



· 综 述 ·

乳腺导管原位癌的影像学表现与分子分型、组织病理学分级及预后相关性的研究进展

刘 琪, 常 才, 李 佳 伟

复旦大学附属肿瘤医院超声医学科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 乳腺导管原位癌 (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) 是一种局限于乳腺终末导管, 未突破基底膜的乳腺癌病理类型, 与浸润性导管癌 (invasive ductal carcinoma, IDC) 关系密切, 被认为是其前驱病变。当DCIS突破基底膜侵入周围组织可形成浸润灶, 若单个浸润灶最大径线小于1 mm或多个浸润灶中最大者径线小于1 mm时, 即定义为导管原位癌伴微浸润 (ductal carcinoma *in situ* with microinvasion, DCIS-Mi), 12%~40%未经治疗和干预的DCIS会进展为IDC, DCIS和IDC可同时存在; 但也有相当一部分DCIS始终不会进展, 预后相对较好, DCIS的过度诊断和治疗成为目前的关注点。DCIS的组织学分级主要依据细胞核的形态分为低、中、高三级核级, 受体的表达情况、分子分型的分布在DCIS、DCIS-Mi和IDC之间也存在着显著差异。伴或不伴微浸润及不同组织学分级的DCIS的临床处理方式、治疗方案、预后及患者风险收益情况有较大差别, 也一直存在较多争议。现代影像学技术的发展初步实现了对组织学分级、浸润情况及患者预后的评估。目前临床上最常用的乳腺影像学检查技术主要有钼靶X线摄影 (mammography, MG)、超声和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等, 3种检查技术的成像原理不同, 在乳腺疾病影像诊断中各有优势和不足, 但又可互为补充, 在病变诊断、治疗及预后评估中发挥着重要的作用。乳腺钼靶X线摄影具有安全可靠、重复性好的优点, 是国际指南推荐的首选的乳腺癌筛查方式, DCIS在钼靶X线片上的主要表现可分为非钙化型病变和钙化型病变; 在超声上主要表现为肿块型和非肿块型病变, 后者又可分为低回声改变、钙化、导管改变和结构紊乱扭曲等; MRI对不伴钙化及多灶性DCIS的检出比钼靶X线摄影敏感性更高, 对病变范围的评估准确性更高, 但也存在诊断特异性不高、对微钙化显示不敏感等不足; 此外, 影像组学在DCIS的组织病理学评估预测及指导个体化精准治疗方面潜力巨大。在当前精准医疗时代, 影像学特征、组织病理学检查结果、基因检测结果等在预测患者预后方面的价值日益显现, DCIS的早期精确诊断及明确分子分型在临床工作中亦极为重要。通过分子分型、组织学分级和影像表现来预测不同治疗可能带来的获益, 以制订最合适的个体化治疗方案已成为目前临床治疗的共识。本文就DCIS的影像学表现与分子分型、组织病理学及预后方面的相关性研究新进展进行综述。

[关键词] 导管原位癌; 钼靶X线检查; 超声; 磁共振成像; 影像组学

中图分类号: R737.9 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.02.008

Research progress on the correlation between imaging features and the molecular subtype, histopathology, clinical prognosis of ductal carcinoma *in situ* of the breast LIU Qi, CHANG Cai, LI Jiawei (Department of Ultrasound Medicine, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Medical Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LI Jiawei, E-mail: jiaweili2006@163.com.

[Abstract] Ductal carcinoma *in situ* (DCIS), a pathological type of breast cancer that is limited to the terminal ducts of the breast without breaking through the basement membrane, is considered as the precursor of invasive ductal carcinoma (IDC). When DCIS breaks through the basement membrane and invades surrounding tissues, it can form infiltrating lesions. If the maximum diameter of a single infiltrating lesion is less than 1mm or the maximum diameter of multiple infiltrating lesions is less than 1mm, it is defined as ductal carcinoma *in situ* with microinvasion (DCIS-Mi). About 12%-40% of untreated and intervened DCIS will progress to IDC, and DCIS and IDC can also coexist. However, there is a considerable portion of DCIS that never progresses with good prognosis.

第一作者: 刘 琪 (ORCID: 0000-0003-1982-2445), 住院医师。

通信作者: 李佳伟 (ORCID: 0000-0003-4270-0681), 副主任医师, E-mail: jiaweili2006@163.com。

Recently, overdiagnosis and overtreatment of DCIS have become the research hotspots. The histological grade of DCIS is mainly based on the morphology of the nucleus, which is divided into three nuclear levels: low, medium, and high. There are also significant differences in receptor expression and molecular type distribution between DCIS, DCIS-Mi, and IDC. For DCIS with or without microinvasion as well as different histological grades, there are many controversies about the treatment regimen, clinical prognosis and risk. The development of modern imaging technology has achieved preliminary evaluation of histological grading, infiltration status, and prognosis prediction of DCIS. The most commonly used breast imaging techniques in clinical practice currently include mammography (MG), ultrasound (US), and magnetic resonance imaging (MRI). The imaging principles of these three techniques are different, and each has its own advantages and disadvantages in breast disease imaging diagnosis. However, they can complement each other and play an important role in disease diagnosis, treatment, and prognosis evaluation. Mammography has the advantages of safety, reliability and good repeatability. It is the preferred screening method for breast cancer recommended by international guidelines. The main manifestations of DCIS on MG can be divided into non calcified lesions and calcified lesions. On US, the main manifestations are lesions and non-lesion type, which can be further divided into hypoechoic changes, calcification, ductal changes, and structural disorders and distortions. MRI has higher sensitivity in detecting DCIS without calcification and multifocal DCIS compared with MG, and has higher accuracy in evaluating the lesion range. However, there are also shortcomings such as low diagnostic specificity and insensitivity to microcalcification display. In addition, radiomics has great potential in the histopathological evaluation, prediction, and guidance of individualized precision treatment of DCIS. In the current era of precision medicine, image features, histopathology, molecular genes, etc. are increasingly significant in predicting the prognosis of breast cancer. The early accurate diagnosis and molecular type of DCIS are also extremely important in clinical work. It has become a consensus in clinical treatment to predict the potential benefits of different treatments through molecular typing, histological grade, and imaging findings, in order to develop the most suitable personalized treatment plan. This article reviewed the correlation between imaging features and the molecular subtype, histopathology and prognosis of DCIS.

[Key words] Ductal carcinoma *in situ*; Mammography; Ultrasound; Magnetic resonance imaging; Radiomics

世界癌症报告显示, 乳腺癌已成为全球女性发病率最高的癌症, 严重危害着女性的生命健康。2022年, 乳腺癌几乎占据了美国女性新诊断癌症病例中的三分之一^[1]。中国女性乳腺癌的发病率及其所带来的负担也正在迅速增长^[2]。乳腺癌的病理组织学特征十分复杂, 类型较多, 根据是否局限于导管或腺泡内大致分为非浸润性癌及浸润性癌两大类, 分别占20%和80%。非浸润性癌又分为导管原位癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)和小叶原位癌(lobular carcinoma *in situ*, LCIS), 二者均来自终末导管-小叶单位上皮细胞。本文主要讨论DCIS。

DCIS病灶局限于乳腺终末导管, 是肿瘤细胞非侵入性的增殖性病变, 但其与浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)关系密切, 被认为是IDC的前驱病变^[3]。当肿瘤细胞突破基底膜, 侵入周围组织可形成浸润灶, 若单个浸润灶最大径线小于1 mm或多个浸润灶中最大者径线小于1 mm时, 即定义为导管原位癌伴微浸润(ductal carcinoma *in situ* with microinvasion, DCIS-Mi), 占有DCIS病例的5%~10%^[4]。

DCIS-Mi被认为是DCIS进展到IDC的一个中间过渡阶段, 12%~40%未经治疗和干预的DCIS会进展为IDC^[5-6], DCIS和IDC也可同时存在^[7]。学者们发现部分DCIS不会进展为IDC, 甚至不引起临床症状和死亡, 因此DCIS过度诊断和过度治疗的问题被提出, 并开始受到重视^[5, 8-10]。

是否伴有微浸润以及不同级别DCIS的临床处理方式、预后及患者风险受益情况有较大的差别, 也一直存在争议。因此, 在作出临床治疗决策之前, 准确地判断DCIS的风险级别、权衡治疗受益和风险非常重要。近几年, 随着基因水平及分子水平诊断、精准医疗及人工智能的发展, 影像学工作者也在积极尝试帮助临床医师提高DCIS的诊断效能及寻找出与分级预后相关的影像学特征。本文将影像学在DCIS的临床诊断、病理学分级及患者预后预测方面的研究新进展综述如下。

1 DCIS的组织病理学分级与分子分型

1.1 组织学分级

DCIS是一种未突破基底膜而局限于终末导管单位的非浸润性肿瘤性病变, 表现出一系列结

构模式与核分级。2019年世界卫生组织（World Health Organization, WHO）发布了第5版乳腺肿瘤分类系统，DCIS仍然是乳腺原位癌的主要病理学类型，其上皮细胞表现出不同程度的非典型性增生的特征，组织学分级主要依据细胞核的形态分为低、中、高3个核级^[11]。在该版分类标准中，低核级DCIS表现为细胞核轻度增大，为正常导管上皮细胞的1.5倍，大小一致，分布均匀；而高核级DCIS表现为细胞核明显增大，常大于正常导管上皮细胞的2.5倍，形状不规则，多形性明显，核分裂象较为常见；中核级DCIS的特点介于两者之间。目前不同组织学分级DCIS的诊断、治疗及预后已经受到研究者越来越多的关注。其中，高级别DCIS分化差，更倾向于表达具有生物学侵袭性的病理学特征，更容易突破基底膜，向IDC发展，术后易复发；而低级别DCIS不易进展为浸润性癌，患者术后5、10年生存率可以达到98%以上^[12]，有学者提出重新定义低级别DCIS，目前对其判断标准已有共识，低级别DCIS是乳腺导管上皮细胞的一种相对惰性的病变，涉及2个以上导管受累或受累导管范围超过2 mm，通常表现出缓慢的生长模式，在许多情况下不会进展为临床意义上的侵袭性癌症，甚至为防止过度治疗带来的潜在危害，主动监测已被提议作为一种替代管理策略^[12]。

1.2 分子分型

肿瘤分子分型最早是由美国国立癌症研究所于1999年提出，通过综合分子生物学分析技术包括高通量测序、蛋白质组学等，在基因和蛋白质水平对肿瘤进行分型，从而使肿瘤分类从传统的形态学转向以分子生物学特征为基础的新分类方法，最终帮助了解肿瘤的发生机制、精准诊断、治疗反应和预后。乳腺癌分子分型已经得到国际公认，主要通过检测雌激素受体（estrogen receptor, ER）、孕激素受体（progesterone receptor, PR）、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）和Ki-67增殖指数这几个方面来进行分组。2013年，St. Gallen共识^[13]将乳腺癌分为Luminal A型[ER阳性和（或）PR阳性、HER2阴性和Ki-67增殖指数<14%]、Luminal

B HER2阴性亚型[ER阳性和（或）PR阳性、HER2阴性和Ki-67增殖指数≥14%]、Luminal B HER2阳性亚型[ER阳性和（或）PR阳性、HER2阳性]、HER2过表达型（ER阴性、PR阴性、HER2阳性）和三阴性（ER阴性、PR阴性、HER2阴性）这几种类型。DCIS中，Luminal A型是乳腺癌中最常见的类型，其次是Luminal B型、HER2过表达型和三阴性乳腺癌。受体的表达情况、分子分型的情况在DCIS、DCIS-Mi和IDC之间也存在着显著差异，与IDC相比，HER2过表达型更常见于DCIS-Mi、其次是DCIS，而三阴性型在IDC中比在DCIS中的比例更高。ER阳性和PR阳性在DCIS和IDC中的比例均显著高于DCIS-Mi，而HER2过度表达在DCIS-Mi中比例更高。高Ki-67增殖指数出现的比例在IDC、DCIS-Mi和DCIS中依次降低。而Luminal A型和Luminal B型在DCIS与IDC中出现的比例差异有统计学意义。此外，无论是DCIS还是IDC，高级别病变更有可能是HER2过表达型和三阴性型^[14-15]。

2 导管原位癌的影像学表现

目前临床上最常用的乳腺影像学检查技术主要有钼靶X线摄影、超声和磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）等，三种检查技术成像原理不同，在乳腺疾病影像诊断中各有优势和不足，但又可互为补充，在病变诊断、治疗及预后评估中发挥着重要的作用。

2.1 乳腺钼靶X线摄影

乳腺钼靶X线摄影具有安全可靠、重复性好的优点，是国际指南推荐的首选的乳腺癌筛查方式^[16]，中国乳腺癌筛查标准建议40岁以上女性每1~2年常规接受钼靶X线检查进行乳腺癌筛查^[17]，其原理是X射线透过乳房成像，因此对钙化具有非常高的敏感性，是诊断钙化病灶的金标准。临床上常规广泛使用的是全视野数字乳腺X线摄影（full-field digital mammography, FFDM），随着影像技术的发展，又出现了数字乳腺断层融合X线摄影（digital breast tomosynthesis, DBT）和对比增强数字乳腺X线摄影（contrast enhancement digital mammography, CEDM），DBT能够降低重叠

的乳腺组织对病灶检出的影响,提高诊断准确性^[18];CEDM是经过图像后处理的对比增强减影图,能够提高病变的强化信息^[19]。

IDC在钼靶X线影像上多表现为形态不规则、边界模糊、边缘毛刺或分叶的肿块,常伴微钙化^[20];而DCIS在钼靶X线影像上主要表现可分为非钙化型病变和钙化型病变,前者又包括肿块、结构扭曲紊乱和非对称致密,后者包括单纯钙化和肿块、结构扭曲紊乱、非对称致密合并钙化^[21-23]。对于非钙化型的DCIS,DBT相较于常规FFDM有更高的检出率和诊断准确率,无论在所有腺体类型还是在致密型腺体中^[24]。在CEDM中,非肿块病变伴随着单纯的磨玻璃样强化表现与DCIS密切相关^[25]。钙化是DCIS最常见的钼靶X线征象,钙化型病变占67%~75%^[21-22, 26],根据钙化数量、形态和分布又有多种不同的描述。美国放射学协会(American College of Radiology, ACR)于2013年颁布的第5版乳腺影像学报告和数据库系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)规范了乳腺影像学诊断的术语,将DCIS的可疑钙化形态分为模糊不定形、细小多形性、粗糙不均质和细线或细线分支钙化;钙化分布大致分为散在、区域状、集群样、段样和线样分布。Hwang等^[27]在对6例经过活检证实的DCIS病例的回顾分析中,展示了典型的多形性、模糊不定形等微钙化形态学以及病理学上伴有粉刺样坏死原位癌病灶。

DCIS的钼靶X线影像特征与免疫组织化学分子亚型和组织病理学因素也具有相关性。超过80%的HER2过表达亚型表现为细小多形性、细线分支样及线样和段样分布的钙化;50%~56%的无定形和团簇状分布的钙化为ER阳性型;三阴性型DCIS约82%表现为钙化性病变,包括单纯钙化和钙化伴肿块、结构扭曲及非对称致密。线样或节段分布的细线分支样钙化更常伴随着粉刺样坏死,节段分布的微钙化可能与较大的肿瘤尺寸有关^[28-29],区域状分布的钙化更可能与原位癌伴微浸润相关^[30]。虽然钼靶X线摄影对钙化的显影有较高的敏感性,但是在导管原位癌的诊断中也有其局限性,某些情况下并不是最理想的检查方法,如致密型乳腺腺体,尤其是在中国女

性中^[31]。此外,最大限度地早期发现DCIS还需要进一步完善合成乳腺钼靶X线摄影的重建算法^[27]。

2.2 乳腺超声检查

虽然钼靶X线摄影是乳腺癌的首选筛查方法,但当患者乳腺腺体丰富时,易与病灶重叠而不能显示其全貌,甚至可掩盖病灶出现假阴性结果,对于致密型腺体和靠近胸壁的小病灶易于漏诊,有时难以作出明确的定性诊断。而且有研究^[32]认为,乳腺钼靶X线摄影可能不是早期发现恶性特征不明显的小肿块的理想检查方法。相比之下,超声以其操作方便、实时检查、成本低、无辐射、安全无创、定位准确、适用性广、可反复检查等优点,除应用于乳腺病变常规筛查外,也可应用于乳腺导管原位癌的常规检查及短期随访、新辅助疗效跟踪等方面。

IDC在超声声像图上常呈现为低回声的实性肿块,形态不规则、边缘模糊,部分肿块内回声不均、周边伴高回声晕^[20]。作为一种异质性较高的肿瘤性病变,DCIS的声像图也存在较大差异,总体上表现为肿块型和非肿块型病变,后者又可分为低回声改变、钙化、导管改变和结构紊乱扭曲等^[33-35]。不同的研究分析中肿块型和非肿块型所占比例虽有差异,但基本占40%~50%,低回声区或低回声肿块是DCIS最常见的超声特征,单纯DCIS的声像图通常表现为形态不规则、边缘模糊的低回声肿块。低回声区指病变呈节段性或小灶状分布同时与正常组织共存,该区域有别于周围正常乳腺组织但又不能辨认为肿块;导管异常一般指导管扩张并伴有实性成分填充其中;结构紊乱包括腺叶、韧带、纤维组织的紊乱扭曲,在超声医师实时动态扫查时容易被识别。常规灰阶超声对钙化的诊断敏感性和准确性不如钼靶X线摄影,但超声的“萤火虫”技术通过对原始图像进行特殊的信号处理能够使微小钙化更容易被发现,其与灰阶超声、钼靶X线摄影联合检查对DCIS的诊断效能高于三者单独检查^[36]。超声对非钙化型DCIS的检出率和诊断准确率高于FFDM^[24]。

DCIS超声特征与免疫组织化学分子表达、组织病理学特征、核分级及是否存在微浸润相

关。相较于肿块型病变，非肿块型病变往往预示高级别DCIS和粉刺样坏死的存在，差异有统计学意义。微钙化与高级别、粉刺样坏死、高Ki-67增殖指数和HER2阳性显著相关，符合率可达62%~77%^[33]。超声评估的肿瘤大小与DCIS-Mi的相关性较钼靶X线摄影更高^[31]。

近年来随着超声新技术的发展，弹性成像和超声造影（contrast-enhanced ultrasound, CEUS）在乳腺疾病诊断中展现出极大潜力。研究^[37]发现，浸润性癌的剪切波弹性成像（shear wave elastography, SWE）的平均及最大硬度测值远高于DCIS，差异有统计学意义。SWE测值有望作为术前预测DCIS是否伴有浸润的指标。有关DCIS的CEUS研究目前仍不多，DCIS多表现为边缘到中央型整体中高强度灌注，可见周边穿支血管灌注，DCIS与其伴浸润的CEUS表现也存在一定差异，表明CEUS有助于提高DCIS的早期诊断率^[38]。

2.3 MRI

相较于钼靶X线摄影和超声，MRI因检查限制条件多、价格昂贵、耗时长等因素一般不用于常规筛查，但若临床上乳腺钼靶X线摄影或超声发现可疑恶性的病灶，通常会建议患者进行MRI检查。MRI无辐射，不受乳腺密度的影响、软组织分辨能力较好，能够更加准确直观地提供病变大小、位置、内部成分等信息，具有极高的敏感性，动态增强扫描还可显示病变的血流灌注情况；MRI对不伴钙化及多灶性DCIS的检出比钼靶X线摄影敏感性更高，对病变范围的评估准确性更高，但也存在诊断特异度不高、对微钙化显示不敏感等不足。总体上，MRI在乳腺病变的鉴别诊断、指导治疗、疗效评估和预后预测方面均发挥着重要作用。

MRI上IDC可表现为肿块型和非肿块型病变，肿块型一般形态不规则、边缘毛刺、内部信号不均^[39-40]；DCIS亦主要分为肿块和非肿块样病变，以动态对比增强磁共振成像（dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI）上的非肿块样强化（non-mass enhancement, NME）最为常见，占51%~58%^[41-43]。非肿块样强化是指与腺体实质背景不同的强化区域，无明确的边界和占

位效应，类似于超声图像中的低回声区，病灶内夹杂着正常的腺体组织，不具备肿块特征，一般在常规T1WI和T2WI上与正常腺体信号相似，常难以显示。NME的分布分为段样、线样、局灶、区域、多区域、弥散分布，内部强化特征分为均匀、不均匀、集簇样、簇样环形强化。DCIS表现为NME时其特征性的分布是段样或线样分布，占71%~84%，且33%~55%的DCIS内部强化信号往往均匀一致，而DCIS-Mi中87%~93%的病例内部常呈不均匀或簇环状强化，差异有统计学意义^[39, 42]。段样强化指三角形或圆锥形强化灶，尖端指向乳头，范围为一支导管及其分支；线样分布指强化灶呈线条状或分支状，若沿导管走行并出现分支，提示强化位于导管内或导管周围，也可与导管走行不一致，或可能沿非导管分布。肿块型DCIS多呈圆形或卵圆形，边缘清晰、内部强化均匀或不均匀，DCIS-Mi表现为肿块时，形态常不规则、边缘模糊毛刺状、强化不均匀或环形强化，分别占62%~78%、83%~92%和89%~92%^[39, 42]。相对于DCIS的NME特点，IDC多为肿块样强化，其形态不规则、边缘模糊、内部强化不均匀的特征符合率可达67%~83%。两者对比差异有统计学意义。DCIS动态增强的时间强度曲线多为Ⅱ型，即平台型，IDC更多表现为Ⅲ型（廓清型）和Ⅱ型。

弥散加权成像（diffusion weighted imaging, DWI）亦能对DCIS的诊断和鉴别诊断提供更多的定量信息。DWI是一种功能成像技术，通过评估活体内水分子的扩散运动来评估组织形态学及病理学的微观结构特性，表观扩散系数（apparent diffusion coefficient, ADC）可量化不同方向水分子扩散运动的速度和范围，ADC值低，DWI呈高信号，表示组织内水分子扩散受限。研究^[39-40]表明，DCIS、DCIS-Mi和IDC的最小ADC值呈降低趋势且组间差异有统计学意义，最大与最小ADC值的差值ADCDR呈增高趋势且组间差异有统计学意义，表明癌细胞突破基底膜后，增殖活跃，细胞密度增加，自由水分子扩散受限，ADC值减小；浸润癌灶中病变范围广，不同细胞成分差异更大，使得ADCDR增加^[39-40]。在DWI各参数鉴别DCIS、DCIS-

Mi和IDC的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析中,联合参数的曲线下面积均超过0.85,甚至可达1.00。DCE-MRI联合DWI定量参数在DCIS组织学分级和浸润程度的诊断评估中具有重要的参考价值。

2.4 影像组学

作为相对新兴的研究领域,影像组学已成为医学影像学科的研究热点和重点,它是一种高通量自动或半自动地从医学影像中提取大量图像信息,使用机器学习和统计学等方法,进而分析大量图像特征和定量信息的技术。影像组学在病变检出、鉴别诊断、治疗评估及预后预测中均取得了一定的临床进展,显示出其独特的应用价值和研究前景。谭婉嫦等^[44]通过计算机辅助对钼靶X线摄影微钙化进行分析并自动提取微钙化形态学、统计学、纹理和分布特征的14个参数,发现高级别DCIS更易出现高的线样分支状钙化数、总数目、簇状分布率和种群密度,低级别出现细颗粒状微钙化概率更高。Hou等^[9]认为从钼靶X线影像中提取并选择的钙化等影像组学特征联合临床特征生成的模型能预测DCIS的浸润升级,其预测性能优于单独的临床标准。将DCIS超声图像输入深度神经网络模型,深度学习腺体背景、病变形态及钙化等特征,然后进行提取、分类、合并,能够很好地检测出伴有微浸润的DCIS,并有可能为临床医师提供客观的辅助诊断方法^[45]。基于肿块型DCIS超声图像的影像组学特征分析为DCIS多种分子标志物的表达提供了无创的术前预测方法,具有良好的准确性^[46]。此外,基于DCE、DWI及ADC图的多序列MRI影像组学特征的诺莫图有助于术前评估DCIS的升级,对患者进行风险分层^[47]。总之,影像组学在DCIS的组织病理学评估预测及指导个体化精准治疗方面潜力巨大。

3 影像学在DCIS治疗与预后预测中的价值研究

3.1 导管原位癌的临床治疗及预后

在《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)》^[48]及《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)》^[49]中,DCIS初诊治疗分为局部治疗和系统性治疗,局部治疗是指手术和放疗,系统性治疗包括化疗、内分泌治疗

和靶向治疗。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)乳腺癌临床实践指南(2023年第1版)中,专家组继续建议将外科手术作为所有DCIS的标准治疗方式,主要的治疗选择及共识为:①保留乳房的肿瘤切除术(breast-conserving surgery, BCS);②BCS+乳房局部快速放疗;③BCS+乳房局部放疗;④BCS+全乳房放射治疗;⑤全乳房切除术+乳房整形重建术,可选或不选前哨淋巴结活检。全乳房手术切除是临床上绝大部分DCIS患者的一种根治性的治疗方法,肿瘤体积较大、病灶多发、钼靶X线影像显示弥漫微钙化、局部术后复发、存在放疗禁忌等情况,均需进行全乳切除,但对于病灶范围小、进展和复发风险较低的早期DCIS患者,全乳切除可能存在一定程度的过度治疗,BCS联合放疗与乳房全切有相似的生存率和复发率,甚至效果更好,且能提高患者生活质量。

DCIS术后系统性治疗主要是通过内分泌治疗达到局部控制和(或)预防对侧发病的效果,对于接受BCS加或不加放疗的ER阳性的绝经前患者,应考虑接受他莫昔芬治疗5年,以降低BCS后同侧复发风险和预防对侧发病风险;全乳切除的绝经前患者使用他莫昔芬可降低对侧发病风险;绝经后患者除可使用他莫昔芬外,也可考虑使用芳香化酶抑制剂,可降低BCS后同侧复发和对侧发病风险、全乳切除后对侧发病风险。指南目前尚不推荐辅助抗HER2靶向治疗用于HER2阳性DCIS患者。术后放疗和内分泌治疗降低复发风险的同时也可引起一定的不良反应,制订治疗方案需综合权衡临床获益与风险。DCIS患者总体预后极好,5、10年总生存率可达到99%,但当存在肿瘤体积大、可触及、级别高、HER2阳性、年龄<50岁等因素时,复发风险增加^[48-49]。

3.2 影像学特征与治疗及患者预后的关系

在当前精准医疗时代,影像学特征、组织病理学特征、分子分型、基因特征等在预测乳腺癌预后方面的价值日益显现,DCIS的早期精确诊断及明确分子分型在临床工作中亦极为重要。通过分子分型、组织学分级和影像学表现来预测不

同治疗可能带来的获益，以制订出最合适的个体化治疗方案已成为目前临床治疗的共识。

HER2过表达型是DCIS患者保乳术后复发的独立预测因子，内分泌治疗效果好的患者复发风险低^[50]；DCIS-Mi与DCIS相比，中高核级、出现粉刺样坏死占比更大，前哨淋巴结转移发生率更高，且具有更常见的HER2阳性、ER及PR阴性表达^[15]。与非钙化DCIS相比，钙化型与ER及PR阴性、HER2阳性、高Ki-67增殖指数、高核级、粉刺样坏死及全乳切除显著相关；线样或细线分支钙化更常见于HER2阳性及高级别DCIS，且HER2阳性钙化多为集群分布^[26]。DCIS在钼靶影像上的钙化分布形态与其是否有浸润倾向存在一定的相关性，细线分支样形态、区域或弥漫散在分布的钙化提示DCIS进展为浸润性癌的风险更高^[51]。具有微钙化表现，但在CEDM上未增强的DCIS升级为高级别的风险较低^[25]。超过1/3的患者活检为低核级DCIS最终手术后病理学检查结果升级为中高核级，但超声上不伴微钙化的肿块型DCIS且在活检中未出现粉刺样坏死，可作为最终病理学上低核级DCIS的预测因素，验证集的ROC曲线下面积高达0.97^[10]。在两组分别仅能在钼靶X线摄影和超声上发现病变的无症状致密型腺体DCIS患者的对比中，超声组年龄和病灶更小、核级更低、不伴粉刺样坏死及激素受体阳性，而钼靶X线摄影组HER2阳性和高Ki-67增殖指数更常见，提示致密型腺体患者中超声较钼靶X线探查出的DCIS预后更好^[52]。高级别DCIS在超声上多表现为微钙化伴随导管改变，中低级别多呈形态不规则、边缘模糊、微分叶的低回声肿块，此外，微钙化与丰富血供是预测DCIS-Mi的独立危险因素^[33, 53]。MRI上病变范围小、局灶性NME的DCIS可能预示着更大的单范围局部切除成功率；形态不规则、边缘模糊、强化不均匀或环形强化的肿块，以及簇样或簇样环形的NME、病变范围大、峰值强度高与DCIS组织学升级显著相关^[41-42]。

4 结 语

综上，虽然DCIS是乳腺癌中预后相对较好的病理学类型，但其本身在细胞核级、分子生物学、组织病理学特征方面仍存在较大的异质性，

治疗方案的选择与预后也差异较大。钼靶X线摄影、超声及MRI对DCIS的组织学分级、分子分型及预后分析均有重要的诊断评估价值，三者互为补充，有助于指导治疗方案、平衡治疗获益与风险。影像组学可以在术前评估预测DCIS组织学升级及浸润灶情况，并可提供基于图像的个性化临床决策支持，值得深入研究。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

刘 琪：文献查阅、论文撰写和修改。

常 才：技术和论文写作指导。

李佳伟：论文主题确定、沟通协调、论文修订和审核。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] 周昌明, 王泽洲, 郑莹. 2023年美国癌症数据解读及对中国癌症防治的启示 [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(2): 117-125.
ZHOU C M, WANG Z Z, ZHENG Y. Interpretation of US cancer statistics 2023 and its implications for cancer prevention and treatment in China [J]. China Oncol, 2023, 33(2): 117-125.
- [3] PETRIDIS C, BROOK M N, SHAH V, et al. Genetic predisposition to ductal carcinoma *in situ* of the breast [J]. Breast Cancer Res, 2016, 18(1): 22.
- [4] ZHENG J, YU J J, ZHOU T. Clinical characteristics of breast ductal carcinoma *in situ* with microinvasion: a narrative review [J]. J Int Med Res, 2020, 48(11): 300060520969304.
- [5] WILSON G M, DINH P, PATHMANATHAN N, et al. Ductal carcinoma *in situ*: molecular changes accompanying disease progression [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2022, 27(1): 101-131.
- [6] DETTOGNI R S, STUR E, LAUS A C, et al. Potential biomarkers of ductal carcinoma *in situ* progression [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 119.
- [7] KOLE A J, PARK H S, JOHNSON S B, et al. Overall survival is improved when DCIS accompanies invasive breast cancer [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 9934.
- [8] GRIMM L J, RAHBAR H, ABDELMALAK M, et al. Ductal carcinoma *in situ*: state-of-the-art review [J]. Radiology, 2022, 302(2): 246-255.
- [9] HOU R, GRIMM L J, MAZUROWSKI M A, et al. Prediction of upstaging in ductal carcinoma *in situ* based on mammographic radiomic features [J]. Radiology, 2022, 303(1): 54-62.
- [10] LEE S E, KIM G R, HAN K, et al. US, mammography, and histopathologic evaluation to identify low nuclear grade ductal

- carcinoma *in situ* [J]. *Radiology*, 2022, 303(3): E42.
- [11] 杨文涛, 步宏. 第5版WHO乳腺肿瘤分类解读 [J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(5): 400-405.
YANG W T, BU H. Updates in the 5th edition of WHO classification of tumours of the breast [J]. *Chin J Pathol*, 2020, 49(5): 400-405.
- [12] SAGARA Y, MALLORY M A, WONG S, et al. Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma *in situ*: a population-based cohort study [J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(8): 739-745.
- [13] GOLDBIRSCHE A, WINER E P, COATES A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013 [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [14] TAMIMI R M, BAER H J, MAROTTI J, et al. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma *in situ* and invasive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(4): R67.
- [15] ZHANG Y, WU Y, HUO L J, et al. Molecular alterations differentiate microinvasive carcinoma from ductal carcinoma *in situ* and invasive breast carcinoma: retrospective analysis of a large single-center series [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2021, 14(8): 892-901.
- [16] RAY K M, PRICE E R, JOE B N. Evidence to support screening women in their 40s [J]. *Radiol Clin North Am*, 2017, 55(3): 429-439.
- [17] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国乳腺癌筛查与早期诊断指南 [J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(4): 363-372.
The Society of Breast Cancer, China Anti-Cancer Association. Screening and early diagnosis of breast cancer in China: a practice guideline [J]. *China Oncol*, 2022, 32(4): 363-372.
- [18] 鲍文宪, 沈茜刚, 郑晓静, 等. 乳腺X线摄影中乳腺肿块、密度与辐射剂量的相关性研究 [J]. *肿瘤影像学*, 2022, 31(6): 581-585.
BAO W X, SHEN X G, ZHENG X J, et al. A study on the correlation between breast lump, breast density and radiation dose in mammography [J]. *Oncoradiology*, 2022, 31(6): 581-585.
- [19] 钱春红, 高毅, 王奇峰, 等. 对比增强乳腺X线摄影术前测量乳腺癌肿块大小能力研究 [J]. *肿瘤影像学*, 2021, 30(3): 155-161.
QIAN C H, GAO Y, WANG Q F, et al. Study on the ability of preoperative measurement of the size of breast cancer mass by contrast-enhanced digital mammography [J]. *Oncoradiology*, 2021, 30(3): 155-161.
- [20] BALSACK S, YOZGAT C Y, YUZKAN S, et al. Comparison of ultrasonographic and mammographic features of extremely rare papillary carcinoma and invasive ductal carcinoma [J]. *Contemp Oncol*, 2022, 26(4): 275-281.
- [21] 范秀丽, 畅俊平, 栗鑫. 全数字化钼靶摄影与超声检查诊断乳腺导管内癌的对照研究 [J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(15): 2634-2636.
FAN X L, CHANG J P, LI X. Full-field digital mammography vs ultrasound in diagnosing ductal carcinoma *in situ* of the breast [J]. *Chin Remedies Clin*, 2021, 21(15): 2634-2636.
- [22] 张敏. 乳腺导管原位癌临床病理表现、影像表现与免疫组化分型关系的分析 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
ZHANG M. Analysis of the relationship between clinical and pathological manifestations, imaging features, and immunohistochemical classification of ductal carcinoma *in situ* of the breast [D]. Qingdao: Qingdao University, 2021.
- [23] 林乐武, 袁海霞, 吴爱琴, 等. 钼靶联合超声造影诊断乳腺导管原位癌1例 [J]. *肿瘤影像学*, 2020, 29(5): 520-522.
LIN (L Y) W, YUAN H X, WU A Q, et al. Diagnosis of ductal carcinoma *in situ* of breast by molybdenum target combined with contrast-enhanced ultrasound: a case report [J]. *Oncoradiology*, 2020, 29(5): 520-522.
- [24] SU X H, LIN Q, CUI C X, et al. Non-calcified ductal carcinoma *in situ* of the breast: comparison of diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis, digital mammography, and ultrasonography [J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(4): 562-570.
- [25] CHEUNG Y C, CHEN K, YU C C, et al. Contrast-enhanced mammographic features of *in situ* and invasive ductal carcinoma manifesting microcalcifications only: help to predict underestimation? [J]. *Cancers*, 2021, 13(17): 4371.
- [26] 童钰钧. 乳腺导管原位癌X线钙化征象与病理学特征的相关性研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2022.
- [27] HWANG E, SZABO J, SONNENBLICK E B, et al. Variable appearances of ductal carcinoma *in situ* calcifications on digital mammography, synthesized mammography, and tomosynthesis: a pictorial essay [J]. *Can Assoc Radiol J*, 2018, 69(1): 2-9.
- [28] AVDAN ASLAN A, GÜLTEKIN S, ESENDAĞLI YILMAZ G, et al. Is there any association between mammographic features of microcalcifications and breast cancer subtypes in ductal carcinoma *in situ*? [J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(7): 963-968.
- [29] 张敏, 林青, 苏晓慧, 等. 乳腺导管原位癌X线表现与病理学免疫组织化学分型关系的分析 [J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(2): 148-153.
ZHANG M, LIN Q, SU X H, et al. Relationship between mammographic findings and pathological molecular subtypes of ductal carcinoma *in situ* [J]. *Chin J Radiol*, 2021, 55(2): 148-153.
- [30] ZHANG M, LIN Q, SU X H, et al. Breast ductal carcinoma *in situ* with micro-invasion versus ductal carcinoma *in situ*: a comparative analysis of clinicopathological and mammographic findings [J]. *Clin Radiol*, 2021, 76(10): 787.e1-787787.e7.
- [31] JIN Z Q, LIN M Y, HAO W Q, et al. Diagnostic evaluation of ductal carcinoma *in situ* of the breast: ultrasonographic, mammographic and histopathologic correlations [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(1): 47-55.
- [32] 陈静, 何之彦, 姚明华, 等. 比较分析常规超声及乳腺X线摄影对不同乳癌类型的诊断价值 [J]. *肿瘤影像学*, 2021, 30(1): 1-5.
CHEN J, HE Z Y, YAO M H, et al. Analysis of the diagnostic value of conventional ultrasound and mammography in different types of breast masses [J]. *Oncoradiology*, 2021, 30(1): 1-5.

- [33] CHA H, CHANG Y W, LEE E J, et al. Ultrasonographic features of pure ductal carcinoma *in situ* of the breast: correlations with pathologic features and biological markers [J] . Ultrasonography, 2018, 37(4): 307-314.
- [34] WATANABE T, YAMAGUCHI T, TSUNODA H, et al. Ultrasound image classification of ductal carcinoma *in situ* (DCIS) of the breast: analysis of 705 DCIS lesions [J] . Ultrasound Med Biol, 2017, 43(5): 918-925.
- [35] LI J K, WANG H F, HE Y, et al. Ultrasonographic features of ductal carcinoma *in situ*: analysis of 219 lesions [J] . Gland Surg, 2020, 9(6): 1945-1954.
- [36] 刘传奇, 王洁茹, 谢一帆, 等. 常规超声、超声萤火虫技术与X线钼靶摄影对乳腺导管原位癌的诊断价值 [J] . 癌症进展, 2023, 21(4): 380-383.
- LIU C Q, WANG J R, XIE Y F, et al. Diagnostic value of conventional ultrasound, ultrasonic firefly technique and X-ray molybdenum target photography in ductal carcinoma *in situ* of the breast [J] . Oncol Prog, 2023, 21(4): 380-383.
- [37] BAE J S, CHANG J M, LEE S H, et al. Prediction of invasive breast cancer using shear-wave elastography in patients with biopsy-confirmed ductal carcinoma *in situ* [J] . Eur Radiol, 2017, 27(1): 7-15.
- [38] 袁聪聪, 陈曼. 乳腺导管原位癌超声造影特征的临床研究 [J] . 肿瘤影像学, 2018, 27(1): 12-16.
- YUAN C C, CHEN M. Features of breast ductal carcinoma *in situ* on contrast-enhanced ultrasound [J] . Oncoradiology, 2018, 27(1): 12-16.
- [39] 吴朋, 崔蕾, 郭宏兵, 等. DWI及DCE-MRI对乳腺纯导管原位癌、导管原位癌伴微浸润及浸润导管癌的鉴别诊断价值 [J] . 放射学实践, 2020, 35(4): 489-496.
- WU P, CUI L, GUO H B, et al. The differential value of DWI and DCE-MRI in the diagnosis of pure ductal carcinoma *in situ*, micro-invasive ductal carcinoma *in situ* and invasive ductal carcinoma of breast [J] . Radiol Pract, 2020, 35(4): 489-496.
- [40] 刘世杰, 王丽君, 罗冉, 等. 乳腺MRI对实性乳头状癌的诊
断价值 [J] . 肿瘤影像学, 2023, 32(5): 417-423.
- LIU S J, WANG L J, LUO R, et al. The diagnostic value of MRI in solid papillary carcinoma [J] . Oncoradiology, 2023, 32(5): 417-423.
- [41] CHOU S S, ROMANOFF J, LEHMAN C D, et al. Preoperative breast MRI for newly diagnosed ductal carcinoma *in situ*: imaging features and performance in a multicenter setting (ECOG-ACRIN E4112 trial) [J] . Radiology, 2021, 301(1): E381.
- [42] YOON G Y, CHOI W J, CHA J H, et al. The role of MRI and clinicopathologic features in predicting the invasive component of biopsy-confirmed ductal carcinoma *in situ* [J] . BMC Med Imaging, 2020, 20(1): 95.
- [43] LEE S A, LEE Y, RYU H S, et al. Diffusion-weighted breast MRI in prediction of upstaging in women with biopsy-proven ductal carcinoma *in situ* [J] . Radiology, 2022, 305(1): E60.
- [44] 谭婉婷, 王金花, 张奕昭, 等. 微钙化的计算机辅助分析与乳腺导管原位癌病理分级的对照研究 [J] . 实用医学影像杂志, 2016, 17(5): 391-394.
- TAN W C, WANG J H, ZHANG Y Z, et al. Computer-aided detection with microcalcifications for DCIS and the comparative analysis with pathological grading [J] . J Pract Med Imag, 2016, 17(5): 391-394.
- [45] ZHU M, PI Y, JIANG Z K, et al. Application of deep learning to identify ductal carcinoma *in situ* and microinvasion of the breast using ultrasound imaging [J] . Quant Imaging Med Surg, 2022, 12(9): 4633-4646.
- [46] WU L Y, ZHAO Y J, LIN P, et al. Preoperative ultrasound radiomics analysis for expression of multiple molecular biomarkers in mass type of breast ductal carcinoma *in situ* [J] . BMC Med Imaging, 2021, 21(1): 84.
- [47] HONG M P, FAN S J, YU Z X, et al. Evaluating upstaging in ductal carcinoma *in situ* using preoperative MRI-based radiomics [J] . J Magn Reson Imaging, 2023, 58(2): 454-463.
- [48] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版) [J] . 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
- The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-Cancer Association (2021 edition) [J] . China Oncol, 2021, 31(10): 954-1040.
- [49] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版) [J] . 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1092-1187.
- The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association, Breast Oncology Group of the Oncology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-Cancer Association (2024 edition) [J] . China Oncol, 2023, 33(12): 1092-1187.
- [50] YANG Y L, ZHAO X, WANG X Y, et al. Molecular subtypes predict second breast events of ductal carcinoma *in situ* after breast-conserving surgery [J] . Cancer Med, 2022, 11(14): 2755-2766.
- [51] LILLEBORGE M, FALK R S, HOVDA T, et al. Patterns of aggressiveness: risk of progression to invasive breast cancer by mammographic features of calcifications in screen-detected ductal carcinoma *in situ* [J] . Acta Radiol, 2022, 63(5): 586-595.
- [52] MOON H J, KIM E K, KIM M J, et al. Comparison of clinical and pathologic characteristics of ductal carcinoma *in situ* detected on mammography versus ultrasound only in asymptomatic patients [J] . Ultrasound Med Biol, 2019, 45(1): 68-77.
- [53] 施佳楠, 李凡. 超声对乳腺导管原位癌的诊断研究进展 [J] . 肿瘤影像学, 2023, 32(1): 73-77.
- SHI J N, LI F. Advances in the diagnosis of ductal carcinoma *in situ* of the breast by ultrasound [J] . Oncoradiology, 2023, 32(1): 73-77.

(收稿日期: 2023-07-24 修回日期: 2024-01-08)