

三阴性乳腺癌的 MRI 影像学特点分析

胡静, 汪登斌, 柴维敏, 姜婷婷, 陈克敏

【摘要】 目的:探讨三阴性乳腺癌(TNBC)的特征性 MRI 影像学表现,并与非三阴性乳腺癌比较。**方法:**分析有完整资料的 90 例乳腺癌,所有病例术前均行乳腺 MRI 检查并经手术或病理证实,其中三阴性乳腺癌 23 例,非三阴性乳腺癌 67 例。纳入分析的病灶 MRI 表现包括病灶形状、边界、大小、数目、内部强化、时间信号强度曲线(TIC)类型和表现扩散系数(ADC),并将 MRI 表现与病理结果作对照。**结果:**与非三阴性乳腺癌相比,TNBC 在 MRI 上大多表现为边缘光整、环状强化及更低的 ADC 值。而在患者年龄,病灶形状、大小、数目及 TIC 上,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**乳腺癌 MRI 表现中病灶边界光整、增强时环状强化、较低的 ADC 值对诊断 TNBC 具有一定参考价值。

【关键词】 乳腺肿瘤;磁共振成像;病理学

【中图分类号】R 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2010)09-1011-05

MR imaging characteristics of triple-negative breast cancer HU Jing, WANG Den-bin, CAI Wu-min, et al. Department of Radiology, Ruijing Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 20025, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the MR imaging findings of "triple-negative" breast cancer (TNBC) and to compare with those of non-triple-negative breast cancer (non-TNBC). **Methods:** The clinical materials of 90 patients with breast cancer were reviewed, all of the patients had breast MRI before surgery and had pathology diagnosis. 23 patients had pathology proved TNBC, the other 67 patients had non-TNBC. The shape of tumor, margin, size, number, intra-tumoral enhancement, time-signal intensity curve (TIC) pattern as well as the apparent diffusion coefficient (ADC) value displaying on MRI were analyzed and correlated with pathology. **Results:** Compared with that of non-TNBC, most of the TNBC showed smooth margin, rim enhancement and low ADC value. No statistical differences between TNBC and non-TNBC were showed on the shape, size, number of lesion and TIC ($P>0.05$). **Conclusion:** Among the MR imaging features, the smooth margin, rim enhancement and low ADC value might be used for the reference for suggesting the diagnosis of triple-negative breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; Magnetic resonance imaging; Pathology

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在美国和欧洲仅次于肺癌,我国每年约有 5 万新发病例,已严重威胁女性健康。影响乳腺癌预后的因素除肿瘤大小,临床分期,淋巴结状态及肿瘤向周围浸润情况外,还包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及 HER-2(c-erb B2)蛋白表达状态^[1]。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是指 ER, PR 及 HER-2 受体均无表达的乳腺癌,它是一类具有特殊临床表现和病理特点的乳腺癌亚型,常伴有 BRCA1 基因突变^[2], TNBC 侵袭性较其他类型乳腺癌强,临床发现时多数病理学分期较高^[3,4],预后较差。本研究前瞻性分析 TNBC 在 MRI 各序列上的形态学表现,并与非三阴性乳腺癌(non-triple-negative breast cancer, NTNBC)进行对比分析,旨在提高对 TNBC 的 MRI 特征性表现的认识。

材料与方法

1. 一般材料

2009 年 1 月~2009 年 6 月对临床拟诊为乳腺癌的患者行 MRI 检查,其中经组织学检查及免疫组化证实的乳腺癌 90 例,均为女性,其中 TNBC 23 例。免疫组化阳性标准:ER、PR $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞着色为阳性;HER-2 表达评分记为阴性、(+)、(++)、(++),其中(++)与(+++)为 HER-2 表达阳性。

2. 仪器和方法

采用 GE EXCITE HD 1.5T 超导磁共振扫描仪和乳腺专用相控阵表面线圈。患者取俯卧位,双乳自然下垂,扫描范围包括双侧乳腺及腋窝区。扫描序列和体位包括矢状面 FSE T₂WI (TR 3000 ms, TE 85 ms);横断面 DWI (b 值=1000 s/mm²);横断面动态扫描系列包括对比剂注射前 Vibrant Mask 平扫及注射后 Vibrant 多回合动态增强扫描。视野 18 cm \times 18 cm;矩阵 320 \times 224;层厚、层距为 5 mm;对比剂采用 Gd-DTPA,剂量为 0.2 mmol/kg,采用高压注射器经手背静脉注入,流率为 2.0 ml/s,其后以同样流率注入 15 ml 生理盐水冲洗管内残留的 Gd-DTPA。注入

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科

作者简介:胡静(1983-),女,安徽蚌埠人,硕士,住院医师,主要从事腹部、乳腺及分子影像诊断工作。

通讯作者:汪登斌, E-mail: dbwang8@yahoo.com.cn

基金项目:上海市科委创新行动计划纳米专项研究项目(0852nm04600);上海市教育委员会科研创新重点项目(09zz112)

对比剂后连续无间隔采集 7 个时相,增强后总扫描时间为 7 min 28 s。平扫和动态增强扫描采用频率选择脂肪抑制技术,对双侧乳腺分别进行匀场,调整中心频率,以达到脂肪抑制最佳效果。

3. 图像处理

在 GE ADW 4.2 工作站上使用 Functool 软件进行后处理。方法:手动寻找病灶最大,选择增强最显著的区域为兴趣区(region of interest, ROI),测量病灶表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、分析时间-信号强度曲线(time-signal intensity curve, TIC),根据 Kuhl 等^[4]的报道,将 TIC 分为三型:① I 型(渐进型),在观察时间内信号强度持续上升;② II 型(平台型),早期快速增强,中晚期信号上升或下降在 10% 范围内;③ III 型(廓清型),早期快速明显强化,达到峰值后信号迅速降低,超过峰值强度的 10%。

4. MRI 影像学表现分析

分析每个乳腺癌病灶的 MRI 形态学表现,包括病灶形状(圆形、类圆形、分叶状、不规则形),边缘(光整、不光整),病灶数目(单灶、多灶、多中心),并分析病灶内部强化(环状强化、非环状强化),TIC 类型(I 型、II 型、III 型)及 ADC 值。

5. 统计学分析

TNBC 和 NTNBC 两组之间 MRI 影像学特点比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法分析,两组间病灶大小,ADC 值及年龄差别采用 Student *t* 检验分析。用 SPSS 11.0 统计软件进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

90 例乳腺癌中,TNBC 共 23 例,约占乳腺癌总数的 25.6%,患者年龄 31~82 岁(平均 55.0 岁);NTNBC 共 67 例,患者年龄 33~85 岁(平均 52.7 岁)。23 例 TNBC 病理类型分别为:浸润性导管癌 20 例(87.0%,20/23,图 1、2),髓样癌 1 例(4.3%,1/23),浸润性小叶癌 1 例(4.3%,1/23),乳头 Paget 病 1 例(4.3%,1/23);67 例 NTNBC 病理学类型为:浸润性导管癌 62(92.5%,62/67,图 3),浸润性小叶癌 2 例(3.0%,2/67),筛状癌 2 例(3.0%,2/67),小管癌 1 例(1.5%,1/67)。

MRI 上 TNBC 病灶大约表现为边缘光整(图 1),而 NTNBC 病灶少数表现为边缘光整,两组间差异有统计学意义($P < 0.005$);动态增强后,TNBC 大多表现为环状强化(图 2),两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);DWI 上 TNBC ADC 值较 NTNBC 低,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组间患者年龄($P = 0.464$),病灶平均大小($P =$

0.334),病灶形态($P = 0.181$),病灶个数($P = 0.167$)及 TIC 类型($P = 0.613$)的组间差异均无统计学意义。所有病例临床资料及 MRI 特点见表 1。

表 1 23 例三阴性乳腺癌与 67 例非三阴性乳腺癌的 MRI 特点

影像检查	TNBC	NTNBC	P 值
病灶形态			
圆形	3(13.0)	11(16.4)	0.181
类圆形	2(8.7)	9(13.4)	
分叶状	14(60.9)	23(34.3)	
不规则	4(17.4)	24(35.8)	
边缘光整	12/23(52.2)	12/67(17.9)	0.001
病灶大小(cm)	2.5	2.8	0.334
病灶个数			
单灶	12(52.2)	49(73.1)	0.167
多灶	5(21.7)	7(10.4)	
多中心	6(26.1)	11(16.4)	
内部强化			
均匀	2(8.7)	23(34.3)	0.001
不均匀	7(30.4)	30(44.8)	
环状	14(60.9)	14(20.9)	
曲线类型			
I 型	0(0)	3(4.5)	0.613
II 型	12(52.2)	28(41.8)	
III 型	11(47.8)	36(53.7)	
ADC($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)	0.90 \pm 0.12	0.97 \pm 0.16	0.049

注:若未特殊注明数字为病例数,()中数值为百分比。

讨 论

乳腺癌是一种异质性恶性肿瘤,不同亚型具有不同生物学行为、临床病理特点和分子特征,对治疗的反应也不同,因此,同样是乳腺癌患者,预后却有显著区别。Perou 等^[5]应用基因芯片技术,根据乳腺癌表达的基因谱将乳腺癌分为以下 5 个亚型:管腔 A 型与管腔 B 型,基底细胞样型,HER-2 过表达型及正常乳腺样型^[5,6],这五类乳腺癌亚型中基底细胞样乳腺癌(basal-like breast carcinoma, BLBC)具有独特的基因表型和形态特点,其恶性程度高,侵袭性强,临床预后差^[7]。TNBC 是根据其免疫组化特征分类的,即 ER, PR 及 HER-2 表达均为阴性的乳腺癌,该类乳腺癌与 BLBC 在组织形态、免疫表型、临床表现方面有很多相似之处。由于 TNBC 既不表达 ER, PR 和 HER2,对内分泌治疗不敏感,对曲妥单抗(HER 单克隆抗体)治疗反应也较差^[8],因此缺乏有效的靶向治疗方案,临床上只能选择常规治疗手段,但是疗效不佳,与 NTNBC 比较 4 年无瘤生存率低(TNBC: 85.2%; NTNBC: 94.2%),且容易复发^[9,10]。由于 TNBC 具有诸多特殊之处,是近两年国内外研究的热点,目前我国在此方面大样本的研究不多,本研究通过对我院确诊的 TNBC 患者的影像学及病理学资料的分析,旨在提高对 TNBC 的术前认识和判断,指导临床选择合理治疗方案。国外文献报道 TNBC 约占乳腺癌总数 10%~26%^[11,12],本组行 MRI 检查的 90 例乳腺癌中,23 例

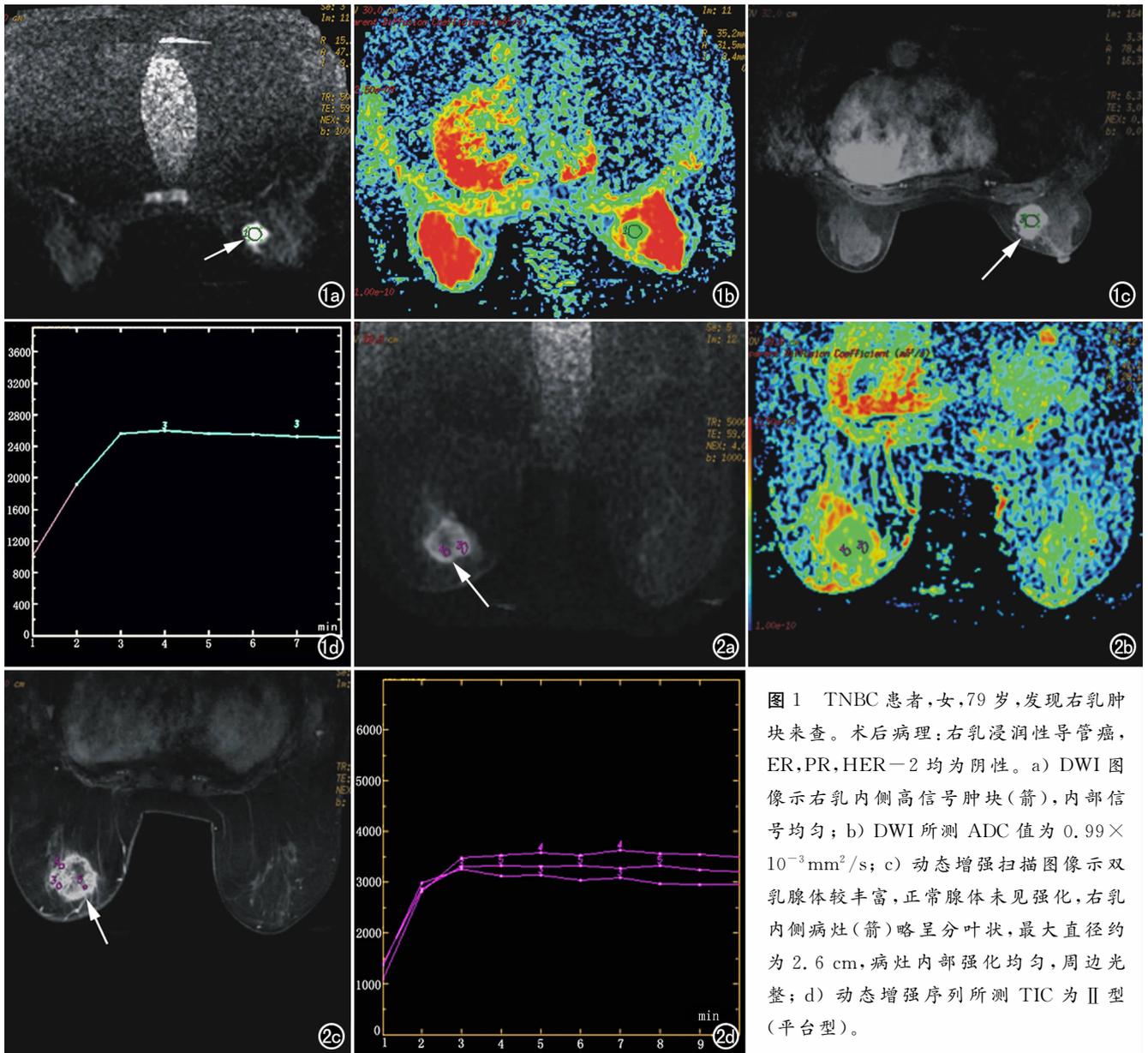


图1 TNBC患者,女,79岁,发现右乳肿块来查。术后病理:右乳浸润性导管癌,ER,PR,HER-2均为阴性。a) DWI图像示右乳内侧高信号肿块(箭),内部信号均匀;b) DWI所测ADC值为 $0.99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;c) 动态增强扫描图像示双乳腺体较丰富,正常腺体未见强化,右乳内侧病灶(箭)略呈分叶状,最大直径约为2.6 cm,病灶内部强化均匀,周边光整;d) 动态增强序列所测TIC为II型(平台型)。

图2 TNBC患者,女,82岁,左乳肿块来查。术后病理为左乳浸润性导管癌,ER,PR及HER-2均为阴性。a) DWI图像示左乳内下可见环状高信号肿块(箭),信号较低;b) DWI所测病灶ADC值为 $1.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;c) 动态增强图像示双乳腺体部分退化,左乳病灶中央可见低信号,周边呈环状强化(箭),周边尚光整,病灶最大直径约为3.0 cm;d) 病灶边缘强化明显部位所测TIC为II型(平台型)。

为TNBC,约为25.6%,与文献报道相符。

本组研究中TNBC组患者年龄与NTNBC差别无统计学意义($P > 0.05$),与国外文献^[13]报道相符。TNBC病理学类型主要为非特殊类型的浸润性导管癌,化生性癌及髓样癌^[11,14]。本组23例TNBC的病理类型以浸润性导管癌为主(87.0%,20/23),髓样癌、浸润性小叶癌与乳头Paget病各1例(约4.3%,1/23);67例NTNBC中浸润性导管癌62例,约占92.5%。

MRI检查软组织分辨力高,能提供超声及乳腺X线检查(mammography, MG)检查无法提供的病灶细

节信息,最大的优势就是可以检出多发及小病灶且不受乳腺致密度影响,是诊断乳腺癌最有价值的检查方法之一。关于TNBC的MRI表现,相关研究发现TNBC更容易出现单个病灶,边缘光整,增强时环状强化及持续强化^[13]。Wang等^[15]研究表明:MG或超声上,ER阴性/HER-2阳性乳腺癌比ER阴性/HER2阴性乳腺癌更容易出现周围毛刺及钙化,病理分级也较高,但没有对MRI特点做研究;Schradring等^[16]报道:家族性乳腺癌易表现为边缘光整,因此,一些高分级乳腺癌亚型如三阴性乳腺癌及家族性乳腺癌易表现为良性肿瘤的形态。本研究发现TNBC病灶更容易

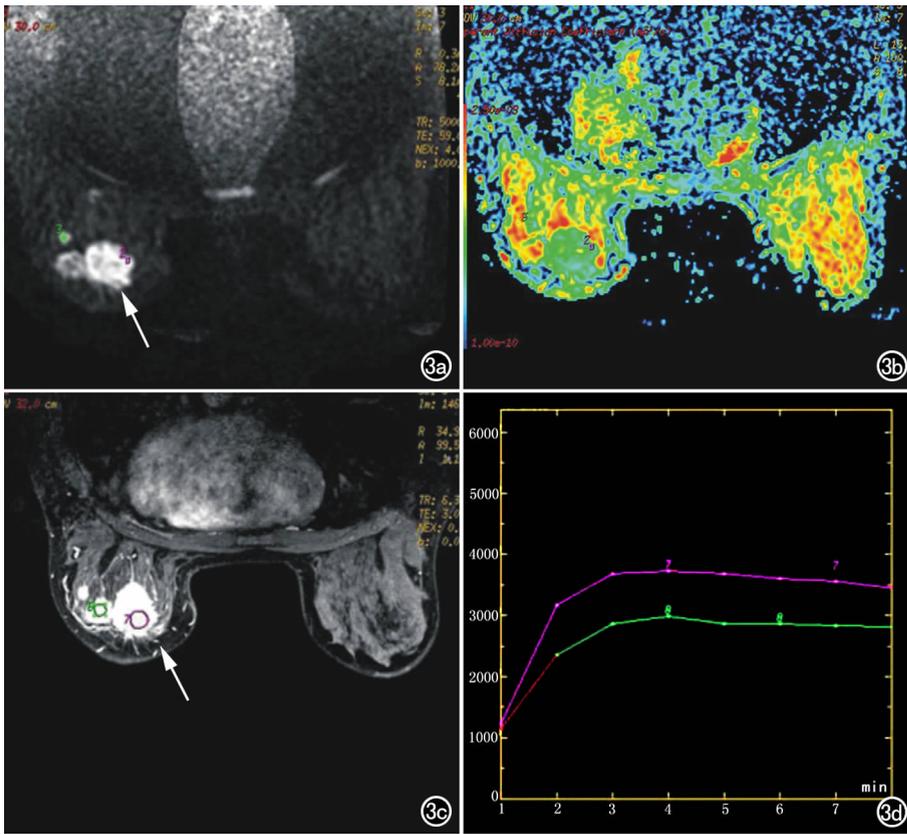


图3 NTNBC患者,女,46岁,发现左乳肿块来诊。术后病理为:左乳浸润性导管癌,ER(##),PR(##),HER-2(##)。a) DWI图像示左乳内上见大小不等的高信号结节共3枚(箭); b) DWI所测ADC值为 $0.95 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 与 $1.03 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$; c) 动态增强扫描图像示双乳腺体丰富,正常腺体未见强化,左乳3枚病灶均可见明显强化,最大病灶前缘可见长短毛刺(箭); d) 动态增强所测TIC为II型曲线(平台型)。

表现为边缘光整,差异有统计学意义($P < 0.05$),与文献报道相符。而病灶个数及TIC类型两组间差异无统计学意义(P 值分别为0.167与0.613)。另外,本组研究发现TNBC病灶较NTNBC病灶更易表现为环状强化,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),23例TNBC中14例表现为环状强化,约占60.9%,67例NTNBC中仅14例为环状强化,约为20.9%。Uematsu等^[13]报道80%的TNBC为环状强化,环状强化又与边界光整具有相关性,Teifke等^[17]认为环状强化是较为准确的预测ER状态的指标,本研究TNBC环状强化者较文献报道低,分析原因可能是病例数较少产生的偏差。

扩散加权成像(DWI)是一项MRI新技术,通过检测活体组织内水分子随机热运动情况,揭示组织内微环境状况。DWI通过测量ADC值来量化分析,细胞增殖旺盛,组织的细胞密度越大,DWI的ADC值就越低,反之亦然^[18]。本研究发现两组病灶ADC值差别有统计学意义($P < 0.05$),TNBC组病灶ADC值 $[(0.90 \pm 0.12) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ 较NTNBC组 $[(0.97 \pm 0.16) \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}]$ 偏低。

Rakha等^[19]报道TNBC比NTNBC小($>1.5 \text{cm}$),本组病例发现TNBC组病灶大小平均为2.5cm,略小于NTNBC组病灶(平均2.8cm),但两组间病灶大小差异无统计学意义($P > 0.05$)。

总之,TNBC是一种罕见的乳腺癌亚型,也是具有特殊生物学行为及临床特点的亚型,是一种高危乳腺癌,目前尚缺乏有效的靶向治疗方案,预后较差,病理类型以浸润性导管癌为主。在MRI表现中边界光整,环状强化及较低的ADC值对诊断TNBC有提示作用,但该研究病例数尚少,还需要对更多病例进行研究。

参考文献:

- [1] Bouchalova K, Cizkova M, Cwierkaba K, et al. Triple negative breast cancer-current status and prospective treatment based on HER1 (EGFR), TOP2A and C-MYC gene assessment [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2009, 153(1):13-18.
- [2] Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(19):1482-1485.
- [3] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor(ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer registry[J]. Cancer, 2007, 109(9):1721-1728.
- [4] Kuhl CK, Klaschik S, Mielcarek P, et al. Do T₂-weighted sequences help with the differential of enhancing lesions in dynamic breast MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 9(2):187-196.
- [5] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406(6797):747-752.
- [6] Sorlie T, Perou AM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(19):10869-10874.
- [7] Softie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. PNAS, 2003, 100(14):8418-8423.
- [8] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. N Engl J Med, 2001, 344(11):783-792.

- [9] Rhee J, Han S, Oh D, et al. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer[J]. BMC Cancer, 2008, 23(8):307-314.
- [10] Rebecca D, Maureen T, Kathleen I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15):4429-4434.
- [11] Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review[J]. Histopathology, 2008, 52(1):108-118.
- [12] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study[J]. JAMA, 2006, 295(21):2492-2502.
- [13] Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings[J]. Radiology, 2009, 250(3):638-647.
- [14] Shiu KK, Tan DS, Reis-Filho JS. Development of therapeutic approaches to 'triple negative' phenotype breast cancer[J]. Expert Opin Ther Targets, 2008, 12(9):1123-1137.
- [15] Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression[J]. Radiology, 2008, 246(2):367-375.
- [16] Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MRI imaging phenotypes of familial breast cancer[J]. Radiology, 2008, 246(1):58-70.
- [17] Teifke A, Behr O, Schmidt M, et al. Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis[J]. Radiology, 2006, 239(2):351-360.
- [18] Rumpel H, Khoo JB, Chang HM, et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient and the creatine level in early ischemic stroke: a comparison of different patterns by magnetic resonance[J]. J Magn Reson Imaging, 2001, 13(3):335-343.
- [19] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. Cancer, 2007, 109(1):25-32.

(收稿日期:2010-01-28 修回日期:2010-05-14)

第三届全国艾滋病临床影像学研讨会暨培训班征文通知

由艾滋病临床影像学组、中华放射学杂志编辑部主办,广州市第八人民医院、中华放射学杂志编辑部、广州市医学会放射学分会联合承办的“第三届全国艾滋病临床影像学研讨会暨培训班”定于2010年12月10日~12日在广州召开,现开始征文。会议将安排国内外著名影像学专家学者进行专题学术讲座、大会论文交流和艾滋病影像学新进展等内容。

1. 征文范围

凡未在正式出版物上公开发表的有关艾滋病临床影像表现特征与临床应用研究;艾滋病合并机会性感染和相关性肿瘤的影像诊断和鉴别诊断,艾滋病影像特征与病理的对照研究;影像检查在艾滋病的诊断、随访、了解艾滋病的发病机制中的作用的研究;典型病例报道;艾滋病影像学临床应用经验介绍及相关信息的交流等内容均可投稿。

2. 征文要求

来稿论文不超过4000字,务必含400~1000字的结构式摘要(包括:目的、方法、结果、结论4要素)。请自留底稿,恕不退稿。来稿请写清作者姓名、单位、邮政编码、联系电话及Email地址。来稿请注明“第三届艾滋病临床影像研讨会”字样。入选论文将编入会议《论文汇编》,并颁发国家级继续教育学分证书(国家级I类继续教育学分10分)。优秀论文将推荐在《中华放射学杂志》上发表。欢迎广大同仁踊跃投稿和参加会议。截稿日期:2010年10月31日。

投稿地址:稿件尽量用word文档形式,以Email方式发送至:AIDS2010DSJ@126.com。或将打印文稿寄至:510060 广州市东风东路627号 广州市第八人民医院放射科 刘晋新

联系方式:100710 北京东四西大街42号 《中华放射学杂志》编辑部

高宏,电话:010-8158289;任晓黎,电话:010-85158290,85158384

510060 广州市东风东路627号 广州市第八人民医院放射科

刘晋新,020-83710385 甘清鑫,020-83710365

(第三届全国艾滋病临床影像学研讨会暨培训班组委会)