0.182 |
| Luminal A | 78(15.4) | 2.70±1.51 | |
| Luminal B | 261(51.6) | 2.97±1.73 | |
| HER-2 | 40(7.9) | 2.87±0.96 | |
| 三阴性 | 47(9.3) | 2.82±1.42 | |

本研究纳入 668 例患者，其中经病理学诊断乳腺癌患者 505 例，乳腺良性肿块患者 163 例。乳腺肿瘤的 Ki-67 值、肿瘤大小、淋巴结状态与 T/N 值显著相关($P$<0.05)。505 例乳腺癌患者中有 24 例漏诊，包括 17 例 IDC、5 例 DCIS、1 例 ILC、1 例混合 IDC 和 ILC。163 例乳腺良性肿瘤中有 63 例病变为假阳性，包括 18 例纤维腺瘤、23 例腺病、21 例导管内乳头状瘤、1 例慢性炎症。黏液癌癌细胞中黏液成分较多，易影响示踪剂显影及其与周围正常组织的对比，导致诊断失误[1]。文献[9]报道，采用 BSGI 对 4 例 DCIS 的检测敏感性达 100%。本研究纳入的 DCIS 直径较小，而 BSGI 对临床上隐匿性

DCIS 病灶或较小直径病灶的诊断尚需深入研究。肿瘤大小也是影响 BSGI 诊断的一个因素[10]。本研究中，不同乳腺癌分子分型（ER、PR、HER-2、Ki-67）间，T/N 值差异无统计学意义，可能与纳入例数较少有关。此外，由于腋窝血运丰富，腋窝组织显影强度较正常组织大[11]，腋窝正常组织与转移淋巴结显影强度的差别减小，导致转移淋巴结诊断难度增加。

本研究存在一些不足：(1)BSGI 结果判读依赖于经验，可能存在主观性，诊断医师经验不丰富易造成误诊；(2)本研究属于单中心研究，纳入病例较少。因此，今后需扩大样本量，积累诊断经验，以验证本研究结论。目前没有影像学检查方法能检出所有可疑的乳腺肿块，临床工作中需根据患者的具体情况，并联合多种影像学诊断技术，提高早期乳腺肿块的诊断率。

## 参考文献


[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.

[2] ROSENBERG R D, HUNT W C, WILLIAMSON M R, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183, 134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico[J]. Radiology, 1998, 209(2): 511-518.

[3] KOLB T M, LICHY J, NEWHOUSE J H. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27, 825 patient evaluations[J]. Radiology, 2002, 225(1): 165-175.

[4] BERG W A, BLUME J D, CORMACK J B, et al. Combined screening with ultrasound and mammography *vs* mammography alone in women at elevated risk of breast cancer[J]. JAMA, 2008, 299(18): 2151-2163.

[5] TAN H, ZHANG H, YANG W, et al. Breast-specific gamma imaging with Tc-99m-sestamibi in the diagnosis of breast cancer and its semiquantitative index correlation with tumor biologic markers, subtypes, and clinicopathologic characteristics[J]. Nucl Med Commun, 2016, 37(8): 792-799.

[6] CWIKLA J B, BUSCOMBE J R, KOLASINSKA A D, et al. Correlation between uptake of Tc-99m sestaMIBI and prognostic factors of breast cancer[J]. Anticancer Res, 1999, 19(3B): 2299-2304.

[7] BONAZZI G, CISTARO A, BELLÒ M, et al. Breast cancer cellular proliferation indexes and 99mTc-sesta Mibi capture: what correlation? [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2001, 20(1): 91-94.

[8] PARK J Y, YI S Y, PARK H J, et al. Breast-specific gamma imaging: correlations with mammographic and clinicopathologic characteristics of breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 203(1): 223-228.

[9] PAPANTONIOU V, TSIOURIS S, MAINTA E, et al. Imaging *in situ* breast carcinoma (with or without an invasive component) with technetium-99m pentavalent dimercaptosuccinic acid and technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile scintimammography[J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(1): R33-R45.

[10] TILING R, STEPHAN K, SOMMER H, et al. Tissue-specific effects on uptake of 99mTc-sestamibi by breast lesions: a targeted analysis of false scintigraphic diagnoses[J]. J Nucl Med, 2004, 45(11): 1822-1828.

[11] LEE A, CHANG J, LIM W, et al. Effectiveness of breast-specific gamma imaging (BSGI) for breast cancer in Korea: a comparative study[J]. Breast J, 2012, 18(5): 453-458.


[本文编辑] 廖晓瑜，贾泽军