

❖ 胸部影像学

Mammographic imaging features of triple-negative breast cancer with positive and negative expression of androgen receptor

ZHANG Huimei¹, XU HuaJun^{2*}, MAO Xinfeng¹, ZHU Yan³

(1. Department of Radiology, 2. Department of Ultrasound, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, China; 3. Department of Radiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mammographic features of triple-negative breast cancer (TNBC) with positive and negative expression of androgen receptor (AR) expression. **Methods** The mammography and clinical data of 112 TNBC patients were analyzed retrospectively. The tumor differentiation and imaging features were compared between AR-positive and AR-negative TNBC. **Results** Tumor differentiation in AR-negative TNBC was poorer than in AR-positive TNBC ($\chi^2=6.206$, $P=0.045$). The mammographic features of AR-positive TNBC included mass (17/30, 56.67%), calcifications (12/30, 40.00%) and architectural distortion (1/30, 3.33%), while in AR-negative TNBC included mass (66/82, 80.49%), calcifications (8/82, 9.76%) and density asymmetry (8/82, 9.76%), the presences of lesion types were statistically different between AR-negative and AR-positive TNBC ($\chi^2=18.593$, $P<0.001$). AR-negative TNBC were more likely to present as masses with round, oval or irregular shape, while AR-positive TNBC were more likely to present as masses with of irregular shape, the presences of mass shape were statistically different between AR-negative and AR-positive TNBC ($\chi^2=11.615$, $P=0.003$). The mammographic findings in morphology calcification showed that both AR-negative and AR-positive TNBC were more likely to be fine pleomorphic ($\chi^2=0.108$, $P=0.743$). **Conclusion** AR-negative TNBC tend to have poor differentiation, while the features of mammography are atypical. Mammographic calcifications and irregular shapes maybe the key points of differential diagnose of AR-negative and AR-positive TNBC.

[Key words] Triple negative breast cancer; Androgen receptor; Mammography; Immunohistochemistry

DOI:10.13929/j.1003-3289.201801187

雄激素受体表达阳性与阴性的三阴乳腺癌的钼靶 X 线特征

张惠美¹, 徐华军^{2*}, 毛新峰¹, 朱彦³

(1. 湖州市中心医院放射科, 2. 超声科, 浙江 湖州 313000;
3. 江苏大学附属医院放射科, 江苏 镇江 212001)

[摘要] **目的** 探讨雄激素受体(AR)表达阳性与阴性的三阴乳腺癌(TNBC)的钼靶 X 线表现特征。**方法** 回顾性分析 112 例 TNBC 患者的临床和钼靶 X 线资料, 比较 AR 阳性与 AR 阴性 TNBC 肿瘤分化程度和钼靶 X 线表现的差异。**结果** AR 阴性 TNBC 肿瘤分化程度低于 AR 阳性 TNBC($\chi^2=6.206$, $P=0.045$)。AR 阳性 TNBC 钼靶 X 线表现为肿块型 17 例(17/30, 56.67%), 钙化型 12 例(12/30, 40.00%), 结构扭曲 1 例(1/30, 3.33%); AR 阴性 TNBC 钼靶 X 线表现为

[第一作者] 张惠美(1985—), 女, 江苏吴江人, 在读硕士。研究方向: 乳腺影像学诊断。E-mail: 475793525@qq.com

[通信作者] 徐华军, 湖州市中心医院超声科, 313000。E-mail: 734960254@qq.com

[收稿日期] 2018-01-30 **[修回日期]** 2018-06-09

肿块型 66 例(66/82, 80.49%), 钙化 8 例(8/82, 9.76%), 不对称性致密 8 例(8/82, 9.76%), 二者差异有统计学意义($\chi^2 = 18.593, P < 0.001$)。肿块型病变中, AR 阳性 TNBC 以不规则形为主, 而 AR 阴性者以不规则形和圆形或椭圆形为主, 二者差异有统计学意义($\chi^2 = 11.615, P = 0.003$)。AR 阳性与 AR 阴性 TNBC 间钙化类型无明显差异($\chi^2 = 0.108, P = 0.743$), 均以细小多形性钙化为主。**结论** AR 阴性 TNBC 分化较差, 乳腺 X 线片表现不典型, 肿块外形不规则和伴钙化可列入鉴别 AR 阴性与 AR 阳性 TNBC 的要点。

[关键词] 三阴乳腺癌; 雄激素受体; 乳房 X 线摄影术; 免疫组织化学

[中图分类号] R737.9; R814.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)09-1368-04

三阴乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达均为阴性的乳腺癌亚型, 其恶性程度高, 易发生转移, 对内分泌治疗及靶向治疗不敏感, 患者预后差^[1]。雄激素受体(androgen receptor, AR)与 ER、PR 结构相似, 在乳腺癌中普遍呈高表达, 阳性率达 60%~80%, 在部分 TNBC 患者中 AR 阳性表达率为 53%^[2-3]。AR 阴性乳腺癌的肿瘤组织分化程度较低, 肿瘤侵袭能力及复发转移风险均明显高于 AR 阳性者; 而 AR 表达阳性往往提示预后良好, AR 阳性表达率上调可改善乳腺癌患者预后^[3-4]。本研究分析不同 AR 表达 TNBC 钼靶 X 线征象的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 1 月—2017 年 9 月于湖州市中心医院就诊的经手术病理证实的 112 例 TNBC 患者的临床和影像学资料, 均为女性, 年龄 26~72 岁, 平均(53.2±12.6)岁; 所有患者术前均接受双侧乳腺钼靶 X 线摄影, 之前未经活检或放化疗等有可能影响肿瘤影像学表现的诊断或治疗; 术后对切除标本行组织免疫化学检查, 检测 ER、PR、HER2 及 AR 表达情况。本研究经我院医学伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Mammomat Inspiration 全数字乳腺机, 管电压 30~40 kV, 采用自动电流模式, 常规行双侧乳腺头足位及内外斜位摄片, 必要时局部加压放大摄影。

1.3 图像分析 由 2 名资深影像诊断医师以盲法独立阅片, 诊断意见有分歧时经讨论达成一致。记录乳腺腺体分类(a 型, 脂肪型; b 型, 散在纤维腺体型; c 型, 不均匀致密型; d 型, 致密型)、病灶类型(肿块、钙化、结构扭曲、不对称致密)、病灶形态(圆形或椭圆形、分叶状、不规则形)、边缘(清晰、模糊)以及钙化(不定

形、粗糙不均质、细小多形性、细线样或细线样分支状)等, 依据美国放射学院乳腺影像和报告系统(breast imaging and reporting data system, BI-RADS)^[5]进行诊断。

1.4 病理学分析 对所有手术切除标本行常规 HE 染色及免疫组织化学染色。记录肿瘤的病理类型和分化程度。采用 Elston-Ellis 组织学分级法^[6]评价肿瘤分化程度: 对腺管/腺体形成、核多形性和核分裂象计数 3 项分别评分, 每项计分 1~3 分, 总分 2~5 分为高分化、6~7 分为中分化、8~9 分为低分化。采用 Envision 试剂盒以两步法检测癌组织中 ER、PR、AR 及 HER2 的表达情况。 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞核染色为阳性时认为 AR 表达阳性, 反之则为阴性^[7]。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件。对符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对定性资料以率或构成比表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行比较。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

112 例 TNBC 患者中, 17 例(17/112, 15.18%)有乳腺癌家族史。30 例(30/112, 26.79%) AR 表达阳性, AR 阴性 82 例(82/112, 73.21%); 均为单发肿块, 最长径为(2.25±0.82)cm; 25 例(25/112, 22.32%)伴腋窝淋巴结转移。

术后病理显示, 浸润性导管癌 68 例(68/112, 60.71%), 浸润性小叶癌 24 例(24/112, 21.43%), 导管原位癌 5 例(5/112, 4.46%), 导管内乳头状癌 10 例(10/112, 8.93%), 髓样癌 4 例(4/112, 3.57%), Paget 病 1 例(1/112, 0.89%)。AR 阴性 TNBC 以浸润性导管癌(43/82, 52.44%)和浸润性小叶癌(23/82, 28.05%)为主, 而 AR 阳性者以浸润性导管癌为主(25/30, 83.33%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 7.325, P = 0.007$)。

AR 阴性 TNBC 中, 71 例(71/82, 86.59%)肿瘤呈低分化, 中分化 8 例(8/82, 9.75%), 高分化 3 例(3/82, 3.66%); AR 阳性 TNBC 中, 低分化 20 例(20/30, 66.67%), 中分化 6 例(6/30, 20.00%), 高分化 4 例

(4/30, 13.33%)。AR 阴性 TNBC 肿瘤分化程度明显低于 AR 阳性者, 差异有统计学意义($\chi^2=6.206, P=0.045$)。

2.1 腺体分类 AR 阳性 TNBC 患者腺体分类以 c 型(19/30, 63.33%)和 b 型(7/30, 23.33%)为主, AR 阴性者以 c 型(41/82, 50.00%)、b 型(18/82, 21.95%)和 d 型 17(20.73%)为主, 差异无统计学意义($\chi^2=6.421, P=0.093$), 见表 1。

表 1 AR 阳性与 AR 阴性 TNBC 患者腺体分类比较[例(%)]

AR	a 型	b 型	c 型	d 型
阳性(n=30)	3(10.00)	7(23.33)	19(63.34)	1(3.33)
阴性(n=82)	6(7.32)	18(21.95)	41(50.00)	17(20.73)

2.2 钼靶 X 线表现 AR 阳性 TNBC 钼靶 X 线表现为肿块型 17 例(17/30, 56.67%), 钙化型 12 例(12/30, 40.00%), 结构扭曲 1 例(1/30, 3.33%), 见图 1; AR 阴性 TNBC 钼靶 X 线表现为肿块型 66 例(66/82, 80.49%), 钙化者 8 例(8/82, 9.76%), 不对称性致密 8 例(8/82, 9.76%), 见图 2; 二者差异有统计学意义($\chi^2=18.593, P<0.001$)。肿块型病变中, AR 阳性与 AR 阴性肿块形态差异有统计学意义($\chi^2=11.615, P=0.003$), 而肿块边缘差异无统计学意义($\chi^2=3.144, P=0.076$), 见表 2。在含有钙化的肿瘤中, AR 阳性与 AR 阴性 TNBC 的钙化类型分布差异无统计学意义($\chi^2=0.108, P=0.743$), 见表 3。

3 讨论

随着对乳腺癌研究的不断深入, 人们逐渐认识到, 术前确定乳腺癌亚型对于判断预后和指导临床治疗具

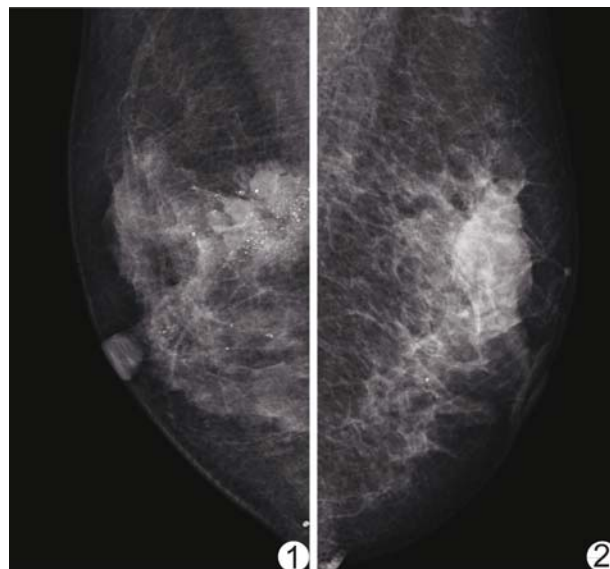


图 1 患者女, 46 岁, 右乳 AR 阳性 TNBC 钼靶 X 线片示腺体类型为 b 型, 右侧乳腺上象限见类圆形高密度肿块影, 边缘模糊, 伴短毛刺, 病灶内可见细小多形性钙化 图 2 患者女, 42 岁, 左乳 AR 阴性 TNBC 钼靶 X 线片示腺体类型为 c 型, 左侧乳腺上象限见高密度肿块影, 外形不规则, 边界尚清, 部分边缘遮蔽

有重要作用^[8]。乳腺癌具有高度异质性, 不同亚型肿瘤的生长与发展过程、方式不同, 对于治疗效果的反应和预后也不同。TNBC 是较为特殊的乳腺癌类型, 约占所有乳腺癌的 10.4%~16.3%, 具有独特的生物学行为和临床病理学特征^[9]。

AR 在乳腺癌组织中表达广泛, AR 阴性 TNBC 癌细胞恶性程度高, 侵袭性强, 进展快、易复发, 患者生存率低; 而 AR 阳性 TNBC 则预后较好^[10]。雄激素可直接通过 AR 抑制乳腺癌细胞的增殖, AR 缺失可促进乳腺原位癌向浸润性癌转变^[11]。AR 与 ER、PR 结构相似, 是核受体超家族化合物家族的一员, 既为细胞信号通路的决定性部件, 也在调节基因表达方面有着重要作用, 因此在 TNBC 的发生、发展中扮演着重要的生物学角色。

肿瘤分化程度是判断肿瘤恶性程度的重要指标之一。AR 阳性表达可能与 ER、PR 一样, 对于患者预后具有重要提示意义。肿瘤分化越好, AR 阳性表达率越高; 肿瘤分化越差, AR 阳性表

表 2 肿块型 TNBC 中 AR 阳性与 AR 阴性肿块形态及边缘比较[例(%)]

AR	肿块形态			肿块边缘	
	不规则	圆形或椭圆形	分叶状	清晰	模糊
阳性(n=17)	14(82.35)	3(17.65)	0	1(5.88)	16(94.12)
阴性(n=66)	26(39.39)	16(24.24)	24(36.36)	17(25.76)	49(74.24)

表 3 含有钙化的 TNBC 中 AR 阳性与 AR 阴性肿块钙化类型比较[例(%)]

AR	不定形钙化	粗糙不均质钙化	细小多形性钙化	细线样或细线样分支状钙化
阳性(n=12)	2(16.67)	0	9(75.00)	1(8.33)
阴性(n=8)	1(12.50)	0	6(75.00)	1(12.50)

达率则越低甚或缺失^[12]。本组 AR 阴性 TNBC 以浸润性导管癌和浸润性小叶癌为主,而 AR 阳性者以浸润性导管癌为主,AR 阴性 TNBC 的低分化率明显高于 AR 阳性者,提示 AR 阴性 TNBC 肿瘤细胞分化差,与 Sutton 等^[13]的研究结果一致。对于 TNBC 患者,AR 表达缺失会导致高细胞分级发生率增加,促进肿瘤复发和远处转移。

目前对于 TNBC,特别是 AR 阴性 TNBC 尚缺乏有效的治疗方法,早期发现、早期诊断是提高患者生存率的关键^[8,14]。乳腺钼靶 X 线摄影是乳腺癌筛查的首选检查方法,诊断乳腺癌具有较高的敏感度和特异度,对于早期乳腺癌具有较高的诊断可靠性。乳腺钼靶 X 线片中,TNBC 主要表现为圆形、椭圆形、分叶状或不规则肿块,也可表现为钙化、结构扭曲、不对称致密^[5,15]。不同 AR 表达的 TNBC 的肿瘤生物学特性不同,乳腺钼靶 X 线片表现亦不同^[15]。本研究结果显示 AR 阴性 TNBC 以肿块型为主,外形以圆形、椭圆形或分叶状多见,病灶钙化率低,乳腺 X 线片表现不典型,易与良性病变混淆;鉴别诊断困难时,乳腺 X 线摄影、超声及 MR 等多种检查联合有助于鉴别诊断^[14]。研究^[13,15-16]报道,ER 阳性或 HER 2 阳性乳腺癌在乳腺 X 线片中易出现钙化。AR 与 ER、PR、HER2 结构相似,AR 阳性 TNBC 在乳腺钼靶 X 线片上也同样容易出现钙化,这是鉴别 AR 阳性与阴性 TNBC 的要点之一。本研究结果显示 AR 阳性 TNBC 肿块外形更加不规则,且更易出现钙化,而 AR 阳性与 AR 阴性 TNBC 间钙化类型无明显差异,均以细小多形性钙化为主,符合乳腺恶性病变的典型钼靶 X 线表现。

综上所述,AR 阴性 TNBC 分化较差,乳腺钼靶 X 线片表现不典型,易与良性病变混淆;肿块外形不规则和伴钙化是鉴别 AR 阴性与阳性 TNBC 的要点之一。

[参考文献]

- [1] Oualla K, El-Zawahry HM, Arun B, et al. Novel therapeutic strategies in the treatment of triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(7):493-511.
- [2] Cogliati P, Ciniselli CM, Agresti R, et al. Androgen receptor CAG repeat length and estrogen receptor status in postmenopausal breast cancer prognosis. *Int J Biol Markers*, 2015, 30(4):e418-e424.
- [3] 阎语, 玉素甫·买买提, 王昶文, 等. 雄激素受体表达程度与乳腺癌预后的关系. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2016, 10(3):146-150.
- [4] 李铁灵, 郭海峰, 孙治国. 三阴性年轻乳腺癌患者雄激素受体表达与瘤体大小、淋巴转移的相关性研究. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(10):1361-1363.
- [5] ACR. BI-RADS Atlas. Breast imaging reporting and data system 5th ed. Reston: American College of Radiology, 2013:1-246.
- [6] 陈国际, 王一澎. 浸润性乳腺癌的分类进展. *癌症进展*, 2014, 12(5):411-415.
- [7] Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract*, 2010, 6(4):195-197.
- [8] 丁志颖, 黄敏, 郭建锋. 超声诊断三阴性乳腺癌的研究进展. *中国医学影像技术*, 2017, 33(1):141-144.
- [9] 徐杨, 郭宝良. 乳腺癌新辅助化疗的临床现状与分析. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(6):886-889.
- [10] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1):4429-4434.
- [11] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, 2007, 109(1):25-32.
- [12] 任新瑜, 吴焕文, 袁礼, 等. 雄激素受体在三阴乳腺癌中的表达及临床病理意义. *诊断病理学杂志*, 2017, 24(10):753-758.
- [13] Sutton LM, Cao D, Sarode V, et al. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor expressing triple-negative breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(4):511-516.
- [14] 李艳玲, 李晓婷, 曹崑, 等. 三阴型乳腺癌的 MRI 特征. *中国医学影像技术*, 2015, 31(2):244-247.
- [15] 张慧, 高波. 三阴性乳腺癌钼靶 X 线研究进展. *中国介入影像与治疗学*, 2014, 11(1):61-64.
- [16] Sung JS, Jochelson MS, Brennan S, et al. MR imaging features of triple-negative breast cancers. *Breast J*, 2013, 19(6):643-649.

[1] Oualla K, El-Zawahry HM, Arun B, et al. Novel therapeutic strategies in the treatment of triple-negative breast cancer. *Ther*