

Diagnosis of triple negative breast cancer based on gray-scale contrast-enhanced ultrasonography

ZAN Xingyou¹, LI Ming¹, LI Na¹, LU Xinxian¹, LIU Mingpeng¹,
ZHU Qiaoying¹, ZHOU Weiping^{2*}

(1. Department of Medical Ultrasound, 2. Department of Medical Imaging, Wuxi People's
Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the gray-scale CEUS features and diagnostic value of triple negative breast cancer (TNBC). **Methods** Data of 37 TNBC patients (TNBC group) and 74 non-triple negative breast cancer (NTNBC) patients (NTNBC group) were retrospectively analyzed. The arrival time and peak time of contrast agent in the mass of gray scale CEUS were observed, and the maximum diameter of the lesion was measured. A total of 11 features of gray scale contrast enhancement were recorded, including internal enhancement features, marginal enhancement features, morphology, margin, internal echoes, peripheral radial vessels, internal filling defects and the number of filling defects, enhancement type, internal and peripheral contorted or penetrating vessels, as well as contrast agent retention. **Results** The maximum diameter of lesions in TNBC group was significantly larger than that in NTNBC group ($[25.26 \pm 10.33]$ mm vs $[18.64 \pm 6.11]$ mm, $t = 4.445$, $P < 0.001$). Moreover, there were statistically significant difference of marginal enhancement characteristics ($\chi^2 = 6.518$, $P = 0.011$), morphology ($\chi^2 = 15.686$, $P < 0.001$), margin ($\chi^2 = 12.727$, $P < 0.001$), peripheral radial vessels ($\chi^2 = 50.825$, $P < 0.001$), internal filling defects ($\chi^2 = 5.556$, $P = 0.018$) and the number of filling defects ($\chi^2 = 13.096$, $P < 0.001$), enhancement type ($\chi^2 = 13.072$, $P < 0.001$) and contrast agent retention ($\chi^2 = 17.731$, $P < 0.001$) between the two groups. No statistically significant difference was found between the two groups in the other characteristics of gray-scale CEUS (all $P > 0.05$). **Conclusion** TNBC lesions are larger than NTNBC in general. Certain characteristics displayed in gray-scale CEUS are helpful to differential diagnosis of TNBC and NTNBC.

[Keywords] breast neoplasms; triple negative; ultrasonography; diagnostic imaging

DOI: 10.13929/j.1672-8475.201901017

基于灰阶 CEUS 特征诊断三阴性乳腺癌

咎星有¹, 李 明¹, 李 娜¹, 陆欣贤¹, 刘明芃¹, 朱巧英¹, 周卫平^{2*}

(1. 南京医科大学附属无锡人民医院超声医学科, 2. 医学影像科, 江苏 无锡 214023)

[摘要] **目的** 探讨三阴性乳腺癌的灰阶 CEUS 特征及其诊断价值。 **方法** 回顾性分析 37 例三阴性乳腺癌 (TNBC) 患者 (TNBC 组) 及 74 例非三阴性乳腺癌 (NTNBC) 患者 (NTNBC 组), 观察灰阶 CEUS 肿块内造影剂到达时间、达峰时间, 测量造影剂达峰时病灶最大径。记录 11 项灰阶造影增强特征, 包括内部强化特征、边缘强化特征、形态、边界、内部回声、周边放射状血管、内部充盈缺损及充盈缺损数量、强化方式、内部及周边扭曲或穿入血管、造影剂滞留。 **结果** TNBC 组病灶最大径较 NTNBC 组明显增大 $[25.26 \pm 10.33]$ mm vs $[18.64 \pm 6.11]$ mm, $t = 4.445$, $P < 0.001$, 且 2 组间病灶边缘强化特征 ($\chi^2 = 6.518$, $P = 0.011$)、形态 ($\chi^2 = 15.686$, $P < 0.001$)、边界 ($\chi^2 = 12.727$, $P < 0.001$)、周边放射状血管 ($\chi^2 = 50.825$, $P < 0.001$)、内部充盈缺损 ($\chi^2 = 5.556$, $P = 0.018$) 及充盈缺损数量 ($\chi^2 = 13.096$, $P < 0.001$)、强化方式 ($\chi^2 =$

[第一作者] 咎星有 (1980—), 男, 安徽宣城人, 硕士, 副主任医师。研究方向: 乳腺疾病超声诊断。E-mail: 32203338@qq.com

[通信作者] 周卫平, 南京医科大学附属无锡人民医院医学影像科, 214023。E-mail: 78215859@qq.com

[收稿日期] 2019-01-08 [修回日期] 2019-08-09

13.072, $P < 0.001$), 造影剂滞留 ($\chi^2 = 17.731$, $P < 0.001$) 差异均有统计学意义, 其余灰阶 CEUS 特征指标在 2 组间差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。结论 TNBC 病灶较大且灰阶 CEUS 表现具有一定特征, 有助于与 NTNBC 鉴别。

[关键词] 乳腺肿瘤; 三阴; 超声检查; 诊断显像

[中图分类号] R737.9; R445.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2019)11-0687-04

三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 的特征是雌激素受体 (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, HER-2) 同时呈阴性表达, 肿瘤分化差, 侵袭性强, 复发率高且易转移, 对内分泌治疗及抗 HER-2 治疗均不敏感, 患者预后差^[1]。局部手术切除前新辅助化疗可在一定程度上改善 TNBC 患者预后^[2], 而及早检出 TNBC 是其前提。影像学检查提示可疑 TNBC 时, 应在术前行穿刺活检进一步明确诊断, 而后先行新辅助化疗, 待临床完全缓解后再行手术切除。超声是临床常用的乳腺检查方法之一, CEUS 可提供肿瘤的微血管特征。肿瘤微血管特征可能反映 TNBC 与非三阴性乳腺癌 (non-triple negative breast cancer, NTNBC) 侵袭性等方面的差异。本研究回顾性分析 TNBC 及 NTNBC 患者, 比较其灰阶 CEUS 特征, 探讨灰阶 CEUS 对临床术前诊断 TNBC 的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 1 月—2018 年 6 月于我院就诊并住院治疗的 333 例女性乳腺癌患者, 术前临床、超声检查资料齐全, 且均经术后病理检查证实。其中 37 例 TNBC (TNBC 组), 年龄 30~73 岁, 平均 (48.9 ± 11.2) 岁; 自 296 例 NTNBC 中随机选取 74 例作为 NTNBC 组, 年龄 27~82 岁, 平均 (58.5 ± 10.9) 岁。TNBC 诊断标准: ER 及 PR 阳性细胞数 $< 10\%$, HER-2 无染色、 $< 10\%$ 肿瘤细胞有细胞膜染色、 $\leq 30\%$ 肿瘤细胞着色强而进一步荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测无 HER-2 基因扩增。排除乳腺癌放射及化学治疗史、妊娠期或哺乳期及造影剂过敏者。

1.2 仪器与方法 采用 Philips iU22、iU Elite 超声诊断仪, 常规超声扫查使用 L12-5 探头 (频率 5~12 MHz), CEUS 使用 L9-3 探头 (频率 3~9 MHz)。扫查时嘱患者平卧, 双手上举, 暴露胸部。先以常规超声 L12-5 探头进行扫查, 发现目标病灶后换用 L9-3 探头, 采用脉冲反相谐波造影条件行灰阶 CEUS。造影剂为 SonoVue, 以生理盐水将 SonoVue 粉末稀释成悬浮液, 通过肘正中静脉弹丸式注射 4.8 ml 悬浮液后以

生理盐水冲管; 注射的同时启动超声仪计时器, 并存储 3 min 视频录像。

脱机分析储存的视频录像, 逐帧回放, 观察乳腺病灶内造影剂到达时间和达峰时间; 达峰时基于 CEUS 图像测量病灶最大径。观察病灶的灰阶 CEUS 特征, 包括内部强化特征 (高增强/非高增强)、边缘强化特征 (片状高增强/均匀增强)、形态 (规则/不规则)、边界 (清晰/不清晰)、内部回声 (均匀/不均匀)、周边放射状血管 (无或部分/有)、内部充盈缺损 (无或小/大)、充盈缺损数量 (1 个/ > 1 个)、强化方式 (向心性/同步或离心性)、内部及周边扭曲或穿入血管 (有/无) 和造影剂滞留 (无/有) 共 11 项指标。

内部强化特征及边缘强化特征判定标准: 设定达峰时病灶周围正常乳腺组织为等增强, 将病灶增强程度分为高增强和非高增强 (除外充盈缺损); 肿块边缘局部见明显团块状高增强为片状高增强, 边缘增强强度与肿块内部均匀一致为均匀增强。判定周边放射状血管时, 增强后肿块边缘可见血管 ≤ 1 条认为无放射状血管, 周边可见 2~4 条放射状血管为部分放射状血管, > 4 条放射状血管为有放射状血管。判定内部充盈缺损时, 达峰时充盈缺损面积 $< 50\%$ 病灶面积为小充盈缺损, $\geq 50\%$ 病灶面积为大充盈缺损。根据视频逐帧回放时造影剂最先出现的部位确定强化方式。扭曲血管为肿瘤内部或周边明显增粗呈“蚯蚓状”的粗大血管, 穿支血管为一个切面上探及的长度超过肿块最大直径 1/3 且为动脉频谱的血管。造影剂滞留定义为造影 2 min 时病灶内部增强程度仍明显高于周围正常乳腺组织。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以百分率表示, 采用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

TNBC 组病理组织学类型为浸润性导管癌 36 例, 髓样癌 1 例; NTNBC 组浸润性导管癌 62 例, 浸润性小叶癌 4 例, 黏液癌 3 例, 原位癌 3 例, 导管内乳头状癌 1 例, 实性乳头状癌 1 例。

2 组间灰阶 CEUS 造影剂到达时间及达峰时间差

异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), TNBC 组病灶最大径较 NTNBC 组明显增大 ($t=4.445$, $P<0.001$), 见表 1。

11 项灰阶 CEUS 特征指标中, 边缘强化特征、形态、边界、周边放射状血管、内部充盈缺损、充盈缺损数量、强化方式及造影剂滞留 2 组间差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), TNBC 组较 NTNBC 组边缘片状高增强更常见 (图 1)、形态更规则、边界更清晰、周边放射状血管更少 (图

表 1 2 组乳腺癌患者灰阶 CEUS 造影剂到达时间、达峰时间及病灶最大径比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	造影剂到达时间(s)	造影剂达峰时间(s)	病灶最大径(mm)
TNBC 组 ($n=37$)	11.68 ± 3.12	21.05 ± 5.00	25.26 ± 10.33
NTNBC 组 ($n=74$)	12.38 ± 3.47	22.08 ± 5.42	18.64 ± 6.11
t 值	-1.040	-0.965	4.445
P 值	0.301	0.337	<0.001

2), 病灶内部更易出现大片充盈缺损 (图 3), 但充盈缺损数量较 NTNBC 组少 (图 4), 向心性强化及造影剂滞留更常见; 而内部强化特征、内部回声、内部及周边扭曲或穿入血管 2 组间差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05); 见表 2。

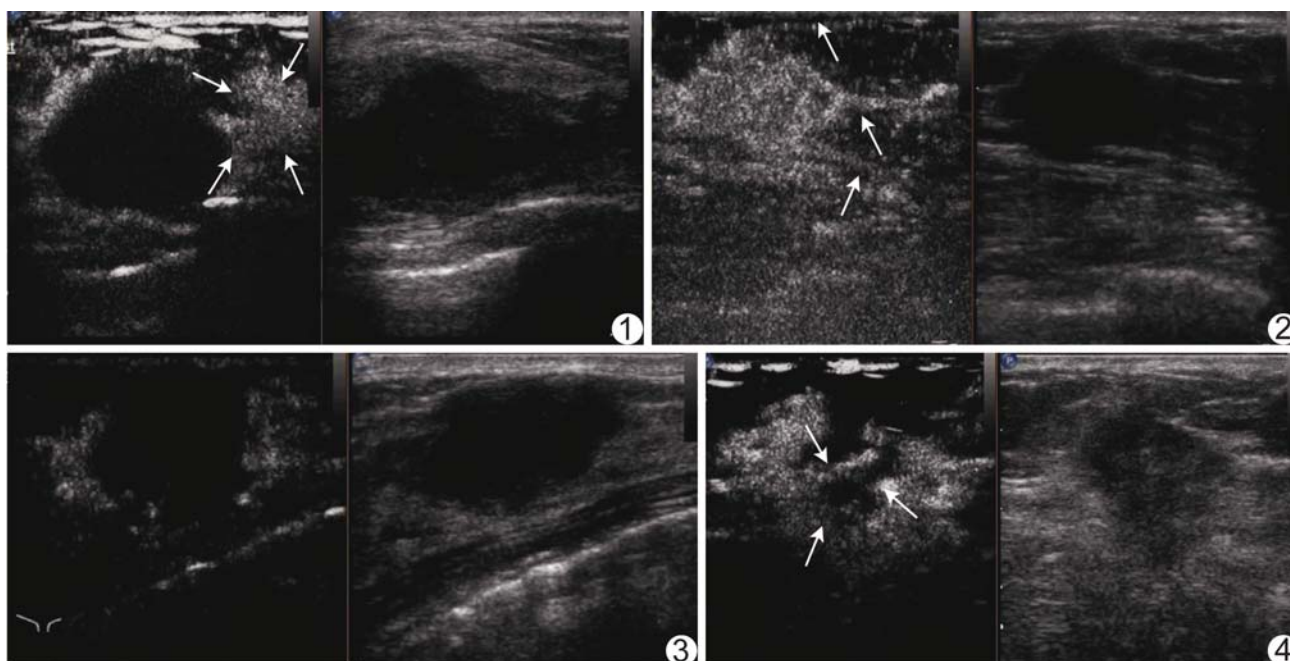


图 1 患者女, 53 岁, 右侧 TNBC, 灰阶 CEUS 可见病灶周边片状高增强(箭) 图 2 患者女, 39 岁, 左侧 TNBC, 灰阶 CEUS 示病灶周围部分放射状血管(箭) 图 3 患者女, 36 岁, 右侧 TNBC, 灰阶 CEUS 示肿块内部大片状充盈缺损 图 4 患者女, 55 岁, 右侧 NTNBC, 灰阶 CEUS 可见肿块内部多发充盈缺损(箭)

表 2 2 组乳腺癌患者灰阶 CEUS 特征比较(例)

组别	内部强化特征		边缘强化特征		形态		边界		内部回声		周边放射状血管	
	高增强	非高增强	片状高增强	均匀增强	规则	不规则	清晰	不清晰	均匀	不均匀	无或部分	有
TNBC 组 ($n=37$)	35	2	24	13	22	15	31	6	14	23	35	2
NTNBC 组 ($n=74$)	69	5	29	45	16	58	36	38	21	53	17	57
χ^2 值	0.076		6.518		15.686		12.727		1.002		50.815	
P 值	0.782		0.011		<0.001		<0.001		0.312		<0.001	

组别	内部充盈缺损		充盈缺损数量*		强化方式		内部及周边扭曲或穿入血管		造影剂滞留	
	无或小	大	1 个	>1 个	向心性	同步或离心性	有	无	有	无
TNBC 组 ($n=37$)	25	12	18	6	32	5	27	10	26	11
NTNBC 组 ($n=74$)	64	10	11	28	38	36	58	16	21	53
χ^2 值	5.556		13.096		13.072		0.402		17.731	
P 值	0.018		<0.001		<0.001		0.526		<0.001	

注: *: 统计充盈缺损数量时排除无内部充盈缺损者, 最终 TNBC 组 24 例、NTNBC 组 39 例纳入分析

3 讨论

近年来关于 TNBC 常规超声表现已有较多报道^[3-4]。灰阶 CEUS 相对于常规超声定性诊断具有更加直观、实时且可重复性更高等优点,临床应用范围更为广泛^[5]。对于 TNBC 病灶较 NTNBC 更大的观点已达成较为广泛的共识^[6-7]。既往测定病灶最大径多基于常规灰阶超声图像,已有研究^[8]发现 CEUS 造影剂达峰时测量的病灶最大径较常规超声测值明显增大,且与病理测量大小具有良好相关性。本研究在灰阶 CUES 图像基础上测量病灶最大径,能更准确地反映其真实大小。

TNBC 以推挤性生长方式为主,与周围组织分界较为清楚^[9-11]。无论常规超声还是 CEUS,多数 TNBC 均表现为边界清晰、形态规则的肿块,与 NTNBC 的浸润性生长方式明显不同。TNBC 周边以无放射状血管或部分放射状血管为主,而 NTNBC 肿块周边则以放射状血管为主。

本研究发现,TNBC 以肿块内部大片状充盈缺损为主,区别于 NTNBC 肿块内部多发的小片状充盈缺损,与既往研究^[9-10,12]报道相符。需要注意的是,确定充盈缺损数量应基于病灶的立体观,而非某一切面,CEUS 中需多切面扫查病灶整体,以免遗漏小的充盈缺损。TNBC 病灶部分区域在 CEUS 造影剂达峰时表现为无灌注区,却会出现造影剂延迟填充,不应认定为坏死区。有学者^[13-14]对比 CEUS 与常规超声,发现常规超声显示的极低回声区通常是 CEUS 显示的 NTBC 病灶内部大片充盈缺损,即坏死区;其形成原因可能为 TNBC 病灶新生血管分布明显不均衡,病灶内部明显缺乏血管或形成癌栓,而边缘区域血管聚集,导致其在 CEUS 中表现出肿瘤周边片状高增强的特征。

本研究发现多数 TNBC 表现为向心性增强,其原因可能与 TNBC 病灶血管内大量癌栓形成有关:肿瘤内癌栓形成后,无法形成离心性血流灌注。

本研究中实时动态观察 CEUS 图像 2 min,发现 TNBC 组造影剂晚期滞留比例明显且高于 NTNBC 组,可能与 TNBC 病灶内静脉癌栓发生率较高导致静脉回流障碍有关。

本研究的不足:①TNBC 组肿瘤组织学类型几乎均为浸润性导管癌,未能分析不同类型 TNBC 的生物学行为和特征;②仅对比分析 TNBC 与 NTNBC 的灰阶 CEUS 特征,未根据 2011 年 St. Gallen 国际乳腺癌治疗专家共识^[15]将乳腺癌进一步细分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型和 TNBC。不同组

织学类型和分子亚型 TNBC 的灰阶 CEUS 特征有待今后扩大样本量进一步研究。

总之,TNBC 病灶常较大,其典型灰阶 CEUS 特征边缘强化以片状高增强为主,形态规则,边界清晰,周边放射状血管少见,内部充盈缺损数量较少且范围较大,强化方式以向心性为主,可见造影剂滞留。识别上述征象有助于术前辅助诊断 TNBC。

[参考文献]

- [1] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, et al. Triple-negative breast cancer: Challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016,13(11):674-690.
- [2] Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 2016,293(2):247-269.
- [3] Li Z, Tian J, Wang X, et al. Differences in multi-modal ultrasound imaging between triple negative and non-triple negative breast cancer. *Ultrasound Med Biol*, 2016,42(4):882-890.
- [4] Wojcinski S, Soliman AA, Schmidt J, et al. Sonographic features of triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *J Ultrasound Med*, 2012,31(10):1531-1541.
- [5] 咎星有,周卫平,杨树东,等.乳腺良恶性肿瘤的灰阶超声造影特征. *中华超声影像学杂志*, 2015,24(3):266-268.
- [6] 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.
- [7] Wan J, Wu R, Yao M, et al. Acoustic radiation force impulse elastography in evaluation of triple-negative breast cancer: A preliminary experience. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018,70(3):301-310.
- [8] 咎星有,周卫平,杨树东,等.常规超声和 CEUS 评价乳腺癌病灶大小. *中国介入影像与治疗学*, 2014,11(7):423-426.
- [9] 周淑玲,杨文涛.三阴性乳腺癌的临床病理特征及分子研究进展. *中国癌症杂志*, 2013,23(8):603-608.
- [10] Marotti JD, de Abreu FB, Wells WA, et al. Triple-negative breast cancer: Next-generation sequencing for target identification. *Am J Pathol*, 2017,187(10):2133-2138.
- [11] Elkabets M, Gifford AM, Scheel C, et al. Human tumors instigate granulocyte-expressing hematopoietic cells that promote malignancy by activating stromal fibroblasts in mice. *J Clin Invest*, 2011,121(2):784-799.
- [12] 张玉竹,贾宛儒,史俊妮,等.三阴性乳腺癌的超声造影特征. *中国超声医学杂志*, 2016,32(11):970-972.
- [13] 李利,刘淑萍,汪娜,等.实时超声造影在乳腺病灶诊断中的应用. *解放军医学杂志*, 2009,34(10):1231-1233,1236.
- [14] 黄小莉,黄向红,王小燕,等.三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的超声造影特征探讨. *中国超声医学杂志*, 2016,32(9):844-847.
- [15] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol*, 2011,22(8):1736-1747.