



· 综述 ·

三阴性乳腺癌的影像学诊断研究进展

周 航 综述, 周显礼 审校

哈尔滨医科大学附属第二临床医学院, 住院处腹部超声科, 黑龙江 哈尔滨 150086

[摘要] 三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 是指雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 及人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 均表达为阴性的乳腺癌。其术后复发率较高, 预后较差。本文主要对TNBC的影像学诊断及进展进行综述。

[关键词] 三阴性乳腺癌; 钼靶; 超声; 磁共振成像

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X (2018) 01-0055-04

Research progress of imaging in diagnosing triple-negative breast cancer ZHOU Hang, ZHOU Xianli (Department of Ultrasonography in Abdomen, Inpatient Department, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China)

Correspondence to: ZHOU Xianli E-mail: hrbzhouxl@163.com

[Abstract] Triple-negative breast cancer (TNBC) is a distinct subgroup of breast cancer that does not express estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) with a poor prognosis and an increased risk of relapse after surgery. The imaging modalities for diagnosing TNBC and their research progress were reviewed in this paper.

[Key words] Triple-negative breast cancer; Mammography; Ultrasound; Magnetic resonance imaging

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 具有独特的生物学行为及病理特点, 其雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 及人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 均呈阴性表达。该亚型占乳腺癌的7%~15%^[1-2]。因缺乏治疗靶点, 与其他亚型乳腺癌相比, 其疗效和预后较差。本文主要对TNBC影像学表现的研究进展进行综述。

1 临床表现

TNBC好发于年轻女性, 伴BRCA基因突变^[3]。由于TNBC的肿块常较大, 临床医师往往可触摸到肿块^[4]。约90%的TNBC癌细胞分化较差, 细胞增生活跃。在显微镜下, 其内部中心多见坏死区域, 边缘呈推挤样生长并伴有一定程度的淋巴细胞浸润^[5-7]。由于TNBC的生物学行为具有较高的侵袭性, 预后往往不佳。对于实行保

乳手术及放疗的乳腺癌患者, Luminal A型的预后最好, 10年原位复发率为8%, 而TNBC的10年原位复发率为14%^[5]。一项基于中国乳腺癌人群的研究显示^[8], 经过平均92个月的随访, TNBC的5年无病生存率 (72.05% vs 86.62%, $P=0.003$) 及总生存率 (88.51% vs 95.46%, $P=0.031$) 均显著低于非TNBC。

对于TNBC是否更易发生腋窝淋巴结转移, 尚存在争议。Lee等^[9]研究了361例T₁/T₂期乳腺癌患者的临床病理表现, 发现淋巴或血管浸润 ($P<0.001$)、TNBC ($P=0.04$) 及可触及的肿块 ($P=0.03$) 是与腋窝淋巴结转移相关的独立危险因素。而Crabb等^[10]认为, 相比于其他亚型的乳腺癌, TNBC发生腋窝淋巴结转移较少。因此, 也有学者认为TNBC的主要转移途径是血行转移, 而非淋巴道转移^[11]。在远处转移方面, TNB易发生肺和脑部转移, 骨转移率最低^[12]。

美国MD安德森癌症中心(MD Anderson Cancer Center)研究者经26.9个月的中位随访证实,约6.2%的TNBC患者发生脑转移;如果脑转移作为腺外转移的第一站,TNBC患者的中位生存期仅为5.8个月^[13]。

2 影像学表现

2.1 X线钼靶表现

X线钼靶常作为乳腺肿块的首选影像学检查方式。李金环等^[14]回顾性分析了50例TNBC肿块的钼靶表现,有42例发现病灶,其中单纯肿块27例,肿块伴钙化11例,单纯钙化4例,肿块多呈类圆形或卵圆形(15例)。张慧等^[15]对比分析了54例TNBC肿块和333例非TNBC肿块的钼靶表现,结果表明前者钙化(10例)及毛刺征(5例)少见,边缘多清晰(16例),且上述征象用于鉴别两组肿块差异有统计学意义($P<0.001$),国外研究也得出类似结论。在Boisserie-Lacroix等^[6]的研究中,虽然TNBC与ER(+)/PR(+)/HER-2(-)患者的乳腺密度无明显差异,但影像学表现中TNBC肿块形态多表现为圆形、椭圆形或分叶状,肿块边缘较模糊,这些差异有统计学意义($P<0.001$)。该研究中,TNBC肿块内的簇状钙化和局灶性结构不对称均较罕见。Yang等^[16]的研究结果也表明,TNBC肿块极少伴有微钙化,而不规则分叶状肿块和多形性钙化等恶性征象通常出现在非TNBC肿块中。他们对此现象提出:TNBC钼靶成像的微钙化相对较少可能是因为肿瘤生长迅速,浸润性强,未在导管原位癌和癌前病变阶段停留。这一点在其纳入的病例中得以证实,57%的HER-2(+)患者及48%的ER(+)患者的乳腺癌病理类型表现为导管内原位癌,仅18%的TNBC患者诊断为导管内原位癌。有研究推测病灶内部伴有多发微钙化亦可能与HER-2过表达有关,因为相较于HER-2阴性的乳腺癌,HER-2过表达的肿块中微钙化较为常见(40% vs 56%, $P=0.001$)^[17]。

2.2 超声表现

与乳腺钼靶表现相似,TNBC肿块在超声图像上也可表现为近似良性肿块的特征^[18-19]。

Choi等^[19]对比研究了41例TNBC肿块与189例ER(+)/PR(+)/HER-2(-)肿块的特征,认为TNBC多有明显清楚的边界,呈类圆形及极低回声表现。Ko等^[20]通过分析245例不同分子亚型乳腺癌的超声特点,也得出了相似的结论。此外,Ko等^[20]还发现,TNBC肿块较少伴有钙化和后方回声衰减。张毅等^[21]应用多因素非条件logistic回归分析,筛选出肿瘤长短径比 <1.0 、混合回声、无微钙化、边缘无毛刺征及周边无高回声晕可作为超声诊断TNBC的独立预测指标。然而,有学者经过研究肿块型TNBC(120例)发现,其超声图像往往表现为不规则形态(65%)及边界不清(87%)的肿块。值得注意的是,在诸多超声征象中,部分学者认为肿块后方回声增强出现即高度提示TNBC^[18, 22]。肿瘤间质的胶原纤维成分增多,排列紊乱,易造成声能吸收增多,此类肿块的后方回声常常衰减。杨洁等^[18]研究33例(35个病灶)TNBC患者与82例(86个病灶)非TNBC患者的术前超声表现,发现约48%的TNBC肿块表现为肿块后方回声增强,所占比例显著高于非TNBC肿块(10%)。在TNBC病例中,包括12例浸润性导管癌及1例髓样癌。浸润性导管癌病理学检查时在光镜下均呈现不同程度的肿块内部坏死,淋巴细胞浸润。因此,该作者认为,肿块内部坏死、淋巴细胞浸润、硬化性间质及存在液性物质是导致肿块后方回声增强的主要原因。此外,彩色多普勒超声可定性、定量地诊断乳腺癌的血流情况。但有研究显示^[18, 23],肿瘤内部血管分布情况、血流速度及血流阻力指数在鉴别TNBC与非TNBC肿块中的应用价值较低。

声弹性成像(Sono-elastography, SE)逐渐成为超声诊断技术的研究热点。其主要原理为通过对感兴趣区(region of interest, ROI)施加人为外力或声脉冲辐射力(acoustic radiation force impulse, ARFI),对组织压缩或位移变化前后的回波进行信号处理,将受压或位移前后组织回声信号移动幅度的改变转化为实时彩色图像或弹性参数数值,从而定性或定量

分析组织弹性硬度。在彩色图像中,通过对图像不同颜色分布的差异获得弹性硬度评分,评分越高,组织硬度越大,应变程度越低。而在弹性参数数值中,较为常用的是弹性模量(kPa),数值越高代表组织硬度越大。由于施加外力的来源不同,超声弹性成像分为实时超声弹性成像(real-time elastography, RTE)和声脉冲辐射力弹性成像(ARFI elastography)。有研究指出,这两种超声弹性成像技术对乳腺肿块的良好鉴别诊断效能^[24-25]。因此,越来越多的学者将此技术用于不同分子类型乳腺癌的鉴别诊断中,以期为二维、多普勒超声提供更多诊断信息。Li等^[23]比较了45例TNBC与175例非TNBC患者的乳腺肿块的RTE弹性评分,结果表明,RTE鉴别两者的诊断效能有限。在该研究中,84.4%的TNBC肿块和91.4%的非TNBC肿块的弹性评分超过4分,两组弹性评分差异无统计学意义($P=0.105$)。笔者认为,RTE诊断效能受限的主要原因在于操作者之间重复性较差,易受施加的人为外力变化的影响,且超声医师读图具有一定的主观性^[26]。而ARFI则克服了这些缺点。Chang等^[27]认为乳腺癌的侵袭性越强,其相应的弹性参数值越高,硬度越大。TNBC肿块($n=64$)的平均弹性参数数值为(146.8 ± 57.0) kPa,HER-2(+)肿块($n=55$)的平均弹性参数数值为(160.3 ± 56.2) kPa,ER(+)肿块($n=218$)的平均弹性参数数值为(136.9 ± 57.2) kPa,差异有统计学意义($P<0.0001$)^[27]。但Dzoic Dominkovic等^[28]的研究认为,TNBC肿块的弹性硬度显著小于非TNBC肿块,差异有统计学意义($P=0.0003$)。

2.3 MRI表现

MRI不受乳腺腺体密度的影响,可多参数、多方位地检查乳腺组织。因其分辨能力高,作为乳腺肿块的重要辅助检查手段,具有较高的灵敏性。有学者认为MRI是诊断TNBC最准确的方法,可发现钼靶及超声检查遗漏的恶性特征^[29]。MRI最大的优势是可显示乳腺肿块血流形态灌注。Dogan等^[30]对44例TNBC肿

块进行多模态影像学检查,MRI的检出率高达100%,高于乳腺超声(93%)与钼靶(91%)。在MRI模式下,34例肿块表现为肿块样强化,其中26例(76.5%)表现为边缘强化形态。有研究指出^[31],由于TNBC呈浸润性生长,恶性程度较高,肿瘤内坏死常在T2WI上表现为高信号。Sung等^[32]研究发现,57%的TNBC肿块表现为环形强化,仅18%的ER(+)/PR(+)/HER-2(-)乳腺癌病理显示环形强化,两者之间差异有统计学意义($P<0.001$)。

近年来,扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)为肿瘤生物学特征的研究提供了独特视角,可通过量化表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来反映病变组织内水分子的运动状态^[14]。

3 展望

TNBC具有特殊的临床和病理特点。随着影像学技术的不断发展,影像学检查能更多地提示肿瘤的生物学行为,从而早期发现TNBC。然而,鉴于TNBC部分影像学征象表现为良性,易影响影像医师对其术前的评估,从而造成误诊。因此,需前瞻性、大样本的多模态影像学研究来解决目前存在的问题,这样有助于临床医师制订合适的手术方式,准确判断患者的预后。

[参考文献]

- [1] BILLAR J A, DUECK A C, STUCKY C C, et al. Triple-negative breast cancers: unique clinical presentations and outcomes [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(Suppl 3): 384-390.
- [2] WHITMAN G J, ALBARRACIN C T, GONZALEZ-ANGULO A M. Triple-negative breast cancer: what the radiologist needs to know [J]. *Semin Roentgenol*, 2011, 46(1): 26-39.
- [3] 吴宏培, 王鸿雁, 刘娟妮, 等. BRCA1和MDR1在三阴性乳腺癌中的表达及其临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(12): 1895-1897.
- [4] BROUCKAERT O, WILDIERS H, FLORIS G, et al. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies [J]. *Int J Womens Health*, 2012, 4: 511-520.
- [5] VODUC K D, CHEANG M C, TYLDESLEY S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1684-1691.
- [6] BOISSERIE-LACROIX M, MACGROGAN G, DEBLED

- M, et al. Triple-negative breast cancers: associations between imaging and pathological findings for triple-negative tumors compared with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancers [J]. *Oncologist*, 2013, 18(7): 802-811.
- [7] THIKE A A, CHEOK P Y, JARA-LAZARO A R, et al. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(1): 123-133.
- [8] QIU J, XUE X, HU C, et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis in triple-negative and non-triple negative breast cancer [J]. *J Cancer*, 2016, 7(2): 167-173.
- [9] LEE J H, KIM S H, SUH Y J, et al. Predictors of axillary lymph node metastases (ALNM) in a Korean population with T₁₋₂ breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size [J]. *Cancer Res Treat*, 2010, 42(1): 30-36.
- [10] CRABB S J, CHEANG M C, LEUNG S, et al. Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2008, 8(3): 249-256.
- [11] FOULKES W D, METCALFE K, HANNA W, et al. Disruption of the expected positive correlation between breast tumor size and lymph node status in BRCA1-related breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2003, 98(8): 1569-1577.
- [12] DENT R, HANNA W M, TRUDEAU M, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(2): 423-428.
- [13] DAWOOD S, BROGLIO K, ESTEVA F J, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4): 621-627.
- [14] 李金环, 张婧婧, 陆璐, 等. 三阴性乳腺癌的钼靶X线及MRI表现 [J]. *临床放射学杂志*, 2015, 21(6): 894-897.
- [15] 张慧, 孙立涛, 高波, 等. 三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的钼靶与超声比较 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 21(10): 725-729.
- [16] YANG W T, DRYDEN M, BROGLIO K, et al. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111(3): 405-410.
- [17] SEO B K, PISANO E D, KUZIMAK C M, et al. Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas [J]. *Acad Radiol*, 2006, 13(10): 1211-1218.
- [18] 杨洁, 黄志平, 廖萍, 等. 三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌超声表现对比分析 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2014, 21(2): 127-129.
- [19] CHOI Y J, SEONG M H, CHOI S H, et al. Ultrasound and clinicopathological characteristics of triple receptor-negative breast cancers [J]. *J Breast Cancer*, 2011, 14(2): 119-123.
- [20] KO E S, LEE B H, KIM H A, et al. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(5): 1111-1117.
- [21] 张毅, 袁梅, 周静, 等. 三阴性乳腺癌的超声征象与病理生物学特性的多因素分析 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 25(14): 6305-6312.
- [22] CELEBI F, PILANCI K N, ORDU C, et al. The role of ultrasonographic findings to predict molecular subtype, histologic grade, and hormone receptor status of breast cancer [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2015, 21(6): 448-453.
- [23] LI Z, TIAN J, WANG X, et al. Differences in multi-modal ultrasound imaging between triple negative and non-triple negative breast cancer [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(4): 882-890.
- [24] MU W J, ZHONG W J, YAO J Y, et al. Ultrasonic elastography research based on a multicenter study: adding strain ratio after 5-point scoring evaluation or not [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148330.
- [25] ZHOU J, ZHAN W, CHANG C, et al. Breast lesions: evaluation with shear wave elastography, with special emphasis on the "stiff rim" sign [J]. *Radiology*, 2014, 272(1): 63-72.
- [26] XU J M, XU X H, XU H X, et al. Conventional US, US elasticity imaging, and acoustic radiation force impulse imaging for prediction of malignancy in thyroid nodules [J]. *Radiology*, 2014, 272(2): 577-586.
- [27] CHANG J M, PARK I A, LEE S H, et al. Stiffness of tumours measured by shear-wave elastography correlated with subtypes of breast cancer [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(9): 2450-2458.
- [28] DZOIC DOMINKOVIC M, IVANAC G, KELAVA T, et al. Elastographic features of triple negative breast cancers [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(4): 1090-1097.
- [29] 韩小伟, 李俊峰, 原志娜, 等. 三阴性乳腺癌的MRI研究进展 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2013, 25(8): 507-510.
- [30] DOGAN B E, GONZALEZ-ANGULO A M, GILCREASE M, et al. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(4): 1160-1166.
- [31] UEMATSU T, KASAMI M, YUEN S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings [J]. *Radiology*, 2009, 250(3): 638-647.
- [32] SUNG J S, JOCHELSON M S, BRENNAN S, et al. MR imaging features of triple-negative breast cancers [J]. *Breast J*, 2013, 19(6): 643-649.

(修回日期: 2017-08-12 修回日期: 2017-11-10)