

# 对比增强能谱乳腺 X 线摄影新进展



张燕芹<sup>1</sup>, 余建群<sup>2</sup>

1. 四川大学华西临床医学院/华西医院(成都 610041)

2. 四川大学华西医院放射科(成都 610041)

**【摘要】** 目的 总结对比增强能谱乳腺 X 线摄影(contrast-enhanced spectral mammography, CEM)的原理、检查技术及其临床应用。方法 复习近年来国内外有关 CEM 的研究文献并进行综述。结果 CEM 将病灶的形态学信息与血供信息综合,通过低能量图像与剪影图像诊断,在临床多个领域中得到应用(例如临床可疑病灶的进一步诊断、乳腺癌术前评估、乳腺癌新辅助治疗效果评估等)。结论 CEM 的临床价值与 MRI 检查相仿,却更加快速、简单及相对价廉,可为不具备 MRI 设备的医院提供一种可能具有与 MRI 检查相似效能的乳腺检查技术。

**【关键词】** 对比增强能谱乳腺 X 线摄影; 诊断; 综述

## A review of contrast-enhanced spectral mammography for breast

ZHANG Yanqin<sup>1</sup>, YU Jianqun<sup>2</sup>

1. Department of Radiology, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

2. Department of Radiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: YU Jianqun, Email: cjr.yujianqun@vip.163.com

**【Abstract】** **Objective** To summarize the basic principles, techniques, and clinical applications of contrast-enhanced spectral mammography (CEM). **Methods** The literatures about CEM in recent years were collected to make an review. **Results** CEM had a low energy image and subtracted image, could provide both morphology information and enhancement characteristics of breast lesions. CEM had been adopted in some clinical applications, such as problem solving of inconclusive findings, preoperative evaluation of tumor extent, and assessing residual malignancy after neoadjuvant systemic therapy. **Conclusion** CEM has equal clinical value with MRI, but it needs short examination time, and lead to easy accessibility and fewer cost, which might be a suitable alternative in the department that do not have MRI.

**【Keywords】** contrast-enhanced spectral mammography; diagnosis; review

乳腺 X 线摄影(mammography, MG)是探测乳腺癌成熟且性价比较高的影像学检查技术<sup>[1]</sup>。传统平片系统的乳腺 X 线摄影和全数字化乳腺 X 线摄影(full-field digital mammography, FFDM)虽然对脂肪型腺体的敏感性较高,但对致密腺体及不均质腺体的敏感性明显降低<sup>[2]</sup>,有报道<sup>[3]</sup>称可漏诊致密腺体中约 20% 的病灶。为提高乳腺 X 线摄影对致密型腺体的敏感性,近年来在 FFDM 的基础上衍生出一些新技术,将对对比剂应用到 MG 便是其中之一。而对比增强能谱乳腺 X 线摄影(contrast-enhanced

spectral mammography, CEM)是增强乳腺 X 线摄影(contrast-enhanced mammography, CEM)中最有发展前景的技术<sup>[4]</sup>。

### 1 CEM 的原理和发展过程

CEM 是将恶性肿瘤新生血管引起的对比增强效应与其解剖结构变化的信息相结合的技术。由于 MG 对比的分辨率远低于 CT 和 MRI 检查,病灶摄取对比剂的情况在增强后图像中不能直接显示,因而必须引入剪影技术<sup>[5]</sup>。

#### 1.1 适时剪影<sup>[6]</sup>

在 CT 和 MRI 中应用良好的适时剪影(temporal subtraction)技术最先被采用<sup>[5]</sup>。适时剪影时,先采

集增强前图像,注入对比剂后再采集多次增强后图像,以可获得动态增强信息<sup>[7]</sup>。Diekmann等<sup>[8]</sup>的研究显示,这种方法可以增加乳腺癌探测的敏感性,尤其是对致密腺体,但乳腺压迫时间太长,易产生运动伪影,且1次只能检查1侧乳腺的1个体位(头尾位或内外侧斜位等),使得这种剪影技术在乳腺的临床应用受限<sup>[9-10]</sup>。

## 1.2 双能剪影

将双能剪影(dual-energy subtraction)技术用于MG<sup>[6]</sup>,也就是CESM,其在2003年被提出<sup>[11]</sup>。双能剪影的物理原理是:碘在33.2 keV时因边缘效应(kedge)而出现显著吸收衰减的差异<sup>[6,12]</sup>,注入的碘对比剂在低能量摄影时不能被检测到,但在高能量摄影时能被检测到。这样就可以实现注射对比剂后在1次乳腺压迫过程同时获得高、低能量图像,并使1次检查中同时完成双侧乳腺多个体位检查成为现实<sup>[5]</sup>。由于高低能量图像采集时间非常短,运动伪影干扰非常小<sup>[13]</sup>。高、低能量图像通过对数加权减法计算可获得含有对比剂摄取信息的最终重组图像(final recombined image)<sup>[5]</sup>,即剪影图像(subtraction image, SI)。CESM的诸多优势使其成为CEM的主要模式,并在2011年获得FDA批准应用于临床。

## 2 CESM 检查方法

### 2.1 设备

常规数字化乳腺X线摄影的管电压范围为26~32 kVp, CESM额外使用更高的管电压,范围为45~49 kVp,以获得高能图像<sup>[6,14]</sup>。CESM检查设备需要在具有钨钼双靶条件的FFDM基础上增加调试X线能谱的铜质滤波片,以及相应的后处理软件及高压注射器<sup>[6,15]</sup>。

### 2.2 对比剂

CESM目前所用的对比剂为CT常用的低渗透对比剂,浓度为300~370 mgI/mL,剂量为1.5 mL/kg,速率为2~3 mL/s(需要高压注射器)<sup>[5]</sup>。Jochelson等<sup>[16]</sup>认为,不同浓度的对比剂对于病灶的显示有一定差异,350碘海醇相较300碘海醇对于肿块病变显示的灵敏度高。Hill等探索了多功能影像造影剂——液态氟碳纳米脂质微球(perfluorooctylbromide, PFOB)在CESM应用中的可行性,目前应用于乳腺体模,尚处于基础研究阶段。

### 2.3 摄片顺序

自注射对比剂开始计时,2 min后开始摄片。关于双侧乳腺头尾位(craniocaudal view, CC)及内

外侧斜位(mediolateral oblique view, MLO)摄片的顺序,目前存在争议。Lalji等<sup>[15]</sup>建议采用的顺序为:无可疑病灶乳腺CC位、对侧乳腺CC位及MLO位、无可疑病灶乳腺MLO位。Bhimani等<sup>[17]</sup>则将可疑病灶侧乳腺CC位安排在最开始,并将其MLO位安排在对侧乳腺CC位和MLO位之后,其目的在于争取抓取病灶动脉早期及延迟期摄取对比剂的情况,尽量减少对比剂早期流出或过晚开始强化导致的假阴性。由于高低能量图像采集时间间隔很短,所有双侧乳腺4个体位高低能量摄影所需时间与常规乳腺X线检查所需时间几乎相当,可在10 min以内完成<sup>[5]</sup>。

## 3 CESM 辐射剂量与图像质量

### 3.1 辐射剂量

CESM由于需要采集高低能量图像,其辐射剂量高于FFDM。Dromain等最先报道了CESM的辐射剂量,CESM总辐射剂量是FFDM的1.2倍,低能量图像辐射剂量与FFDM相当,高能量图像的辐射剂量是FFDM的20%<sup>[18]</sup>,不过该结果是在需要手动调整曝光参数的CESM原始机器上计算出来的结果,并不能完全适用于现在广泛应用的自动化商业化机器<sup>[5]</sup>。在配有自动曝光控制(automated exposure control, AEC)的不同厂家生产的商业化机器上统计的辐射剂量增加26%~81%不等<sup>[19-21]</sup>。

### 3.2 图像质量的影响因素

同其他影像检查技术一样,CESM图像可以出现伪影或影响图像质量的其他因素。Bhimani等<sup>[22]</sup>的报道认为由3类相关因素引起。

**3.2.1 FFDM相关因素** FFDM相关因素包括:①运动伪影;②主体相关性因素,如头发、衣服碎片、眼镜、下巴、肩膀等;③空气伪影。

**3.2.2 对比剂相关因素** 对比剂相关因素包括:①对比剂飞溅,可误认为原位癌;②对比剂弹丸注射时间控制欠佳,或图像采集时间延迟;③对比剂静脉一过性存留。

**3.2.3 CESM相关性因素** CESM相关性因素包括:①负光晕伪影,或散射辐射伪影;②波纹伪影;③机器故障伪影:低能量图像采集完后机器故障,LE图像会出现垂直黑色线条,SI不能生成。正确认识这些伪影能减少误诊。

## 4 CESM 的临床应用

CESM的低能量图像与FFDM图像质量与辐射剂量相当,可以代替FFDM<sup>[23]</sup>。除了形态学信息,CESM

的剪影图像又可以提供病灶的对比剂摄取信息,使其在乳腺病变的发现及特征显示上具备优势<sup>[18]</sup>。目前已经在临床诸多领域得到应用。

#### 4.1 常规乳腺 X 线摄影不确定病灶的进一步检查

常规 MG 对于乳腺腺体密度的依赖性较大,图像中显示的肿块、不对称影、局部结构扭曲、不伴肿块的钙化等征象,不全是恶性肿瘤<sup>[5]</sup>,往往需要进一步鉴别。Lalji 等<sup>[24]</sup>的研究显示,对于乳腺癌筛查召回患者的不确定病灶,CEM 是一个良好的解决问题的工具,与常规 X 线检查对比,其敏感度为 96.9% (较 MG 增加了 3.9%), 特异度为 69.7% (较 MG 增加了 33.8%), 曲线下面积 (ROC) 为 0.833 (较 MG 增加了 0.188)。Houben 等<sup>[25]</sup>的研究显示,在乳腺癌筛查召回患者中采用 CEM 可以检测出更多的病灶。Patel 等<sup>[26]</sup>认为,CEM 对于乳腺局部结构扭曲具有较高的敏感性及阴性预测值。另外,CEM 为乳腺微小钙化的诊断提供了与强化相关的额外信息。Cheung 等<sup>[27]</sup>的研究以出现强化为标准的诊断敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值以及准确度分别为 90.9%、83.78%、76.92%、93.94% 和 86.4%。

#### 4.2 乳腺癌分期 (病灶范围术前评估)

乳腺癌病灶的分期评估直接影响患者治疗方式的选择。目前,关于 CEM 应用与乳腺癌术前分期的相关性主要集中在病灶大小评估、多病灶显示、病灶边缘等几个方面。研究显示,在病灶大小评估方面,CEM 与术后病理组织学具有高度一致性,其评估性能明显优于 FFDM 和 US<sup>[28]</sup>,与 MRI 相当<sup>[29-30]</sup>。多病灶是影响治疗方式选择的另一重要因素,CEM 在多病灶显示方面优于传统的 MG、DBT<sup>[31]</sup>以及 3D US<sup>[32]</sup>。目前关于病灶边缘的报道较少,CEM 中轻度强化病灶的边缘评估准确性有待进一步评估<sup>[33]</sup>。

#### 4.3 有临床症状的患者

临床上经常遇到乳腺触诊包块、慢性或反复性乳腺疼痛患者,即使常规乳腺 MG 或超声检查阴性,也处于焦虑状态。CEM 由于具有较高的假阳性率,可作为除了 MRI 以外的另一个让患者及临床医生放心的检查方法<sup>[5]</sup>。有报道<sup>[34]</sup>显示,在有症状患者中,CEM 剪影图像对于 75% 的患者有助于诊断,CEM 的敏感度和特异度均高于低能量图像 (可代替 FFDM)。

#### 4.4 新辅助综合治疗评估

乳腺癌新辅助治疗 (neoadjuvant systemic therapy, NST) 包括新辅助化疗 (neoadjuvant

chemotherapy, NAC) 和内分泌治疗 (endocrine therapy), 是局部晚期乳腺癌综合治疗的重要手段之一; 对可手术乳腺癌, NST 可缩小手术范围, 增加保乳手术机会, 改善患者的生活质量<sup>[35]</sup>。NST 后残余病灶的评估对后续治疗方案的选择至关重要。CE-MRI 是目前对于乳腺癌 NST 效果评估最准确的检查方法。Iotti 等<sup>[36]</sup>的研究显示,在残余病灶大小方面,CEM 和 MRI 的测量值都略小于病理结果显示的病灶大小 (CEM: 平均 4.1 mm, MRI: 平均 7.5 mm); NAC 前、NAC 中及 NAC 后 CEM 与 MRI 评估的病灶大小具有较高的一致性 (林氏一致性系数分别为 0.96、0.94 和 0.76); 对于病灶完全缓解的评估,CEM 的敏感度及特异度分别为 100% 和 84%, 而 MRI 检查为 87% 和 60%。Patel 等<sup>[35]</sup>在乳腺癌 NST 患者中得到与前一致的结果。

## 5 CEM 的优势、局限性及发展

### 5.1 CEM 的优势

相对于 FFDM, CEM 可以提供病灶对比剂的摄取信息,在诊断性能上有明显的提高。而相对于 MRI 检查,CEM 具有花费少 (使 CEM 更广泛应用)、时间短 (稍长于 FFDM, 二者平均单次曝光时间分别为 5.6 s 和 1.1 s<sup>[20]</sup>)、阅片者学习周期短<sup>[37]</sup>、没有幽闭恐惧症、心脏起搏器等禁忌证等诸多优势。

### 5.2 CEM 的局限性

CEM 的局限性主要有以下几个方面: ① 对比剂不良反应<sup>[5]</sup>, 包括过敏反应和对比剂肾病, 尽管其发生率极低; ② 特殊位置 (如腺体深面<sup>[17]</sup>、胸骨旁及乳头区) 病灶不能显示或显示效果差; ③ 假体置入患者不能应用<sup>[15]</sup>; ④ 存在假阳性结果<sup>[17]</sup>; ⑤ 存在假阴性结果<sup>[17]</sup>。

### 5.3 CEM 的发展前景

虽然 CEM 在临床中已经得到应用, 但仍有许多方面需要研究或者进一步证实, 比如强化程度与病灶性质的相关性, 如何进一步减低辐射剂量和增加对比信噪比; 此外, 还需要研究与计算机辅助诊断技术 (computer-aided diagnosis, CAD) 的联合、CEM 介导下穿刺活检, 三能量增强乳腺 X 线摄影、多功能对比剂 (液态氟碳纳米脂质微球) 可行性研究等等。

## 6 小结

CEM 是在 FFDM 基础上衍生的新技术, 可以显示乳腺病灶的形态学信息及血供情况; 减少了因常规乳腺 X 线摄影和 (或) 超声检查结果的不确



定性而带来的心理焦虑。CESM 的临床价值与 MRI 检查相仿, 却更加快速、简单及相对价廉, 可为不具备 MRI 设备的医院提供一种可能具有与 MRI 检查相似效能的乳腺检查技术。CESM 图像的学习周期短, 剪影图像显示病灶直观和形象, 临床医生容易理解, 也为与患者沟通病情提供了便利。

#### 参考文献

- Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, *et al.* Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet*, 2003, 361(9367): 1411-1417.
- 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. *Ann Intern Med*, 2003, 138(3): 168-175.
- Bird RE, Wallace TW, Yankaskas BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology*, 1992, 184(3): 613-617.
- Lobbes MB, Smidt ML, Houwers J, *et al.* Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications. *Clin Radiol*, 2013, 68(9): 935-944.
- Patel BK, Lobbes MBI, Lewin J. Contrast enhanced spectral mammography: a review. *Semin Ultrasound CT MR*, 2018, 39(1): 70-79.
- 何之彦, 姚戈虹. 数字化乳腺 X 线摄影进展: 对比增强双能成像. *肿瘤影像学*, 2013, 22(2): 129-131.
- Dromain C, Thibault F, Muller S, *et al.* Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol*, 2011, 21(3): 565-574.
- Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, *et al.* Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol*, 2011, 78(1): 112-121.
- Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M, *et al.* Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience. *Radiology*, 2003, 228(3): 842-850.
- Allec N, Abbaszadeh S, Scott CC, *et al.* Including the effect of motion artifacts in noise and performance analysis of dual-energy contrast-enhanced mammography. *Phys Med Biol*, 2012, 57(24): 8405-8425.
- Lewin JM, Isaacs PK, Vance V, *et al.* Dual-energy contrast-enhanced digital subtraction mammography: feasibility. *Radiology*, 2003, 229(1): 261-268.
- Bushberg JT. The essential physics of medical imaging. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- Dromain C, Balleyguier C, Adler G, *et al.* Contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol*, 2009, 69(1): 34-42.
- Skarpathiotakis M, Yaffe MJ, Bloomquist AK, *et al.* Development of contrast digital mammography. *Med Phys*, 2002, 29(10): 2419-2426.
- Lalji U, Lobbes M. Contrast-enhanced dual-energy mammography: a promising new imaging tool in breast cancer detection. *Womens Health (Lond)*, 2014, 10(3): 289-298.
- Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, *et al.* Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology*, 2013, 266(3): 743-751.
- Bhimani C, Matta D, Roth RG, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography: technique, indications, and clinical applications. *Acad Radiol*, 2017, 24(1): 84-88.
- Dromain C, Thibault F, Diekmann F, *et al.* Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(3): R94.
- 沈茜刚, 周良平, 郑晓静, 等. 对比增强能谱乳腺 X 线摄影的辐射剂量分析. *中国癌症杂志*, 2017, 27(12): 940-945.
- Jeukens CR, Lalji UC, Meijer E, *et al.* Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol*, 2014, 49(10): 659-665.
- James JR, Pavlicek W, Hanson JA, *et al.* Breast radiation dose with CESM compared with 2D FFDM and 3D tomosynthesis mammography. *AJR Am J Roentgenol*, 2017, 208(2): 362-372.
- Bhimani C, Li L, Liao L, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography: Modality-specific artifacts and other factors which may interfere with image quality. *Acad Radiol*, 2017, 24(1): 89-94.
- Francescone MA, Jochelson MS, Dershaw DD, *et al.* Low energy mammogram obtained in contrast-enhanced digital mammography (CEDM) is comparable to routine full-field digital mammography (FFDM). *Eur J Radiol*, 2014, 83(8): 1350-1355.
- Lalji UC, Houben IPL, Prevos R, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. *Eur Radiol*, 2016, 26(12): 4371-4379.
- Houben IPL, Van de Voorde P, Jeukens CRLPN, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits. *Eur J Radiol*, 2017, 94: 31-37.
- Patel BK, Naylor ME, Kosiorek HE, *et al.* Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion. *Clin Imaging*, 2017, 46: 44-52.
- Cheung YC, Tsai HP, Lo YF, *et al.* 双能量对比增强光谱乳腺 X 线成像在诊断不伴肿块的乳腺微钙化的临床应用: 初步分析. *国际医学放射学杂志*, 2016, 39(3): 334-335.
- Patel BK, Garza SA, Eversman S, *et al.* Assessing tumor extent on contrast-enhanced spectral mammography versus full-field digital mammography and ultrasound. *Clin Imaging*, 2017, 46: 78-84.
- Lobbes MB, Lalji UC, Nelemans PJ, *et al.* The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI. *J Cancer*, 2015, 6(2): 144-150.
- Fallenberg EM, Dromain C, Diekmann F, *et al.* 增强光谱钼靶与 MRI 用于乳腺癌检出与肿块大小评估的初步研究. *国际医学放射学杂志*, 2014, 37(2): 192.
- Helal MH, Mansour SM, Zaglol M, *et al.* Staging of breast cancer and the advanced applications of digital mammogram: what the physician needs to know? *Br J Radiol*, 2017, 90(1071): 20160717.
- Helal MH, Mansour SM, Salaleldin LA, *et al.* The impact of contrast-enhanced spectral mammogram (CESM) and three-dimensional breast ultrasound (3DUS) on the characterization of the disease extend in cancer patients. *Br J Radiol*, 2018, 91(1087): 20170977.
- Ambicka A, Luczynska E, Adamczyk A, *et al.* The tumour border on contrast-enhanced spectral mammography and its relation to

- histological characteristics of invasive breast cancer. *Pol J Pathol*, 2016, 67(3): 295-299.
- 34 Tennant SL, James JJ, Cornford EJ, *et al*. Contrast-enhanced spectral mammography improves diagnostic accuracy in the symptomatic setting. *Clin Radiol*, 2016, 71(11): 1148-1155.
- 35 Patel BK, Hilal T, Covington M, *et al*. Contrast-enhanced spectral mammography is comparable to MRI in the assessment of residual breast cancer following neoadjuvant Systemic Therapy. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(5): 1350-1356.
- 36 Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R, *et al*. Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 106.
- 37 Cheung YC, Lin YC, Wan YL, *et al*. Diagnostic performance of dual-energy contrast-enhanced subtracted mammography in dense breasts compared to mammography alone: interobserver blind-reading analysis. *Eur Radiol*, 2014, 24(10): 2394-2403.

收稿日期: 2018-08-28

本文编辑: 罗云梅