

### 3. 0T MRI in predicting triple negative breast cancer

JIANG Sen<sup>1</sup>, HONG Youjia<sup>2</sup>, XIAO Ying<sup>1</sup>, ZHANG Fan<sup>3</sup>, LI Yangkang<sup>1\*</sup>

(1. Department of Radiology, 2. Department of Ultrasound, 3. Oncology  
Research Laboratory, Cancer Hospital of Shantou University  
Medical College, Shantou 515041, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the related factors in 3.0T MR imaging features for predicting triple negative breast cancer (TNBC). **Methods** Totally 191 patients with breast cancer confirmed by histopathology were enrolled, among them 25 were TNBC (TNBC group), while the other 166 were non-TNBC (non-TNBC group). All patients underwent 3.0T MR examination. Patient age, tumor size, shape, margin, enhancement pattern, signal intensity on T2WI, time-intensity curve (TIC), ADC value, and peritumoral vessel between the two groups were compared. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to predict the related factors. **Results** Compared with non-TNBC group, smooth margin ( $P=0.023$ ), round mass ( $P=0.001$ ), rim enhancement ( $P<0.001$ ), high signal intensity on T2WI ( $P=0.003$ ), higher ADC value ( $P=0.022$ ) and increased peritumoral vessel ( $P=0.046$ ) were significantly associated with TNBC. Further multivariate Logistic regression analysis identified four independent risk factors of TNBC (all  $P<0.05$ ), including enhancement pattern, signal intensity on T2WI, ADC value and increased peritumoral vessel. The area under ROC curve of combination of the 4 factors was 0.840. **Conclusion** Rim enhancement of mass, high signal intensity on T2WI, higher ADC value, and increased peritumoral vessels are independent risk factors in predicting TNBC.

**[Key words]** Breast neoplasms; Triple negative breast cancer; Magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201704140

### 3. 0T MRI 预测三阴性乳腺癌

江 森<sup>1</sup>, 洪又佳<sup>2</sup>, 肖 莹<sup>1</sup>, 张 凡<sup>3</sup>, 李仰康<sup>1\*</sup>

(1. 汕头大学医学院附属肿瘤医院放射科, 2. 超声科, 3. 肿瘤研究实验室, 广东 汕头 515041)

**[摘要]** **目的** 探讨 3.0T MR 影像特征中能够预测三阴性乳腺癌(TNBC)的危险因素。**方法** 收集接受 3.0T MR 检查并经病理证实的乳腺癌病例 191 例, 其中三阴性乳腺癌 25 例(TNBC 组), 非三阴性乳腺癌 166 例(非 TNBC 组), 比较 2 组年龄、病灶形态、肿块数目、大小、形状、边缘、强化特征、T2WI 信号、时间-信号强度曲线(TIC)、ADC 值、瘤周血管的差异, 并采用单因素及多因素分析法进行统计学分析。**结果** 与非 TNBC 组比较, TNBC 组病灶多表现为边缘光滑( $P=0.023$ )、圆形( $P=0.001$ )肿块, 增强扫描多呈环形强化( $P<0.001$ ), 病灶 T2WI 多呈高信号( $P=0.003$ ), ADC 值相对较高( $P=0.022$ ), 瘤周血管增多( $P=0.046$ )。其中肿块强化特征、T2WI 信号、ADC 值及瘤周血管纳入 Logistic 回归模型, 为预测 TNBC 的独立危险因素( $P$ 均 $<0.05$ ), 4 个因素联合预测 TNBC 的 ROC 曲线下面积为 0.840。**结论** 肿块环形强化、T2WI 高信号、ADC 值相对较高、瘤周血管增多是预测 TNBC 的独立危险因素。

**[关键词]** 乳腺肿瘤; 三阴性乳腺癌; 磁共振成像

**[中图分类号]** R737.9; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)11-1656-05

**[第一作者]** 江森(1982—), 男, 广东汕头人, 硕士, 主治医师。研究方向: 肿瘤影像诊断。E-mail: jansn32888@yeah.net

**[通信作者]** 李仰康, 汕头大学医学院附属肿瘤医院放射科, 515041。E-mail: liyangkang@yahoo.com

**[收稿日期]** 2017-04-27 **[修回日期]** 2017-07-27

乳腺癌是一类具有高度异质性的肿瘤,不同分子亚型其疗效及预后差别很大<sup>[1]</sup>。目前临床主要参照 St. Gallen 共识<sup>[2]</sup>,运用免疫组织化学方法检测雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子(human epidermal growth factor 2, HER-2),根据结果将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型及三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)。TNBC 是指 ER 阴性、PR 阴性、HER-2 低表达的一类乳腺癌分子亚型。对比其他类型, TNBC 侵袭性强,生长速度快,对内分泌治疗及靶向治疗效果差,易复发和转移,预后差。因此,早期辨别 TNBC 的高危病例,对临床选择最佳治疗方案有重要意义<sup>[3]</sup>。MRI 作为一种无创影像学检查方法,不仅已广泛用于乳腺良恶性疾病的鉴别诊断,而且在乳腺癌术前评估、分型判断、疗效预测等方面的应用也逐渐增多<sup>[4]</sup>。近年来,应用 MRI 诊断 TNBC 的研究越来越多,然而既往研究多数仅限于形态学的研究,未完全发挥 MRI 的优势<sup>[5-6]</sup>。3.0T MR 不仅可良好显示乳腺癌的形态,而且可无创评估肿瘤功能及瘤周血管情况,因此在预测 TNBC 方面具有很大潜力<sup>[7]</sup>。本研究采用 3.0T MR 对 TNBC 形态、功能及瘤周血管进行观察,旨在发现 MRI 影像征象中能够预测 TNBC 的危险因素,为早期发现 TNBC 高危患者、制定临床治疗方案提供影像学依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 3 月—2016 年 12 月在我院接受 MR 检查并确诊为乳腺癌的患者 191 例,均为女性,年龄 28~77 岁,平均(50.2±10.3)岁。纳入标准:①通过手术或穿刺获得病理学结果;②经免疫组化获得 ER、PR、HER-2 表达结果,能够区分不同的乳腺癌分子亚型;③MR 检查前均未接受化疗或内分泌治疗。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery MR750 3.0T MR 仪,8 通道乳腺专用相控阵表面线圈。患者取俯卧位,双乳自然下垂。扫描范围为双侧乳腺及腋窝区。扫描序列:快速自旋回波 T1WI 轴位、快速自旋回波 T2WI 脂肪抑制轴位、单次激发自旋回波 DWI( $b=0$ 、 $1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$ )。动态增强扫描(dynamic contrast enhancement, DCE)采用三维乳腺评估容积成像进行双乳多期轴位动态扫描,先扫蒙片,再采集 6 期图像,最后行矢状位扫描。各序列扫描参数见表 1。MR 增强扫描对比剂采用钆喷酸葡胺,剂量为  $0.1\ \text{mmol}/\text{kg}$  体质量,速率  $3\ \text{ml}/\text{s}$ 。

1.3 MR 图像分析 采用 AW 4.6 工作站进行图像后处理与血管重建。由 2 名资深影像诊断医师在不知病理结果的前提下,根据乳腺影像报告和数据库对 MR 图像进行分析,如 2 名医师意见不一致,则请第 3 名更高年资医师审核确定。首先分析病变形态为肿块或非肿块,若为肿块,则记录肿块数目、大小、形状、边缘、T2WI 信号、强化特征等;若为多发病灶,则选择最大病灶作为研究对象。在病变早期强化最明显的时相,观察病灶的整体形态及强化特点,根据分时间-信号强度曲线(time-intensity curve, TIC)分为 3 个强化类型,即流入型(I 型)、平台型(II 型)、流出型(III 型)。取  $b=1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$  的 DWI 图像,避开坏死、囊变、出血区及正常腺体组织,选取 3 个包含 4~9 像素的 ROI,获得 3 个 ADC 值,取最低值。瘤周血管分析:选择 DCE 强化最明显期相减去蒙片,减影后的图像进行 3D MIP 重建,通过多方位旋转图像观察瘤周血管;根据 Sardanelli 等<sup>[8]</sup>提出的标准,血管长度 $\geq 3\ \text{cm}$ 且直径 $\geq 2\ \text{mm}$ ,或长度 $< 3\ \text{cm}$ 但直径 $\geq 3\ \text{mm}$ 为有意义的血管,患侧乳腺与健侧比较血管计数差值 $\geq 2$ 或有 2 支以上血管进入肿瘤,判断为瘤周血管增多。

1.4 免疫组化分析 所有病例均经手术或穿刺活检获得病理结果,并通过免疫组化染色,记录分子标记物 ER、PR、HER-2 状态。判断标准如下:ER、PR 指标以 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞着色为阳性;反之则为阴性;根据 HER-2 检查临床实践指南<sup>[9]</sup>,HER-2 染色(-)或(+)为 HER-2 低表达,(+++ )为 HER-2 过表达,(++)的病例则加做荧光原位杂交进行验证,结果为阳性则判定为 HER-2 过表达,结果为阴性则判定为 HER-2 低表达。ER、PR 阴性且 HER-2 低表达者定义为 TNBC,其他则为非 TNBC。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。对计量资料(年龄、病灶大小、ADC 值)首先检验样本的正态性及方差齐性,若符合正态分布时,以  $\bar{x}\pm s$  表示,差异的比较采用两独立样本  $t$  检验;不符合正态分布时,采用中位数(上下四分位数)表示,差异的比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验;对分类变量采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。对差异有统计学意义的参数进行 Logistic 回归分析,获得独立影响因素;绘制 ROC 曲线,并计算曲线下面积(area under curve, AUC),评价各指标的预测效能。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 MRI 特征及单因素分析结果 191 例乳腺癌患者中, TNBC 患者 25 例(TNBC 组)、非 TNBC 患者

166 例(非 TNBC 组)。2 组 MR 特征见表 2。

2 组间肿块形状、肿块边缘、肿块强化特点、T2WI 信号、ADC 值、瘤周血管的差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。TNBC 为肿块时,多表现为圆形、边缘光滑及环形强化;TNBC 在 T2WI 上较非 TNBC 更倾向于表现为高信号;TNBC 的 ADC 值高于非 TNBC(图 1);TNBC 瘤周血供更丰富(图 2)。而在年龄、病灶形态、肿块数目、肿块大小、TIC 类型方面,2 组差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。

2.2 多因素分析 对单因素分析有统计学差异的各参数采用 Logistic 回归分析,结果显示肿块强化特征、

T2WI 信号、ADC 值、瘤周血管为预测 TNBC 的独立危险因素( $P$  均  $< 0.05$ )。其 OR 值和 95% 可信区间见表 3。病灶若为环形强化、T2WI 呈高信号、较高 ADC 值、瘤周血管增多,则发生 TNBC 的风险性分别是非 TNBC 的 7.1、15.6、1.6、3.3 倍。

2.3 ROC 曲线分析 根据多因素分析结果,绘制肿块强化特点、T2WI、ADC 值、瘤周血管及多因素分析的 ROC 曲线,见表 4、图 3。强化特征、ADC 值及瘤周血管单独预测 TNBC 效能较好,而 T2WI 信号单独预测效能较差。4 个因素联合诊断 TNBC 的 AUC 最高,为 0.840。

表 1 乳腺 MRI 扫描序列及参数

序列	TR(ms)	TE(ms)	FOV(mm×mm)	矩阵	层厚(mm)	层距(mm)
T1WI	420	7~41.8	400×400	320×256	5	1
T2WI	5 540	85	320×320	320×256	5	1
DWI	5 500	8.6~355	320×320	128×128	5	1
DCE(轴位)	3.9	1.1	360×360	320×320	1.4	0
DCE(矢状位)	4.9	1.2	240×240	256×224	1.8	0

表 2 各组乳腺癌 MRI 及病理特征

组别	年龄(岁)	形态(例)		肿块数目(例)		肿块大小(mm)	肿块形状(例)			肿块边缘(例)		
		肿块	非肿块	单发	多发		圆形	不规则	分叶	光滑	不规则	毛刺
TNBC 组( $n=25$ )	49.8±10.5	22	3	17	5	24.23±9.33	6	10	6	5	8	9
非 TNBC 组( $n=166$ )	50.0±10.1	127	39	98	29	23.80±11.44	10	33	84	7	55	65
$t/\chi^2$ 值	0.051	1.673		—		0.164	13.725			7.513		
P 值	0.959	0.196		1		0.870	0.001			0.023		

组别	肿块强化特征(例)			T2WI 信号(例)			TIC 类型(例)			ADC 值 ( $10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )	瘤周血管(例)	
	均匀	不均匀	环形	等低	稍高	高	I 型	II 型	III 型		增多	无增多
TNBC 组( $n=25$ )	1	13	8	6	13	6	0	6	19	0.870	18	7
非 TNBC 组( $n=166$ )	9	111	7	44	114	8	4	70	92	0.820	84	82
$t/\chi^2$ 值	—			11.866			—			2.347	3.998	
P 值	$< 0.001$			0.003			0.172			0.022	0.046	

注:—:采用 Fisher 确切概率法

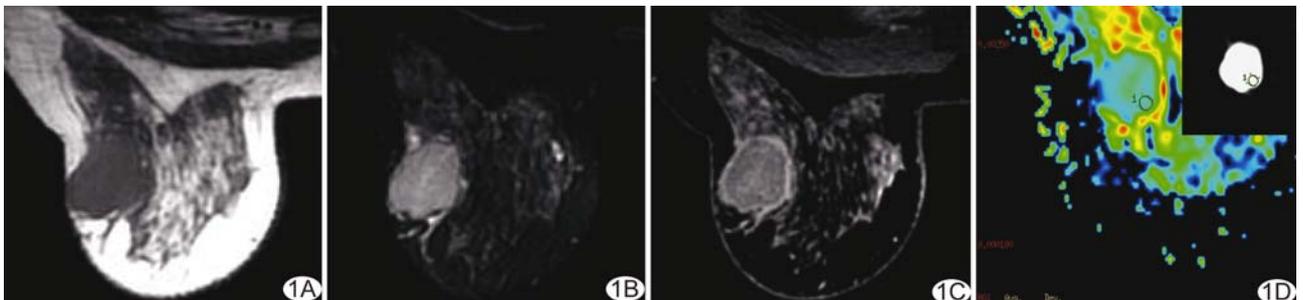


图 1 患者女,47 岁,左侧 TNBC MRI 表现为圆形肿块,边缘光滑,T1WI 呈低信号(A),T2WI 呈高信号(B),增强扫描呈环形强化(C),肿块 ROI 的 ADC 值为  $0.836 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (D)

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

参数	OR 值	P 值	95%可信区间	
			下限	上限
环形强化	7.1	0.004	1.9	26.6
T2WI 高信号	15.6	0.001	3.2	76.6
较高 ADC 值	1.6	0.008	1.1	2.3
瘤周血管增多	3.3	0.044	1.0	10.3

表 4 ROC 曲线分析

参数	AUC	P 值	95%可信区间	
			下限	上限
强化特征	0.654	0.021	0.513	0.795
T2WI 信号	0.613	0.092	0.471	0.754
ADC 值	0.688	0.005	0.580	0.795
瘤周血管	0.635	0.043	0.514	0.757
多因素分析	0.840	<0.001	0.745	0.934

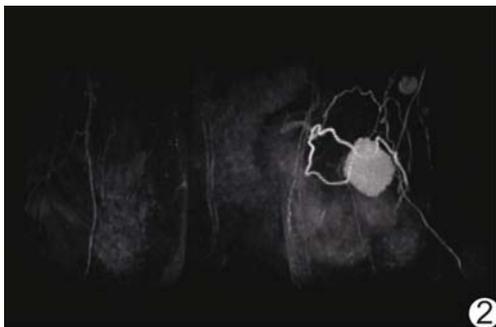


图 2 患者女,46 岁,左侧 TNBC, MRI 3D MIP 重建显示瘤周血管增多

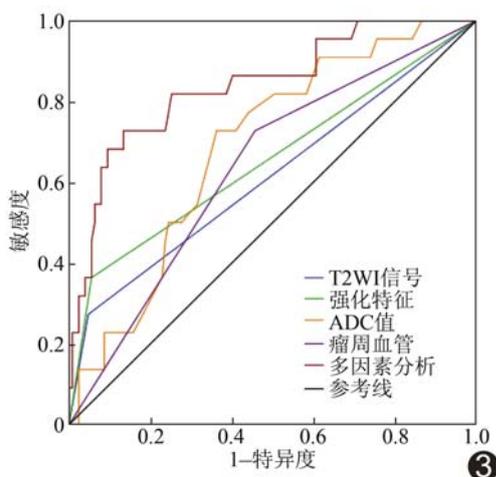


图 3 TNBC 强化特征、T2WI 信号、ADC 值、瘤周血管及多因素分析的 ROC 曲线,4 个因素联合分析时效能最高, AUC 最大

### 3 讨论

TNBC 约占乳腺癌的 10%~17%,本研究 TNBC 组占 13.09%(25/191),TNBC 组与非 TNBC 组年龄差异无统计学意义。有学者<sup>[5,10]</sup>提出,肿瘤内部 T2WI 呈高信号是增加诊断 TNBC 准确率的一个特征。本研究中,TNBC 组 T2WI 更多地表现为高信号。其可能由于 TNBC 生长快,易发生坏死、纤维化伴淋巴细胞浸润导致 T2WI 信号增高<sup>[11]</sup>。此外,TNBC 更多地表现为边缘光滑的圆形肿块,且增强扫描多呈环形强化,与既往研究<sup>[10-11]</sup>结果相似,表明圆形、边缘光滑的乳腺病变不能轻易地作为诊断良性的征象,应结合其他征象排除恶性的可能。对于环形强化,Uematsu 等<sup>[11]</sup>报道,56 个 TNBC 中有 80%肿块表现为环形强化,边缘光滑的肿块更易表现为环形强化,而非 TNBC 多表现为不均匀强化。因此环形强化可作为判断 TNBC 的重要特征之一。部分学者<sup>[12]</sup>认为这可能与病灶中心较容易形成瘢痕、病灶内部与边缘的纤维化程度不同,或与炎症细胞浸润等因素有关。

一般细胞增殖越旺盛,组织细胞密度越大,ADC 值越低<sup>[13]</sup>。然而对 TNBC,肿瘤内部易坏死,坏死区域细胞密度减低,水分子更易扩散,因此 ADC 值相对增高(比非 TNBC 病灶高,但仍低于正常腺体组织)。Youk 等<sup>[11]</sup>研究也表明,TNBC 组平均 ADC 值高于 HER-2 过表达组,而肿瘤 T2WI 呈高信号与 ADC 值显著相关。这也间接证明了 TNBC 组 T2WI 呈高信号倾向。本研究 TNBC 组 ADC 值中位数  $0.870 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,高于非 TNBC 组,与研究<sup>[11]</sup>报道一致。

乳腺癌血供丰富,其生长及发展均依赖于肿瘤血管的生成及供血。利用乳腺 MRI 动态增强 3D 血管减影技术,能无创、清晰地显示乳腺内部血管分布情况。国内外研究<sup>[14-15]</sup>均表明,乳腺癌一侧血管数量较对侧明显增多,但尚鲜见应用 MRI 分析 TNBC 瘤周血管方面的报道。本研究通过与非 TNBC 组比较,发现 TNBC 组瘤周血管明显增多,表明 TNBC 瘤周血管分布更密集,血供更丰富,符合其生长快、侵袭性强、恶性度高的特点。

本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现,单因素分析中有意义的变量“肿块形状”、“肿块边缘”并未进入回归模型,表明二者预测 TNBC 可能受其他参数影响,预测 TNBC 的价值不大。而病灶 T2WI 信号、肿块强化特征、ADC 值、瘤周血管则可作为预测 TNBC 的独立危险因素。ROC 表明 4 个因素联合分析预测效能最高,如果病灶 T2WI 呈高信号,肿块呈环形强

化、ADC 值相对较高,瘤周血管增多,则应视为 TNBC 的高危病例。

本研究不足之处在于, TNBC 本身占乳腺癌比例较小,造成 TNBC 组样本量相对较小,因此有待于今后对更多的病例进一步验证。

### [参考文献]

- [1] Dai X, Xiang L, Li T, et al. Cancer hallmarks, biomarkers and breast cancer molecular subtypes. *J Cancer*, 2016, 7 (10): 1281-1294.
- [2] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*, 2015, 26(8):1533-1546.
- [3] Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, et al. Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36(3):206-215.
- [4] Fan M, Li H, Wang S, et al. Radiomic analysis reveals DCE-MRI features for prediction of molecular subtypes of breast cancer. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0171683.
- [5] Sung JS, Jochelson MS, Brennan S, et al. MR imaging features of triple-negative breast cancers. *Breast J*, 2013, 19(6):643-649.
- [6] Osman NM, Chalabi N, Raboh NMA. Triple negative breast cancer: MRI features in comparison to other breast cancer subtypes with correlation to prognostic pathologic factors. *The Egyptian Journal of Radiology & Nuclear Medicine*, 2014, 45(4):1309-1316.
- [7] 李艳玲, 李晓婷, 曹崑, 等. 三阴性乳腺癌的 MRI 特征. *中国医学影像技术*, 2015, 31(2):244-247.
- [8] Sardanelli F, Iozzelli A, Fausto A, et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging breast vascular maps: Association between invasive cancer and ipsilateral increased vascularity. *Radiology*, 2005, 235(3):791-797.
- [9] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1):118-145.
- [10] Youk JH, Son EJ, Chung J, et al. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: Comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol*, 2012, 22(8):1724-1734.
- [11] Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: Correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology*, 2009, 250(3):638-647.
- [12] Jinguiji M, Kajiya Y, Kamimura K, et al. Rim enhancement of breast cancers on contrast-enhanced MR imaging: Relationship with prognostic factors. *Breast Cancer*, 2006, 13(1):64-73.
- [13] Tang MY, Zhang XM, Chen TW, et al. Various diffusion magnetic resonance imaging techniques for pancreatic cancer. *World J Radiol*, 2015, 7(12):424-437.
- [14] Dietzel M, Baltzer PA, Vag T, et al. The adjacent vessel sign on breast MRI: New data and a subgroup analysis for 1,084 histologically verified cases. *Korean J Radiol*, 2010, 11(2):178-186.
- [15] 周海鹰, 陈天武, 张小明. 乳腺血供不对称性增加及邻近血管征鉴别诊断乳腺良恶性病变. *中国医学影像技术*, 2016, 6(32): 900-904.

## 关键词

关键词又称主题词,是位于摘要之后,在论文中起关键作用的、最能说明问题的、代表论文特征的名词或词组。它通常来自于题目,也可以从论文中挑选。一般每篇论文要求 2~5 个关键词。每个关键词都可以作为检索论文的信息,若选择不当,会影响他人的检索效果。医学上现在主要使用美国《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(Medical Subject Headings, MeSH)最新版作为规范,亦可参考中国医学科学院情报研究所翻译地英汉对照《医学主题词注释字顺表》。非主题词表的关键词为自由词,只有必要时,才可排列于最后。有些新词也可选用几个直接相关的主题词进行搭配。