

❖ 胸部影像学

Comparison of ultrasonic manifestations among triple-negative breast cancer and BI-RADS 4A atypical fibroadenoma or adenosis

DING Zhiying, HUANG Min*, GUO Jianfeng
(Department of Ultrasound, Suzhou Municipal Hospital,
Nanjing Medical University, Suzhou 215001, China)

[Abstract] **Objective** To compare ultrasonic manifestations of triple-negative breast cancer (TNBC), BI-RADS category 4A atypical fibroadenoma and adenosis. **Methods** Ultrasonic findings of TNBC group ($n=42$), BI-RADS 4A atypical fibroadenoma group ($n=34$) and adenosis group ($n=36$) were analyzed retrospectively, and statistical analysis was performed. **Results** There were statistically significant differences of age, tumor size, shape, echo, margin and BI-RADS category between TNBC group and fibroadenoma group (all $P<0.0167$). There were statistically significant differences (all $P<0.0167$) of age, size, margin, peripheral duct changes, and BI-RADS category between TNBC group and adenosis group. There were statistically significant differences of shape between fibroadenoma group and adenosis group ($P<0.0167$). There was no statistically significant difference of boundary, halo, posterior acoustic features, orientation, nor calcification among three groups (all $P>0.05$). **Conclusion** TNBC often occurs in women older than 50 years old, and the lesions usually demonstrate larger than 2 cm, very lower echo, and irregular shape with distinct margin. TNBC is usually associated with harder elastography feature, and is classified as more than BI-RADS 4B. Fibroadenoma classified as BI-RADS 4A is most likely to be a mass with lobulated or irregular shape with distinct margin. Adenosis classified as BI-RADS 4A often appears irregular and vertical orientation, which may be confused with breast cancer.

[Key words] Breast neoplasms; Triple-negative; Fibroadenoma; Adenosis; Ultrasonography

DOI:10.13929/j.1003-3289.201702044

比较三阴性乳腺癌与 BI-RADS 4A 类不典型纤维腺瘤及腺病超声表现

丁志颖, 黄敏*, 郭建锋
(南京医科大学附属苏州医院超声科, 江苏 苏州 215001)

[摘要] **目的** 观察三阴性乳腺癌(TNBC)与 BI-RADS 4A 类纤维腺瘤、腺病的超声表现。**方法** 回顾性分析经病理证实的 42 例 TNBC(TNBC 组)、34 例超声 BI-RADS 4A 类的纤维腺瘤(纤维腺瘤组)、36 例 BI-RADS 4A 类的腺病(腺病组)的超声表现,并进行统计学分析。**结果** TNBC 组与纤维腺瘤组的年龄、病灶大小、形状、内部回声、边缘、BI-RADS 分类差异有统计学意义(P 均 <0.0167);TNBC 组与腺病组的年龄、肿块大小、边缘、与周边导管关系、BI-RADS 分类差异有统计学意义(P 均 <0.0167);纤维腺瘤组与腺病组的形状差异有统计学意义($P<0.0167$);3 组的边界、声晕、后方回声、方位、钙化差异无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** TNBC 乳腺癌多见于 50 岁以上女性,病灶多 >2 cm,表现为极低回声,不规则形,边界清晰,质硬,BI-RADS 分类多 4B 及以上;超声 BI-RADS 4A 类的纤维腺瘤常呈分叶形或不规则形,边

[基金项目] 江苏省卫生厅项目(2014H201445)。

[第一作者] 丁志颖(1991—),女,江苏苏州人,在读硕士。研究方向:医学影像学超声方向。E-mail: 947960833@qq.com

[通信作者] 黄敏,南京医科大学附属苏州医院超声科,215001。E-mail: szhuangmin@163.com

[收稿日期] 2017-02-13 **[修回日期]** 2017-09-03

界清晰;超声 BI-RADS 4A 类的腺病常呈不规则形,垂直位生长时易与乳腺癌混淆。

[关键词] 乳腺肿瘤;三阴性;纤维腺瘤;腺病;超声检查

[中图分类号] R737.9; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)12-1830-05

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)阴性及人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)非过表达的乳腺癌亚型^[1](简称三阴性),占侵袭性乳腺癌的 15%,预后较差,对内分泌治疗或以 HER-2 为靶点的生物治疗无反应,仅少数患者对化疗敏感,是目前的研究热点。超声为乳腺癌筛查最常见的检查方法。研究^[2-4]发现, TNBC 病灶形态规则(如卵圆形)、边缘清晰的概率较非三阴性多见,与不典型的纤维腺瘤、腺病难以鉴别。本文通过回顾性分析 TNBC、超声乳腺影像报告和数据系统(breast imaging reporting and data system, BI-RADS)4A 类的纤维腺瘤及腺病的超声表现,以提高诊断准确率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 3 月—2016 年 8 月经手术病理证实的乳腺癌患者 470 例,其中 TNBC 42 例(TNBC 组:均接受灰阶超声、彩色多普勒及弹性成像检查),均为女性,年龄 29~67 岁,平均(54.1±8.8)岁。另收集同期经手术病理证实、超声 BI-RADS 4A 类的纤维腺瘤(纤维腺瘤组, $n=34$)、腺病(腺病组, $n=36$)患者共 70 例,均为女性,年龄分别 22~72 岁、30~69 岁,平均(45.6±10.8)岁、(48.1±7.9)岁。所有患者在超声检查前均未接受任何临床干预,如新辅助化疗、穿刺等。

1.2 仪器与方法 采用 GE Logiq E9、iU Elite 彩色超声诊断系统,探头频率 5~15 MHz。嘱患者仰卧,充分暴露双侧乳房及腋窝,采用直接探测法,于乳房各象限作扇形扫查,并重点扫查临床触及肿块处,最后扫查腋窝。通过二维超声观察病灶大小、形态、边界、内部回声(低回声:低于皮下脂肪回声;明显低回声:低于后方肌肉回声)、后方回声、肿块有无血供、有无腋窝淋巴结肿大;对 BI-RADS 4A 类及以上病灶进行弹性成像、综合应变力成像(罗葆明改良 5 分法)、剪切波弹性成像(VTQ 技术),分为质软、质中及质硬。

1.3 超声 BI-RADS 分类标准 BI-RADS 3 类指肿块具有椭圆形实性肿块、边缘光整,伴或不伴假包膜;4A 类指肿块具有 1 项或多项次要可疑特征;4B 类指肿块具有 3 项以上次要可疑特征;4C 类指肿块具有一项主

要可疑特征,伴或不伴次要可疑特征;5 类指肿块具有 2 项或多项主要恶性特征。主要可疑特征包括外形不规则、边缘毛刺状及微小钙化;次要可疑特征包括圆形、边缘微小分叶或成角、非平行位、导管扩张、囊实性复合回声和后方声影。由 2 名主治医师进行图像判断,若有不同意见,经商讨后达成一致。

1.4 弹性评估 应变力成像:采用罗葆明改良 5 分法,4~5 分为质硬(恶性),2~3 分为质中(良性),1 分为质软。VTQ 技术:良性病灶及恶性病灶内部的 VTQ 平均值^[2] 分别 2.68、4.49 m/s,周边分别为 2.81、5.00 m/s,恶性病灶大于平均值为质硬,良性病灶小于平均值为质中或质软。

1.5 免疫组化检查 对所有标本均行病理检查,记录组织学类型及组织学分级。对乳腺癌标本常规行免疫组化检测 ER、PR 和 HER-2。ER、PR 表达(+)计为阴性,++~+++计为阳性。HER-2 标准参照中国乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)。ER、PR 和 HER-2 表达均为阴性的乳腺癌为 TNBC;ER、PR 和 HER-2 中至少有 1 个受体表达阳性者为非 TNBC。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件。所有数据均为正态分布,方差齐,3 组年龄及病灶大小采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法;超声特征的总体比较采用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;两两比较采用 Bonferroni 法,以 $P<0.0167$ 为差异有统计学意义。

2 结果

TNBC 占同期所有新发乳腺癌发生率 8.94%(42/470)。TNBC 组、纤维腺瘤组、腺病组的肿块大小分别为(26.44±11.62)mm、(17.97±9.73)mm、(12.58±6.98)mm。3 组年龄和病灶大小差异均有统计学意义($F=14.51, 21.90, P$ 均 <0.001), TNBC 组年龄、病灶大小均明显大于纤维腺瘤组与腺病组,差异有统计学意义($P<0.001$),纤维腺瘤组、腺病组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。TNBC 组病理类型以非特殊类型浸润性导管癌为主(37/42, 88.10%);髓样癌 2 例(2/42, 4.76%);其他类型 3 例(3/42, 7.14%),其中肌上皮癌 1 例,腺样囊性癌 1 例,黏液癌 1 例。TNBC 组中 55.88%(19/34)组织学分级为 III 级;29.27%(12/41, 1 例腋窝淋巴结转移不详)腋窝淋

巴结转移阳性。

超声显示 TNBC 组与纤维腺瘤组肿块形状比较差异有统计学意义($P < 0.0167$),腺病组与纤维腺瘤组比较差异有统计学意义($P < 0.0167$),与 TNBC 组比较差异无统计学意义($P > 0.0167$)。TNBC 组与纤维腺瘤组内部回声比较差异有统计学意义($P < 0.0167$),腺病组与 TNBC 组、纤维腺瘤组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.0167)。3 组肿块边界比较差异无统计学意义($P = 0.37$)。TNBC 组与纤维腺瘤组、腺病组边缘比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.0167),而纤维腺瘤组与腺病组边缘比较差异无统计学意义($P > 0.0167$)。3 组声晕、后方回声比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。3 组均倾向水平位生长,仅腺病组 13.89%(5/36)垂直生长,3 组生长方位差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。腺病组周边导管改变与 TNBC 组比较差异有统计学意义($P < 0.0167$),TNBC 组与纤维腺瘤组、腺病组与纤维腺瘤组周边导管改变差异无统计学意义(P 均 > 0.0167)。3 组钙化灶、弹性比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。TNBC 组 BI-RADS 分类与纤维腺瘤组、腺病组比较差

异均有统计学意义(P 均 < 0.0167),纤维腺瘤组与腺病组 BI-RADS 分类差异无统计学意义($P > 0.0167$),见表 1 和图 1~3。

3 讨论

3.1 TNBC、纤维腺瘤、腺病的生物学及临床特征

TNBC 占侵袭性乳腺癌的 15%,预后差,对内分泌治疗或以 HER-2 为靶点的生物治疗无反应,仅少数对化疗敏感。纤维腺瘤是起源于乳腺实质终末导管小叶单位上皮和间质结缔组织最常见的乳腺良性肿块,可触及结节状或分叶状肿块,边缘清楚,中等硬,可推动。腺病是由于乳腺终末小叶腺泡增多、终末导管上皮增生,继而小叶结构消失、纤维组织增生,后期小叶导管、腺泡受压变形、萎缩,演变为硬化型腺病。本组 TNBC 发生率为 8.94%(42/470),低于国外的 15%^[5]和国内的 19.46%^[6]。本研究 TNBC 组发病年龄平均(54.1 ± 8.8)岁,大于纤维腺瘤组[(45.6 ± 10.8)岁]、腺病组[(48.1 ± 7.9)岁; $P < 0.001$]。TNBC 组、纤维腺瘤组、腺病组的肿块大小分别为(26.44 ± 11.62)mm、(17.97 ± 9.73)mm、(12.58 ± 6.98)mm,与既往研究^[2,7-9]的发病年龄、肿块大小结

表 1 3 组超声征象对比[例(%)]

组别	肿块形状		内部回声			边界		边缘		声晕		
	类圆形、微分叶形	不规则形	低回声(但稍高于肌肉)	明显低回声(低于肌肉)	混杂回声	清晰	模糊	光整	成角或毛刺	无	低回声晕	高回声晕
TNBC 组 ($n=42$)	5 (11.90)	37 (88.10)	13 (30.95)	21 (50.00)	8 (19.05)	25 (59.52)	17 (40.48)	5 (11.90)	37 (88.10)	37 (88.10)	0 (0)	5 (11.90)
纤维腺瘤组 ($n=34$)	21 (61.76)	13 (38.24)	21 (61.80)	5 (14.71)	8 (23.50)	26 (76.47)	8 (23.53)	18 (52.94)	16 (47.06)	28 (82.36)	2 (5.88)	4 (11.76)
腺病组 ($n=36$)	10 (27.80)	26 (72.20)	12 (33.30)	12 (33.33)	12 (33.33)	25 (69.44)	11 (30.56)	19 (52.78)	17 (47.22)	31 (86.10)	4 (11.10)	1 (2.80)
χ^2 值	19.34		13.41			1.96		15.53		5.96		
P 值	<0.01		<0.01			0.37		<0.001		0.20		
组别	后方回声		生长方位		周边导管改变		钙化灶		弹性		BI-RADS 分类	
	增强或无改变	衰减	水平	垂直	无	有	无	微钙化	粗大钙化	质软或质中	质硬	3 或 4A 4B 及以上
TNBC 组 ($n=42$)	38 (90.48)	4 (9.52)	42 (100)	0 (0)	39 (92.86)	3 (7.14)	29 (69.05)	13 (30.95)	0 (0)	11 (26.19)	31 (73.81)	11 (26.19) 31 (73.81)
纤维腺瘤组 ($n=34$)	33 (97.10)	1 (2.90)	33 (97.10)	1 (2.90)	30 (88.24)	4 (11.76)	21 (61.76)	7 (20.59)	6 (17.65)	10 (29.41)	24 (70.59)	33 (97.06) 1 (2.94)
腺病组 ($n=36$)	34 (94.40)	2 (5.60)	31 (86.11)	5 (13.89)	24 (66.67)	12 (33.33)	26 (72.22)	9 (25.00)	1 (2.78)	7 (19.44)	29 (80.56)	29 (80.56) 7 (19.44)
χ^2 值	1.17		6.82		10.03		8.19		1.03		41.57	
P 值	0.60		>0.05		0.007		>0.05		0.60		<0.001	

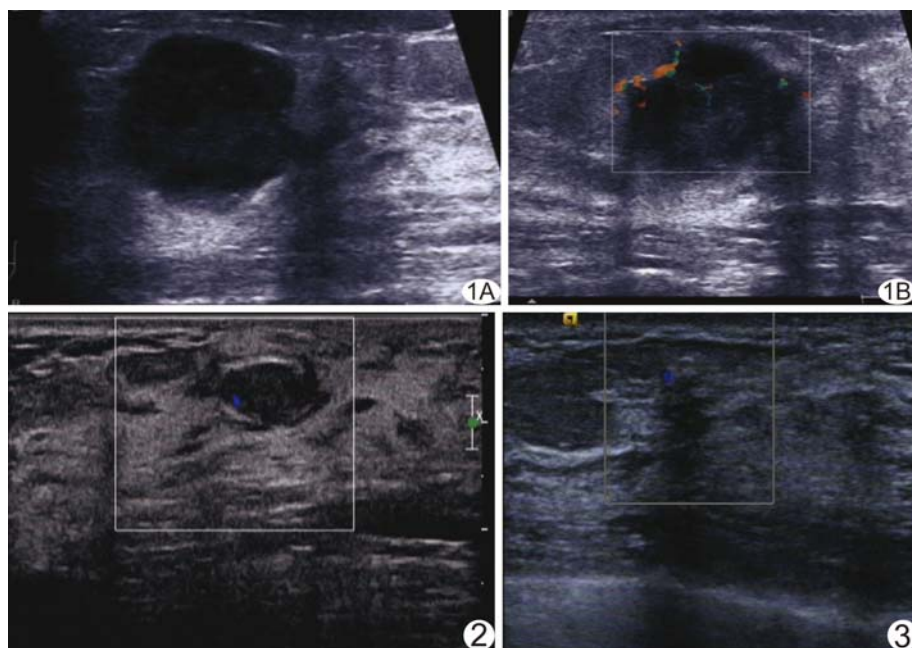


图1 患者女,57岁,三阴性乳腺癌 A. 超声示肿块不规则,呈不均匀低回声,内见部分无回声区,边缘见毛刺,边界清晰; B. CDFI可见条状血流伸入 图2 患者女,45岁,纤维腺瘤 CD-FI示肿块不规则,低回声,边界清晰,边缘不光整,可见点条状血流信号 图3 患者女,52岁,腺病 CDFI示肿块不规则,低回声,边界不清晰,边缘不光整,可见点条状血流信号

果相符。提示对于50岁以上女性、直径 >2 cm的肿块要注意,防止TNBC漏诊。

TNBC病理类型以非特殊类型浸润性导管癌为主,肿瘤组织学分级高,浸润性导管癌Ⅲ级患者多见,与既往报道^[3,10]相符。本组TNBC腋窝淋巴结转移阳性率为29.27%,与既往报道^[3]不一致,可能与样本量偏少有关。杨洁等^[11]认为TNBC组腋窝淋巴结转移率低于非TNBC组(34% vs 57%),差异有统计学意义,推测可能与TNBC易发生血运转移而非淋巴转移有关。辛灵等^[12]认为腋窝淋巴结转移与月经状态、肿瘤T分期明显相关,而与年龄、组织学分级、分子分型无相关性;提示目前所用的分子分型尚无法预测乳腺癌区域淋巴结的侵袭状态。

3.2 超声特征鉴别 研究^[13]认为,TNBC恶性表现不典型,多为低回声、后方回声多增强或无改变,边界清晰、毛刺征少见、缺乏微钙化等^[14]。本研究中3组均多为低回声,明显低回声TNBC占50.00%,而纤维腺瘤、腺病分别占14.71%、33.33%($P<0.0167$),提示明显低回声是TNBC的征象之一。本研究TNBC组后方回声多增强或无改变(90.48%)、边界清晰(59.52%)、微钙化少见(30.95%; $P>0.05$),提示TNBC恶性征象不明显,与既往报道^[3-4,15]相符。

研究^[3,16-17]认为TNBC形态规则的发生率较非TNBC多,而本研究中TNBC多为不规则形(88.10%),余为类圆形或微分叶形(11.90%)。本组TNBC边缘多成角或有毛刺(88.10%),与陈晓玲等^[18-19]的观点一致,后者认为TNBC常呈不规则形(87%),与激素受体阳性型、HER-2过表达型乳腺癌相同,仅是卵圆形的发现率较非TNBC更常见(16%)。本研究腺病组与TNBC组肿块形状差异无统计学意义($P>0.0167$),提示单从形状较难区分两者;纤维腺瘤38.24%呈不规则形,47.06%成角或有周边毛刺,边缘的判别有时与切面角度有关,毛刺征在伴腺病时也可出现;需综合其他征象进行鉴别。本研究3组在边缘是否光整

差异有统计学意义($P<0.0167$),提示边缘光整对良性病灶的判断较重要。

本组发现纤维腺瘤、腺病也存在微钙化(20.59%、25.00%)。良性肿块中微钙化多呈形态规则、密度一致的强回声,散在或弥漫分布;另外,部分超声表现钙化灶的强回声为斑点伪像,提示超声对微钙化的检出不敏感,需结合钼靶。乳腺癌超声表现为强回声晕,其病理基础是癌细胞向周围组织浸润,出现癌细胞、脂肪细胞和纤维组织混杂,或癌周围结缔组织的反应性增生,呈不规则的界面^[18]。低回声晕可能与肿瘤周围组织反应性炎性水肿有关;本研究TNBC多无高回声晕或低回声晕,与刘畅等^[13,18]观点一致,推测TNBC可能生长较快,尚未引起周边组织浸润。TNBC和纤维腺瘤生长方位均为水平位,13.89%腺病为垂直位,是腺病与恶性病灶难以鉴别的征象之一;腺病中33.33%病灶周边可见导管改变,明显高于TNBC、纤维腺瘤(P 均 >0.0167),认为周边出现扩张导管是提示腺病的可靠征象之一。

本研究中TNBC组弹性硬度者占73.81%,与Boissier-Lacroix等^[19]观点一致,即TNBC多偏质硬;而纤维腺瘤组、腺病组也多质硬(70.59%、80.56%),与TNBC组比较差异无统计学意义。张维维等^[20]认为小叶增生型腺病弹性值小于纤维腺病型、

硬化性腺病(P 均 ≤ 0.05)。研究认为纤维腺瘤可能是腺病进一步增生变性形成,且不同时期的腺病病理组织变化引起的弹性不同,因此弹性对乳腺病变良恶性的鉴别仍有待探究。

本研究 TNBC 组的 BI-RADS 多为 4B 类及以上(73.81%),明显高于纤维腺瘤组(2.94%)、腺病组(19.44%, $P\leq 0.0167$),提示综合评估超声图像可提高 TNBC 的检出率。

本研究的不足:未进行荧光原位杂交检测 HER-2(++) ,而导致样本量偏少;未与非 TNBC 进行对照分析,将在今后进一步完善。

综上所述,TNBC 乳腺癌多见于 50 岁以上女性,病灶多大于 2 cm,表现为极低回声、不规则形、可伴成角或毛刺征,而边界清晰,后方回声不衰减,偏硬,BI-RADS 多为 4B 类及以上;超声 BI-RADS 4A 类的纤维腺瘤常呈分叶形或不规则形,边界清晰,边缘不光整(可能与合并腺病有关),易被误诊为乳腺癌;超声 BI-RADS 4A 类的腺病常为不规则形,部分边缘光整,垂直位生长时易与乳腺癌混淆,可综合病灶大小、内部回声、边缘、周边是否见扩张导管、弹性等评价。以上 3 种病灶超声表现存在重叠性,通过综合评估超声图像,可减少漏诊 TNBC,降低良性病灶误诊率。

[参考文献]

- [1] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, 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.
- [2] 郑雪,张国全,周文红,等.三阴性乳腺癌的彩色多普勒超声表现. *中国超声医学杂志*, 2012, 28(12):1075-1077.
- [3] 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. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22(10):725-729.
- [4] Kim MY, Choi N. Mammographic and ultrasonographic features of triple-negative breast cancer: A comparison with other breast cancer subtypes. *J Acta Radiologica*, 2013, 54(8):889-894.
- [5] Tozaki M, Isobe S, Yamaguchi M, et al. Ultrasonographic elastography of the breast using acoustic radiation force impulse technology: Preliminary study. *Jpn J Radiol*, 2011, 29(6):452-456.
- [6] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *J N Engl J Med*, 2010, 363(20):1938-1948.
- [7] 赵晓辉,郝春芳,王忱,等.三阴性乳腺癌的临床病理学特征及预后分析. *中华乳腺病杂志*, 2009, 3(6):590-599.
- [8] 游珊珊,姜玉新,刘赫,等.乳腺叶状肿瘤的超声诊断. *协和医学杂志*, 2010, 1(1):66-71.
- [9] 徐乐,何琳,邹海蓉,等.表现为肿块 of 乳腺癌病的超声声像图特征分析. *第三军医大学学报*, 2016, 38(22):2466-2469.
- [10] 杨德宏,刘红,赵晶.三阴型乳腺癌临床病理特征及预后分析. *中国肿瘤临床*, 2008, 35(9):501-504.
- [11] 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. *中国临床医学影像杂志*, 2014, 25(2):127-129.
- [12] 辛灵,陈路增,张虹,等.乳腺癌腋窝淋巴结转移的超声诊断价值及临床病理相关性分析. *中华外科杂志*, 2014, 52(12):924-928.
- [13] 刘畅,王学梅,李银燕,等.三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的超声特征探讨. *中国医学影像技术*, 2012, 28(9):1677-1681.
- [14] 柯丽明,何以救,林礼务,等.三阴性乳腺癌的超声诊断价值. *中国超声医学杂志*, 2012, 28(10):903-906.
- [15] An YY, Kim SH, Kang BJ, et al. Breast cancer in very young women(<30 years): Correlation of imaging features with clinicopathological features and immunohistochemical subtypes. *Eur J Radiol*, 2015, 84(10):1894-1902.
- [16] Ko ES, Lee BH, Kim HA, et al. Triple-negative breast cancer: Correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol*, 2010, 20(5):1111-1117.
- [17] Krizmanich-Conniff KM, Paramagul C, Patterson SK, et al. Triple-receptor-negative breast cancer: Imaging and clinical characteristics. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(2):458-464.
- [18] 冷晓玲,马富成.乳腺癌肿瘤微环境的超声研究进展. *中国临床医学影像杂志*, 2015, 26(11):823-826.
- [19] Boissierie-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 The Oncologist*, 2013, 18(7):802-811.
- [20] 张维维,韩秀梅,张震.以乳腺腺病的病理学为基础的超声弹性图像特点分析. *生物医学工程与临床*, 2015(6):569-573.