

三阴性乳腺癌的超声特征及病理特点^{*}

范宇^{1,2**}, 范光明^{1,3***}, 陈霞³, 江丽², 胡小丽³

(1. 贵阳医学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵阳市妇幼保健院, 贵州 贵阳 550003; 3. 贵阳医学院附院, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 分析三阴性乳腺癌(TNBC)的超声特征及病理特点。方法: 手术并经病理学检查证实的281例乳腺癌患者, 根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER2)的表达分为TNBC组(49例)和非TNBC(NTNBC)组(232例), 比较两组在常规超声及弹性成像(UE)图像上的差异, 分析其病理特点。结果: TNBC组肿瘤组织学分级和腋窝淋巴结转移发生率均显著高于NTNBC组($P < 0.05$); TNBC组边缘毛刺征、高回声晕、微钙化、后方回声衰减均较NTNBC组少见($P < 0.05$), TNBC组与NTNBC组彩色多普勒超声表现及UE表现相似($P > 0.05$)。结论: TNBC病理分级及腋窝淋巴结转移率较高, 在二维超声上具有一定的特征性, 但在多普勒血流成像及UE表现上与NTNBC无明显差异。

[关键词] 乳腺肿瘤; 超声检查; 乳房; 病理学; 雌激素受体; 孕激素受体; 人表皮生长因子受体

[中图分类号] R737.9; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)05-0507-04

Ultrasonic Features and Clinicopathological Characteristics of Triple-negative Breast Cancer

FAN Yu^{1,2}, FAN Guangming^{1,3}, CHEN Xia³, JIANG Li², HU Xiaoli³

(1. Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital, Guiyang 550003, Guizhou, China; 3. Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the ultrasonic features and clinicopathological characteristics of triple-negative breast cancer (TNBC) and improve TNBC diagnostic accuracy. **Methods:** According to expression of ER, PR and HER2, 281 cases of patients with pathologically confirmed breast cancer were divided into TNBC group (49 cases) and non-TNBC (NTNBC) group (232 cases). The differences of conventional ultrasonography, ultrasonic elastography (UE) image were analyzed and compared between TNBC group and NTNBC group. Their pathological features were analyzed. **Results:** The histological grade and the percentage of lymph node metastasis in TNBC were higher than those in NTNBC ($P < 0.05$). Compared with NTNBC group, TNBC group showed less peripheral spicule sign, hyperechoic halo, microcalcification and rear echo attenuation ($P < 0.05$). The performance of the two groups in color Doppler ultrasound and UE was similar ($P > 0.05$). **Conclusion:** TNBC patients have higher pathological grade and lymph node metastasis rate, the two-dimensional ultrasonography of TNBC have certain characteristics. The differences of TNBC and NTNBC are not statistically significant in color Doppler ultrasound and UE.

[Key words] breast neoplasms; ultrasonography; breast; pathology; estrogen receptor; progesterone receptor; human epidermal growth factor receptor

*[基金项目] 贵阳市卫生局科技支撑计划项目, 筑卫合同第[2011(710-20)]号

** 贵阳医学院2012级研究生

*** 通信作者 E-mail: 79173042@qq.com

网络出版时间: 2015-05-21 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150521.1311.028.html>

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) 及人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 表达均呈阴性的一种特殊类型的乳腺癌, 这类乳腺癌细胞有极高的同源性, 组织分化差, 侵袭性强, 复发迅速, 远处转移率高于非三阴乳腺癌 (non-TNBC, NTNBC)。目前 TNBC 须经术后病理、免疫组化才能确诊, 尚无明确的术前影像学辅助诊断方法。本研究将常规超声与弹性成像 (ultrasonic elastography, UE) 相结合, 从形态、血流和硬度 3 个方面综合分析 TNBC 的超声特征及其病理特点, 以期为术前诊断提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013 年 9 月 ~ 2014 年 11 月手术并经病理学检查、免疫组织化学证实的乳腺癌患者 281 例, 均为女性, ER、PR、HER2 的检测结果分为 0、+、++ 及 +++ 4 个级别, 如果 ER 和 PR 为 0 则判定为阴性, +、++、+++ 判定为阳性; 如果 HER2 为 0 或 + 则判定为阴性, +++ 判定为阳性, ++ 者需经荧光原位杂交检验 HER2 基因有无扩增, 有扩增判定为阳性, 无扩增判定为阴性。ER、PR、HER2 均阴性定义为 TNBC, 其中任何一项阳性定义为 NTNBC。TNBC 患者 49 例, 25 ~ 65 岁, 平均 (43.65 ± 2.42) 岁; 非三阴性乳腺癌 (NTNBC) 患者 232 例, 28 ~ 77 岁, 平均 (49.72 ± 3.26) 岁。所有有创检查和治疗措施均在超声检查后施行, 所有患者均无其他原发肿瘤。

1.2 超声检查

应用日立数字化彩色超声波诊断仪 (型号 HI VISION Avius), 线阵探头, 探头频率 7 ~ 12 MHz。检查方法: 仰卧位, 双臂上举, 充分暴露双侧乳房及腋窝, 从乳腺外上象限开始对 4 个象限、乳晕区及腋窝分别进行直接多切面扫查。首先获取二维超声图像, 观察记录病灶的部位、大小、形态、边界、纵横比、内部回声、边缘、周围有无高回声晕、微钙化、后方回声; 然后观察双侧腋窝淋巴结情况, 如果淋巴结长短径比 < 2、皮质不均匀增厚、髓质变形及移位、淋巴门偏心或消失呈实质性低回声结节则认为淋巴结结构异常, 考虑淋巴结转移; 再次应用彩色多普勒超声根据 Adler 等^[1] 半定量法对病灶血流

情况进行分级, 并测量血流阻力指数 (RI); 最后行 UE 检查, 获得稳定的弹性图像后, 测量弹性应变率比值 (SR) 并参照罗葆明教授^[2] 建议的改良 5 分法对病灶硬度进行评分。

1.3 观察指标

比较两组患者肿瘤大小、病理学类型、肿瘤组织学分级和腋窝淋巴结转移发生率, 分析其在常规超声及弹性成像 (UE) 图像上的差异。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件包进行统计分析, 计数资料采用率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病理特点

281 例乳腺癌中, TNBC 组与 NTNBC 组在肿瘤大小和病理学类型上, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而在肿瘤组织学分级和腋窝淋巴结转移发生率上 TNBC 组均显著高于 NTNBC 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 NBC 组与 NTNBC 组乳腺癌的
病理生物学特征比较 (n, %)

Tab. 1 Comparison of pathological features
between TNBC group and NTNBC group

病理生物学特征	TNBC 组 (n = 49)	NTNBC 组 (n = 232)	χ^2	P
肿瘤大小				
≤ 2 cm	13 (26.53%)	49 (21.12%)	0.69	> 0.05
> 2 cm	36 (73.47%)	183 (78.88%)		
病理学类型				
浸润性导管癌	44 (89.80%)	190 (81.90%)	1.81	> 0.05
非浸润性导管癌	5 (10.20%)	42 (18.10%)		
组织学分级				
≤ 2 级	39 (79.59%)	208 (89.66%)	3.85	< 0.05
> 2 级	10 (20.41%)	24 (10.34%)		
腋窝淋巴结转移				
有	30 (61.22%)	106 (45.69%)	3.91	< 0.05
无	19 (38.78%)	126 (54.31%)		

2.2 超声特征

二维图像上, TNBC 组在肿块边缘毛刺征、高回声晕、内部微钙化及后方回声衰减的特征上均少于 NTNBC 组 ($P < 0.05$), 而在腋窝异常结构淋巴结转移检出率 TNBC 组明显高于 NTNBC 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其他二维特征差异无

统计学意义。在彩色多普勒血流成像及弹性成像上,两组差异无统计学意义。见表 2。本研究中 281 例乳腺癌患者 UE 检查出现 5 例假阴性(3 例为浸润性导管癌,1 例为早期浸润性癌,1 例为髓样癌)和 2 例假阳性(纤维腺瘤)病例。

表 2 TNBC 组与 NTNBC 组乳腺癌的超声特征比较(n,%)

Tab. 2 Comparison of the ultrasonic characteristics between TNBC group and NTNBC group

乳腺癌超声特征	TNBC 组 (n = 49)	NTNBC 组 (n = 232)	χ^2	P
纵横比				
≤1	31(63.27%)	162(69.83%)	0.81	>0.05
>1	18(36.73%)	70(30.17%)		
肿块边缘				
光滑	40(81.63%)	154(66.38%)	4.4	<0.05
毛刺	9(18.37%)	78(33.62%)		
肿块高回声晕				
有	11(22.45%)	91(39.22%)	4.92	<0.05
无	38(77.55%)	141(60.78%)		
肿块微钙化				
有	15(29.41%)	128(55.17%)	11.1	<0.05
无	36(70.59%)	104(44.83%)		
肿块后方回声				
有衰减	7(14.29%)	66(28.45%)	4.22	<0.05
无衰减	42(85.71%)	166(71.55%)		
腋窝异常 淋巴结				
有	33(67.35%)	119(51.29%)	4.2	<0.05
无	16(32.65%)	113(48.71%)		
血流分级				
0~1 级	10(20.41%)	69(29.74%)	1.74	>0.05
2~3 级	39(79.59%)	163(70.26%)		
RI				
<0.7	20(40.82%)	113(48.71%)	1.01	>0.05
≥0.7	29(59.18%)	119(51.29%)		
SR				
<3	7(14.29%)	36(15.52%)	0.18	>0.05
≥3	42(85.71%)	196(84.48%)		
UE 评分				
1~3 分	5(10.20%)	26(11.21%)	0.04	>0.05
4~5 分	44(89.80%)	206(88.79%)		

3 讨论

TNBC 是一种高危乳腺癌,具有特殊的生物学特征,预后较差。TNBC 在亚洲的发病率约为 7%~19%,具有较高的侵袭性,术后复发及转移风险

高,且对内分泌治疗、抗 HER2 靶向治疗不敏感,因此尽早发现 TNBC 显得尤为重要。

本组 TNBC 占同期乳腺癌手术总数的 17.44%,病理类型以浸润性导管癌占多数,组织学分级较高,与文献报道类似^[3-5]。TNBC 组的腋窝淋巴结转移率为 61.22%,高于 NTNBC 组的 45.69%,与 Dent 等^[6]报道基本一致。提示 TNBC 淋巴结转移率较高的原因可能与 TNBC 恶性程度较高、肿瘤组织分化差、细胞增殖侵袭力强有关。

肿瘤边缘毛刺征是肿瘤浸润性生长和病理类型及分化程度不同的表现,肿瘤周边高回声晕是肿瘤细胞向周围浸润引起结缔组织反应;肿瘤微钙化是由于癌细胞营养不良导致部分坏死,引起局部缺血,导致钙盐沉积呈团簇状;肿瘤后方回声衰减主要是由于肿瘤组织间质胶原纤维成分增多,细胞排列紊乱造成声能吸收增多。本研究发现,TNBC 组肿块更倾向于良性肿物,即边缘较清晰、少毛刺征及高回声晕、病灶内少微钙化、肿块后方回声少衰减。Uematsu 等^[7]认为,高级别的特殊类型乳腺癌如 TNBC 和家族性乳腺癌易表现出良性肿瘤的形态学特征,本研究中 NTNBC 组多数表现为典型的乳腺癌超声特征:边界不清晰,有明显的毛刺征,周边常见高回声晕,病灶内微钙化较多,以及肿块后方回声衰减明显等。而部分 TNBC 组肿块也表现出典型的乳腺癌超声表现,考虑这可能与研究的病理类型大多数属于浸润性导管癌有关。

在彩色多普勒血流成像上,TNBC 组中血流分级 2~3 级(79.59%)、RI≥0.7(59.18%)的占比稍高于 NTNBC 组的 70.26%、51.29%,但两组差异无统计学意义,表明 HER-2、ER 和 PR 的不同表达状态与彩色多普勒表现无关,而与乳腺肿瘤恶性程度越高,血流越丰富、血流速度越高、阻力指数越高的结论相吻合。因此,当探及肿块呈现良性特征时,可通过其内部血流丰富或 RI≥0.7 判断病灶是否有恶性的可能。但 20.41% 的 TNBC 内部血流为 0~1 级,而 40.82% 的 TNBC 内部血流 RI<0.7。

研究认为,UE 在鉴别诊断乳腺占位性病变良恶性中的准确度高于彩色多普勒超声,故本研究结合 UE 技术以进一步减少 TNBC 的误诊^[8-9]。UE 是根据不同组织间弹性系数不同,在受到外力压迫后组织发生变形的程度不同,将受压前后回声信号移动幅度的变化转化为实时彩色图像,借图像色彩反映组织的硬度,该硬度与病变组织的良恶性相

关。本研究显示 TNBC 组在 UE 评分为 4~5 分及 $SR \geq 3$ 患者的百分率稍高于 NTNBC 组,但差异没有统计学意义($P > 0.05$),可见常规超声恶性征象不明显的 TNBC 在 UE 上与 NTNBC 表现相似,都呈现出恶性肿瘤硬度较大的特征,与良性肿瘤硬度较小明显不同^[10]。故 UE 可较好地鉴别良性肿瘤与在常规超声上表现为良性的 TNBC 病灶,从而有助于提高 TNBC 的诊断准确率。但是,UE 在诊断过程中也不可避免地出现一定的假阳性和假阴性。一方面,不同组织间的弹性系数具有一定的重叠;另一方面随着病灶的生长,其内部可能发生出血、囊性变、纤维化和钙化等一系列继发改变,从而影响病灶的硬度。本研究中 281 例乳腺癌患者,出现 5 例假阴性(3 例为浸润性导管癌,1 例为早期浸润性癌,1 例为髓样癌)和 2 例假阳性(纤维腺瘤),分析认为 5 例假阴性中的 4 例可能是由于肿瘤内部成分复杂,坚硬的恶性组织内部出现坏死、液化,导致病灶硬度下降;1 例是由于髓样癌本身硬度较差造成。而本组 2 例假阳性病例可能是由于腺瘤病灶内增生的腺管及丰富的纤维结缔组织导致硬度增高所致^[11]。

综上所述,TNBC 在超声图像上常表现为边界较清晰、少毛刺征、少高回声晕、后方回声少衰减及缺乏微小钙化的“良性”肿块,超声医师在诊断时要结合血流分级 2~3 级、 $RI \geq 0.7$ 、UE 评分 4~5 分、 $SR \geq 3$ 的恶性征象及有无腋窝淋巴结转移,多方面综合考虑,必要时穿刺活检明确诊断。

4 参考文献

- [1] Adler DD, Carson PL, Rubin JM, et al. Doppler ultra-

sound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 1990(6):553-559.

- [2] 罗葆明,杨海云,肖晓云,等.改良弹性评分标准在乳腺良恶性肿块鉴别诊断中的前瞻性研究[J].*中华超声影像学杂志*, 2009(6):514-516.
- [3] Guan Y, Xu BH. Analysis of clinicopathological characteristics and prognosis for triple negative breast cancer: a report of 108 cases[J]. *Zhong Hua Zhong Liu Za Zhi*, 2008(30):196-199.
- [4] 王颖芳,李智贤,曾健,等.三阴性乳腺癌超声表现及临床、病理特征[J].*中国医学影像技术*, 2011(1):87-90.
- [5] 马睿锐,陈琳,陈欣,等.183 例三阴性乳腺癌临床病理特征及生存分析[J].*中华普通外科杂志*, 2012(3):230-233.
- [6] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. *Clin Cancer Res*, 2007(15):4429-4434.
- [7] Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer correlation between MR imaging and pathologic findings[J]. *Radioiogy*, 2009(3):638-647.
- [8] 吴艳艳,彭玉兰.超声弹性成像定性诊断乳腺癌[J].*中国医学影像技术*, 2014(5):738-741.
- [9] 林晶,李军,杜婷婷,等.超声弹性成像诊断乳腺癌的价值[J].*中国医学影像技术*, 2014(10):1505-1508.
- [10] Kojima Y, Tsunoda H. Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2011(3):146-151.
- [11] 吴秀平,宋庆华,杜毅力.二维超声、多普勒超声及弹性成像鉴别诊断乳腺肿块[J].*中国医学影像技术*, 2011(5):971-974.

(2015-02-20 收稿,2015-04-06 修回)

中文编辑:周 凌;英文编辑:刘 华

(上接第 506 页)

4 参考文献

- [1] 陈家伦,宁光,潘常玉,等.临床内分泌学[M].上海:上海科学技术出版社,2011:1203-1238.
- [2] 中国肥胖问题工作组.中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J].*营养学报*, 2004(1):1-4.
- [3] 廖二元.内分泌代谢病学[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2012:1411-1426.
- [4] Philip EC, Lloyd A, Ashley B. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Endo-*

crinol Metab, 2009(3):709-728.

- [5] Michael AN, Juris JM. Diagnostic accuracy of an “amended” insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas[J]. *Ann Intern Med*, 2012(11):767-775.
- [6] 张太平,李建,赵玉沛,等.几种常见胰腺内分泌肿瘤外科治疗方法选择及评价[J].*中国实用外科杂志*, 2014(6):518-521.
- [7] 赵玉沛.胰岛素瘤外科诊断与治疗的变革[J].*中华消化外科杂志*, 2010(5):326-328.

(2015-03-01 收稿,2015-04-25 修回)

中文编辑:吴昌学;英文编辑:刘 华