

Characteristics of triple-negative breast cancer on MR imaging

LI Yan-ling, LI Xiao-ting, CAO Kun, ZHANG Xiao-peng, SUN Ying-shi*
(Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research[Ministry of Education],
Department of Radiology, Peking University School of Oncology,
Beijing Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

[Abstract] **Objective** To explore the characteristics of triple-negative breast cancer (TNBC) on MRI (including DCE-MRI and DWI). **Methods** Patients meeting the criteria were recruited into the group, and comparison of difference was made between TNBC group and Luminal group in morphologic characteristics, dynamic parameters and ADC value. **Results** A total of 44 cases of TNBC and 183 cases of Luminal breast cancer patients were enrolled. There were no statistical difference in morphology characteristics and DCE parameter between two groups; however, ADC value in TNBC group was higher than that of Luminal group ($P=0.001$). **Conclusion** TNBC shows certain characteristics on breast DWI. As to Luminal type, it tends to appear a higher ADC value.

[Key words] Breast neoplasms; Magnetic resonance imaging; Triple negative
DOI:10.13929/j.1003-3289.2015.02.024

三阴性乳腺癌的 MRI 特征

李艳玲, 李晓婷, 曹 崑, 张晓鹏, 孙应实*

(北京大学临床肿瘤学院 北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[摘要] **目的** 探讨三阴性乳腺癌(TNBC)的 MRI(包括动态增强 DCE 及扩散加权成像 DWI)特征。**方法** 收集符合要求的病例入组,比较 TNBC 组与 Luminal 组的 MR 形态学、动态参数及 DWI 的 ADC 值的差异。**结果** 44 例 TNBC 及 183 例 Luminal 型患者, TNBC 组和 Luminal B 型组的形态学特征及 DCE 参数差异均无统计学意义,而两者的 ADC 值差异有统计学意义, TNBC 组的 ADC 值较高($P=0.001$)。**结论** TNBC 存在一定的 DWI 特征性。相对于 Luminal 型来说, TNBC 倾向出现较高的 ADC 值。

[关键词] 乳腺肿瘤; 磁共振成像; 三阴性

[中图分类号] R737.9; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2015)02-0244-04

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)阴性且 HER2/neu 低表达的乳腺癌分子亚型,其发病率约占所有乳

腺癌的 15%。TNBC 是一种特殊的乳腺癌^[1-5]:①经大量临床研究证实, TNBC 患者预后差,相对于非 TNBC 患者,其无病生存期及总生存期都短得多;②到目前为止,临床对于 TNBC 尚无有效的靶向治疗药

[基金项目] 首都卫生发展科研专项基金(2011-2015-02)、北京市卫生系统高层次卫生技术人才学科骨干培养计划(2013-3-083)、国家自然科学基金(81471640)、北京市科学技术委员会:首都特色临床应用研究专项(Z121107001012115)。

[第一作者] 李艳玲(1982—),女(壮族),云南广南人,主治医师。研究方向:乳腺癌影像诊断。E-mail: yanlingli1982@gmail.com

[通信作者] 孙应实,北京大学临床肿瘤学院 北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,100142。E-mail: sys@bjcancer.org

[收稿日期] 2014-10-27 [修回日期] 2014-12-22

物;③TNBC 与家族性乳腺癌的基因型有重叠而存在相类似的基因特征。因此, TNBC 是临床治疗的难点, 也是目前研究的热点。MRI 能够提供形态、功能等多方面的信息^[6], 在乳腺癌的鉴别诊断、化疗疗效预测和监测、手术方案制定及预后估计等方面已显示出其优势。本研究以生物学行为良好的 Luminal 型[ER 阳性和(或)PR 阳性, 包括 Luminal A 型和 Luminal B 型]乳腺癌为对照, 探讨 TNBC 的 MRI(包括形态学、动态增强及 DWI)特征, 以期发现其在 MRI 上的独特性, 以便为 TNBC 的诊治及疗效评价提供有效、无创的手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 12 月—2008 年 12 月在本院接受诊治的乳腺癌患者 227 例, 均为女性, TNBC 44 例(TNBC 组), 年龄 28~78 岁, 平均(50.6±12.2)岁; Luminal 型 183 例(Luminal 型组), 其中 Luminal A 型 77 例, Luminal B 型 106 例, 年龄 25~75 岁, 平均(49.9±9.9)岁, 两组患者年龄分布差异无统计学意义($P=0.760$); 两组病例乳腺癌的病理类型差异无统计学意义($P=0.054$)。纳入标准:①通过穿刺活检确诊为乳腺癌;②穿刺组织经免疫组化染色获得 ER、PR、HER2、Ki-67 表达结果, 进而可区分出不同的乳腺癌分子亚型;③接受乳腺 MR 检查时未接受手术或任何化疗。

1.2 仪器与方法 患者取俯卧位, 双乳自然下垂。采用 GE Signa 1.5 T Echospeed Plus with EXCITE II MR 机, 4 通道乳腺专用相控阵表面线圈。采用 Vibrant 技术, 进行 3D SPGR 双乳多期动态增强扫描, 增强前及增强后共进行连续 6 次采集; TR 6.4 ms, TE 3.0 ms, TI 7.0 ms, 翻转角 10°, FOV 20~22 cm, 矩阵 256×256, 层厚 4 mm, 间隔 0, NEX 1, 层面间内差算法 ZIP 2, 单次采集时间为 86~88 s。增强对比剂为 Gd-DTPA, 剂量 0.2 mmol/kg 体质量, 经前臂静脉注入, 速率 2.0 ml/s。DWI: 采用单次激发平面回波成像(single shot echo planar imaging, SS2EPI)扫描序列, 频率选择脂肪抑制技术获取 DWI 图像, TR 4000 ms, TE 69 ms, FOV 40 cm, 矩阵 128×128, 层厚 5 mm, 间距 0, NEX 4, b 值选取 0 及 1000 mm²/s。

1.3 图像分析 采用 GE AW 4.2 Functool 图像工作站进行 MR 图像分析。由 1 名具有 5 年影像工作经验放射科医师在不知患者分子亚型的情况下依据北美放射协会的乳腺影像报告与数据系统(the breast imaging reporting and data system, BI-RADS)的 MR 诊

断辞典完成。如遇疑难问题, 则在 1 名上级医师(10 年影像工作经验)的指导下完成。ROI 的选择:①动态增强扫描时在病变早期强化最明显的区域放置 3 个 4~9 像素的 ROI, 取强化特点最突出的 ROI 并记录动态参数; ROI 需避开无强化坏死组织。②DWI 时选择病灶最大层面, 沿病灶边缘勾勒不规则 ROI, 并记录 ADC 值。对于多灶或多中心病例, 选择最大病灶作为研究对象进行分析。对 MR 特征的描述见表 1。

表 1 MR 特征及描述

特征	描述
形态学	
分布类型	单灶、多灶、多中心
大小	≤2 cm、>2 cm
形状	圆形/椭圆形、分叶状、不规则形
边缘	光滑、不规则、毛刺状
动态增强	
强化类型	均匀、不均匀、环形强化
峰值	最大增强 SI
早期强化率	$SI_1 - SI_0 / SI_0$
流出率	$(SI_{peak} - SI_{last}) / SI_{peak}$
信号增强比 SER	$(SI_1 - SI_0) / (SI_2 - SI_0)$
时间-信号强度曲线	I 型流入型; II 型平台型; III 型流出型
DWI	ADC 值

注: SI: 病灶信号强度值; SI_{peak}: 强化峰值; SI_{last}: 增强后末期的信号强度值; SI₀: T1WI 平扫信号强度值; SI₁: 强化早期强度值; SI₂ 是强化晚期强度值

1.4 病理分析 所有病例均经粗针穿刺或直接手术, 对其标本行 HE 染色, 记录其病理类型; 进行免疫组化染色, 记录分子标记物 ER、PR、HER2、Ki-67 状态。分子标志物状态判断标准:①癌细胞染色阳性超过 10% 为 ER/PR 阳性; 反之认为 ER/PR 阴性。②以阳性细胞表达的数量进行分级, “-、+”为 HER2 无过表达, “+++”为 HER2 过表达; “++”的病例则应加做 FISH 检测, 如结果阳性则认为 HER2 过表达, 阴性则认为 HER2 无过表达。③超过 13% 的癌细胞染色阳性, 则认为 Ki-67 阳性; 反之认为 Ki-67 阴性。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件。对于计数变量, 两组间参数符合正态分布时, 采用 *t* 检验; 不符合正态分布时, 采用非参数 Mann-Whitney 检验。分类变量采用 Crosstab 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

患者的 MR 特征见表 2。TNBC 组和 Luminal 型组的形态学特征及动态增强扫描参数差异均无统计学

意义,而 DWI 上两者的 ADC 值差异有统计学意义 (P=0.001)。

表 2 TNBC 组和 Luminal 型组的 MR 特征比较

特征	TNBC 组 (n=44)	Luminal 组 (n=183)	P 值
分布类型(例)			0.474
单	36	146	
多	8	31	
多中心	0	6	
长径(例)			0.380
>2 cm	20	113	
≤2 cm	24	70	
形状(例)			0.647
圆\椭圆	3	7	
分叶	30	124	
不规则	11	52	
边缘(例)			0.113
光滑	11	23	
不规则	27	128	
毛刺	6	32	
强化类型(例)			0.736
均匀	0	1	
不均匀	34	148	
环形强化	10	34	
时间-信号强度曲线(例)			0.352
I 型	5	19	
II 型	10	26	
III 型	29	138	
峰值	1035.90±200.20	1035.80±188.10	0.320
早期强化率	1.29±0.37	1.31±0.35	0.715
流出率	0.11±0.08	0.12±0.08	0.698
SER	116.4±23.7	117.0±18.1	0.570
ADC(s/mm ²)	0.00136±0.00025	0.00125±0.00005	0.001

(11/44,25.00%)高于 Luminal 型(23/183,12.57%);如将边缘类型仅分为边缘光滑、边缘不光滑两类,两组病例间的边缘类型分布差异有统计学意义 (P=0.038)。所以乳腺病变的边缘光滑不能成为轻易判断良性的征象,应该结合其他征象谨慎除外恶性可能(图 1、2)。

本研究比较各生物学亚型间的 MR 动态参数,结果显示病变的动态参数差异均无统计学意义。乳腺动态增强 MRI 是借助对比剂的动态增强特征反应病灶的血供状态,决定乳腺癌 MR 动态增强影像表现是癌肿的血供及微血管密度,鲜见研究显示生物学亚型间的癌肿血供存在明确差异性。

通过影像学手段反映癌肿的分子生物学行为,既可以弥补有创穿刺的局限性,也可为乳腺癌的诊治提供更丰富的信息。DWI 可反映肿瘤微观行为,其在预测乳腺癌的分子标志物表达状态方面的价值得到了初步支持。Kim 等^[10]针对乳腺癌分子标志物与 DWI 的相关性研究显示,ER 阳性 ADC 值相对于 ER 阴性的小 (P=0.053)。Martincich 等^[11]的研究结果显示,ADC 值与 ER 相关 (P=0.015),而与 HER2 和 Ki-67 不相关。提示 ADC 值与乳腺癌分子标志物存在一定关系。

DWI 研究^[12-14]显示,ADC 值越低的癌肿,其细胞密度越大、癌肿的增殖活性越明显、生物学行为越差。与其他实体瘤 ADC 研究结果不同,本研究结果显示,分子生物学行为表现差的 TNBC 倾向于更高的 ADC 值,分子生物学行为好的 Luminal 型倾向于更低的

3 讨论

TNBC 生物学行为差,预后不佳,对化疗及靶向治疗均不敏感。研究^[7]认为 TNBC 与 Basal-like 乳腺癌和家族性乳腺癌存在相关性,而后两种倾向出现类似良性乳腺肿瘤的征象,如体积小、边缘光滑、形状规则等^[8]。本研究中,TNBC 患者肿瘤大于 2 cm 的比例 (20/44, 45.45%) 小于 Luminal 型 (113/183, 61.75%),与之前研究趋势相符; Hugh 等^[9]研究中 59 例 TNBC 的癌肿大小均值亦为 2.1 cm。本研究 TNBC 癌肿呈边缘光滑的比例

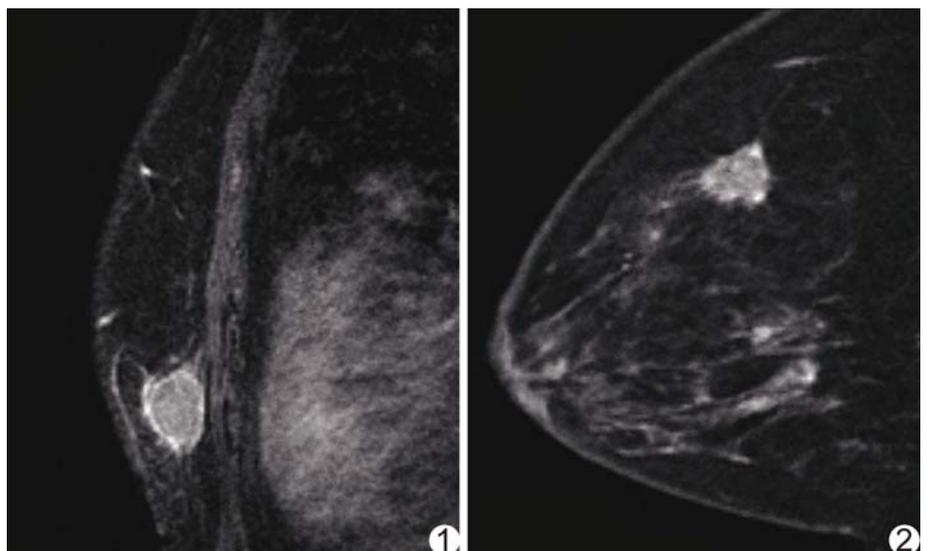


图 1 患者女,44 岁,浸润性导管癌 2 级,TNBC 癌肿呈类椭圆形、边缘光滑 图 2 患者女,50 岁,浸润性导管癌 2 级,Luminal 型 癌肿呈不规则形、边缘毛刺

ADC 值。笔者认为,乳腺癌是一种具有独特生物学行为的实体肿瘤,其除在治疗和预后方面与常见实体瘤表现不同之外,其 DWI 的 ADC 值与分子生物学指标的关联性表现也与常见实体瘤存在差异。大量临床研究证实, TNBC 预后最差, Luminal 型预后较好,提示 ADC 值很有可能在预后估计方面具有潜力, ADC 值越高,预后可能越差,但还有待结合患者生存情况进一步分析证实。

本研究的不足:①DWI 的 ROI 选择不规则的全癌肿勾勒法,但在 DWI 的图像上将癌肿内坏死成分排除是不实际的,所以对于部分坏死明显的病例,不能除外其 ADC 值受坏死区影响而不能真实反映癌肿本身的状态的可能性。有待今后对多种 ROI 的 ADC 值测量的比较以研究确定最佳方法。②本研究发现的 ADC 值有可能在预后方面存在预测价值,还有待进一步收集预后信息,进行进一步研究。

总之, TNBC 存在一定的 DWI 特征,相对于 Luminal 型来说,其倾向出现较高的 ADC 值。

[参考文献]

- [1] 陈玉娟, 王晓东, 汪静. 三阴乳腺癌的特征及治疗现状. 中国普外基础与临床杂志. 2012, 19(9):1024-1027.
- [2] Nishimura R, Arima N. Is triple negative a prognostic factor in breast cancer? *Breast Cancer*, 2008, 15:303-308.
- [3] Kim JE, Ahn JH, Yoon DH, et al. Impact of triple negative phenotype on prognosis in patients with stage I breast cancer. *J Breast Cancer*, 2012, 15(2):197-202.
- [4] Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(suppl 2):S73-S81.
- [5] Malorni L, Shetty PB, De Angelis C, et al. Clinical and biologic features of triple-negative breast cancers in a large cohort of patients with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2012, 136(3):795-804.
- [6] 李艳玲, 李晓婷, 曹崑, 等. 乳腺癌 DCE-MRI 表现与分子标记物的相关性. 中国医学影像技术, 2014, 30(7):1032-1036.
- [7] Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology*. 2008, 246(1):58-70.
- [8] Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*, 2009, 250(3):638-647.
- [9] Hugh J, Hanson J, Cheang M, et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: Use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8):1168-1176.
- [10] Kim SH, Cha ES, Kim HS, et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer: Correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(3):615-620.
- [11] Martincich L, Deantoni V, Bertotto I, et al. Correlations between diffusion-weighted imaging and breast cancer biomarkers. *Eur Radiol*, 2012, 22(7):1519-1528.
- [12] Nakamura K, Joja I, Nagasaka T, et al. The mean apparent diffusion coefficient value (ADC [mean]) on primary cervical cancer is a predictive marker for disease recurrence. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(3):478-483.
- [13] Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, et al. Diffusion-weighted MRI versus ¹⁸F-FDG PET/CT: Performance as predictors of tumor treatment response and patient survival in patients with non-small cell lung cancer receiving chemoradiotherapy. *Am J Roentgenol*, 2012, 198(1):75-82.
- [14] Romano A, Calabria LF, Tavanti F, et al. Apparent diffusion coefficient obtained by magnetic resonance imaging as a prognostic marker in glioblastomas: Correlation with MGMT promoter methylation status. *Eur Radiol*, 2013, 23(2):513-520.