

三阴性与非三阴性乳腺癌超声造影特征的对比研究

胡高杰, 刘艳龙*, 房秀霞, 李昊昌, 崔 岩

(内蒙古医科大学附属医院 超声科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要: **目的:** 对三阴性与非三阴性乳腺癌超声造影特征及定量参数的差异性进行研究。**方法:** 研究对象选自2017-05~2019-06收治于本院的乳腺癌病例293例, 将以上入选病例依据术后免疫组化结果分为三阴性乳腺癌组(TnBC, n=41例)与非三阴性乳腺癌组(非TnBC, n=252例), 所有病例均行CEUS检查, 对两组乳腺癌病例的超声造影特征及定量参数进行分析。**结果:** TnBC组病变最常见的超声造影表现为弥漫性高增强(36/41, 87.81%), 增强后边缘清晰(32/41, 38.05%), 增强后形态规整(24/41, 58.54%), 灌注缺损比例大(30/41, 73.17%), 增强后范围等大(35/41, 85.37%); 两组定量参数指标中, TnBC组在肿块整体Peak值及灌注最强区Peak值、SharPness值方面与非TnBC组比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论:** 三阴性与非三阴性乳腺癌超声造影增强特征及灌注参数之间存在差异, 超声造影在一定程度上反映了TnBC的生物学特征。

关键词: 超声造影; 三阴性乳腺癌; 病理

中图分类号: R71

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)05-0476-04

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TnBC)作为乳腺癌的一种特殊类型, 以雌激素受体(ER)阴性、孕激素受体(PR)阴性和表皮生长因子受体(Her-2)阴性为特征, 具有高度异质性和侵袭性, 预后较其他乳腺癌亚型差^[1,2], 治疗往往比较棘手。针对TnBC与非TnBC的鉴别诊断对于制定有效的治疗策略具有重要的临床意义。乳腺是超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)应用最早的器官之一, 近年来CEUS技术已成为乳腺癌重要的影像学诊断方法。本研究将对比分析三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的超声造影表现, 旨在筛选出起主要鉴别作用的TnBC超声征象和最具诊断价值的超声造影定量参数, 具体报道如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象

收集2017-05~2019-06期间经我院术后病理学检查及免疫组化测定证实的乳腺癌患者293例纳入研究, 全部为女性, 年龄31~81岁, 平均 51.7 ± 2.09 岁; 肿块直径0.9~6.5cm, 平均 2.9 ± 1.3 cm, 全部无超声造影禁忌症, 排除术前接受放、化疗治疗及合并

其他肿瘤者。其中三阴性乳腺癌41例, 记为TnBC组, 非三阴性乳腺癌(non-TnBC)252例, 记为非TnBC组。非TnBC组包括luminalA型109例、luminalB型123例、HER-2型20例。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 仪器和方法

1.2.1 仪器 使用西门子S3000彩色多普勒超声诊断仪, 选用探头频率9.0MHz的L9-3线阵探头; 应用脉冲反相谐波造影条件, MI指数为0.09。造影剂为Bracco公司SonoVue, 以5.0mL生理盐水注入后充分稀释振荡后备用。

1.2.2 CEUS检查方法 患者取平卧位, 尽量使双乳及腋下充分暴露, 对双侧乳房及腋窝行常规超声扫描, 观察病灶二维和彩色多普勒图像。调节造影条件, 通过肘正中静脉弹丸式注射造影剂, 继之快速推注5.0mL生理盐水, 启动超声造影模式, 实时观察乳腺肿瘤造影过程, 同步存储约4min的动态造影图像, 回放观察病灶区域强化程度以及造影剂在肿块周边和内部的增强特征。

1.3 图像分析

图像的定量分析由两位对病人情况不知情的医生完成并达成一致, 以肿块周边正常组织为等增

收稿日期: 2020-05-12; 修回日期: 2020-08-03

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2016MS(LH)0814)

作者简介: 胡高杰(1984-), 男, 内蒙古医科大学附属医院超声科副主任医师。

通讯作者: 刘艳龙, 副主任医师, 硕士研究生导师, E-mail:nmg58895859@126.com 内蒙古医科大学附属医院超声科, 010050

强与病灶区域对比,分为高、等、低、无增强。进行增强方式、增强后形态、增强方向、血管形态、灌注缺损、血管样灌注等超声造影描述性定性。定量分析软件采用Qontra Xt,绘制时间-强度(time intensity curve, TIC)曲线,将感兴趣区(肿块强化最明显区域)沿肿瘤不同区域放置,通过拟合TIC多点记录相关定量参数:灌注峰值强度(peak)、达峰时间(time to peak, TP)[ms]、上升斜率SharPness[l/s]、曲线下面积(area under the curve, AUC)[l/s]。对两组乳腺癌病例的超声造影特征及定量参数进行分析。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计数资料以例($n, \%$)表示,计数资料比较用 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三阴性与非三阴性乳腺癌的超声造影表现

41例TnBC患者病灶中,常规超声显示肿块呈类圆形或结节状16例(39.02%)、肿块形态规整15例(36.59%)、后方回声无改变31例(75.61%);32例病灶内见丰富的彩色血流信号,病灶无钙化灶者28例(68.29%)。超声造影后的描述性定性分析显示,41例TnBC患者病灶中呈高增强36例(87.81%),等增强或低增强5例(12.19%),未见无增强病例;增强后边缘清晰32例(78.05%),形态更多见规则,共24例(58.54%),内部充盈缺损更为常见;增强顺序更多呈弥漫性,共37例(90.24%),其余为向心性,无离心性病例;增强后范围等大35例(85.37%);肿瘤造影模式速升缓降表现最多,共22例(53.65%),其次为速升速降17例(41.46%),缓升缓降极少,仅2例(4.87%);另外,三阴性乳腺癌灌注缺损和血管样灌注比例均较大,造影剂特点以不均匀增强型为主。252例非三阴性病例中,呈弥漫性或向心性高增强82例(32.54%),等增强或低增强170例(67.46%);增强后边缘欠清晰者212例(84.13%),形态不规则者223例(88.49%),规则者极少;增强顺序呈弥漫性最多,共155例(61.50%),其次为离心性61例(24.21%),向心性病例较少;增强后范围扩大者181例(71.83%);非三阴性肿瘤造影模式也以速升缓降表现最多,共171例(67.85%),其次为缓升缓降50例(19.84%),速升速降31例(12.30%)。两组上述造影表现的具体比较(见表1)。

表1 三阴性与非三阴性乳腺癌超声造影的表现比较($n, \%$)

项目	TnBC组 ($n=41$)	非TnBC组 ($n=252$)	P值
增强强度	等	3(7.31)	0.011
	低	2(4.88)	
	高	36(87.81)	
增强模式	缓升缓降	2(4.88)	0.140
	速升缓降	22(53.65)	
	速升速降	17(41.46)	
增强后形态	规则	24(58.54)	0.000
	不规则	17(41.46)	
增强后边缘	清晰	32(78.05)	0.000
	不清晰	9(21.95)	
增强顺序	向心	4(9.76)	0.153
	弥漫	37(90.24)	
	离心	0	
增强后范围	等大	35(85.37)	0.000
	扩大	6(14.63)	
灌注缺损	有	30(73.17)	0.029
	无	11(26.83)	
血管样灌注	有	28(68.29)	0.794
	无	13(31.71)	

2.2 三阴性与非三阴性乳腺癌超声造影定量参数的比较

肿块TIC曲线所得参数分析显示,三阴性乳腺癌肿块整体Peak值及灌注最强区Peak值、SharPness值方面与非三阴性乳腺癌比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(见表2)。

表2 三阴性与非三阴性乳腺癌超声造影定量参数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	肿块整体		
	Peak	TP (ms)	AUC (l/s)
TnBC组($n=41$)	26.8 \pm 10.5	73.230 \pm 35.12	2.9 \pm 0.9
非TnBC组($n=252$)	20.6 \pm 10.3	63.971 \pm 27.81	2.6 \pm 0.9
P值	0.011	0.210	0.194

组别	灌注最强区			
	Peak	TP (ms)	SharPness (l/s)	AUC (l/s)
TnBC组 ($n=41$)	45.7 \pm 15.8	58.144 \pm 30.261	0.113 \pm 0.062	4.5 \pm 1.9
非TnBC组 ($n=252$)	31.2 \pm 14.3	52.075 \pm 21.409	0.144 \pm 0.061	4.3 \pm 1.9
P值	0.000	0.260	0.009	0.531

3 讨论

既往有关 TnBC 的影像学诊断研究显示^[3-6], Tn-BC 肿块的常规超声表现与良性肿块表现相似, 容易误诊, 可见常规超声检查不是早期发现 TnBC 的灵敏方法。肿瘤血流灌注变化早于肿瘤形态学改变, 是预测肿瘤存活的主要指标之一; CEUS 是术前无创评估血管灌注特征的有效方法, 能较安全、灵敏、方便反映乳腺肿块内部的微血管结构, 使肿瘤的微循环灌注可视化^[7], 从而有助于乳腺良恶性肿瘤的鉴别诊断。近年来 CEUS 已越来越多的应用于乳腺肿瘤的诊断及鉴别诊断中; 然而, 目前对于三阴性乳腺癌的超声造影研究报道较少, 对于三阴性与非三阴性乳腺癌超声造影特征及定量参数的差异性尚不明确, 这给 TnBC 早期筛查、判断带来一定困难。本研究选取手术病理证实的三阴性型乳腺癌病例, 与非三阴性乳腺癌超声造影表现及血流灌注参数进行对照研究, 以期为提高三阴性型乳腺癌 CEUS 诊断的准确性提供帮助。

本研究中三阴性型乳腺癌超声造影后更多表现为不均匀性高增强, 较少表现为等增强或低增强, 增强后肿块边缘清晰, 形态较为规整, 肿块内可见灌注缺损区, 增强顺序更多呈弥漫性, 增强后范围等大者占绝大多数以及增强时相以“速升缓降”或“速升速降”为主的影像特征。而非三阴性乳腺癌造影后则以高增强和等增强为主, 增强后肿块边缘不清晰、形态不规整、增强后范围明显扩大者的发生率均明显高于三阴性型病例, 灌注缺损比例低于三阴性型。非三阴性肿瘤造影模式也以“速升缓降”表现最多, 但“缓升缓降”也占到一定比例, 此特征在三阴性型少见。在三阴性乳腺癌超声造影中, 弥漫性高增强和血管样灌注的出现是一个特异性征象, 这与以往研究相符。推其原因, 与乳腺癌肿瘤血管生成的机制和微血管分子标志物表达水平的改变有关。有研究证实^[8, 9], 促血管生成因子 VEGF 在三阴性型中高表达, 从而促进肿瘤新生血管形成, 瘤内微血管密度高, 进而在乳腺癌增殖过程中起到了促进作用。三阴性型乳腺癌造影后边缘清晰、形态规整、增强后范围无明显扩大等表现, 凸显了此种乳腺癌的高度恶性^[10], 当病灶呈快速膨胀性生长, 边缘生长方式呈推进压迫式, 加上周围新生的血管分布丰富, 以致产生边缘强化与周围组织界限清晰。有文献报道^[11, 12], 灌注缺损在某一方面上提示乳腺癌的发生和转移, 缺损更倾向发生于

组织学级别较高的病灶中。本研究中三阴性型乳腺癌出现灌注缺损的比例大, 分析原因, 三阴性型肿瘤细胞增生活跃, 肿瘤较大, 肿瘤新生血管生成过快并伴有淋巴细胞浸润, 肿瘤易出现营养供应不足, 易发生出血坏死, 超声造影常显示灌注缺损, 整体呈快速不均匀高增强。

既往研究对超声造影灌注参数值在不同分子分型乳腺癌中的预测价值结论不一, 近年来更多研究结果显示^[13-15], 乳腺癌不同分子分型在定量参数上可能存在某些有意义的特征, 比如可以通过 Peak 和 AUC 的相对参数差异去推测乳腺癌的分子类型及生物学特性。本研究依据 EFSUMB 的超声造影指南标准通过时间-强度曲线取得有关定量参数, 定量数据统计后发现, 三阴性型乳腺肿块整体灌注峰值 Peak 值显著高于非三阴性型 ($P < 0.05$), 三阴性型病例灌注最强区 Peak 值显著高于非三阴性型 ($P < 0.05$), 三阴性型组织灌注最强区上升斜率 SharP-ness 值低于非三阴性型 ($P < 0.05$), 以上结果充分显示出随着肿瘤浸润、生长和微循环结构发生改变, 造成进入肿瘤微血管的造影剂数量和速度的改变特征, 从定量层面肯定了三阴性与非三阴性乳腺癌血流灌注程度的差别, 也进一步提示了二者在组织病理学改变方面的特征。

综上所述, 三阴性乳腺癌符合一般恶性肿瘤的超声造影模式, 尤其以弥漫性高增强、增强后边缘清晰、形态规整、灌注缺损比例大等为其最显著的特征, 上述特征性表现在一定程度上反映了三阴性乳腺癌的生物学特征。值得注意的是, 尽管三阴性与非三阴性乳腺癌超声造影特征及定量参数之间存在差异, 但仍存在部分征象的重叠现象, 给鉴别诊断带来难度, 临床中仍需结合 US、CEUS 及弹性成像特点来防止早期 TnBC 漏诊。

参考文献

- [1] Shihai Liu, XiangPing Liu, Haibo Wang, et al. Lentiviral vector-mediated doxycycline-inducible USP39 shRNA or cDnA expression in triPle-negative breast cancer cells[J]. *Oncology Reports*, 2015; 33(5): 2477-2483
- [2] 周航, 周显礼. 三阴性乳腺癌的影像学诊断研究进展[J]. *肿瘤影像学*, 2018; 27(01): 55-58
- [3] 吴芳, 成静, 马婷, 等. 不同分子分型乳腺癌的超声造影特征分析[J]. *临床超声医学杂志*, 2019; 21(01): 1-4

- [4]魏晏平,李智贤,曾健,等.常规超声结合弹性成像对三阴性乳腺癌的诊断价值[J].中国超声医学杂志,2012;28(6):508-510
- [5]毛锡金,冯艳,曹新山,等.三阴性乳腺癌临床病理及影像学征象分析[J].临床放射学杂志,2014;33(4):503-508
- [6]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[J].中国超声医学杂志,2016;32(09):844-847
- [7]Hammersley S,Savannah C,Partridge G,et al.Management of high-risk breast lesions found on mammogram or ultrasound: the value of contrast-enhanced MRI to exclude malignancy[J]. Clinical Imaging,2018;49(22):174-180
- [8]丁波,李秀兰,肖艳,等.乳腺癌超声造影血流动力学参数与VEGF、Flk-1/KDR表达相关性研究[J].中国CT和MRI杂志,2018;16(09):47-50
- [9]陈慧琪,郭顺华,过新民.乳腺癌超声征象与分子分型相关性分析[J].中国超声医学杂志,2015;31(6):498-500
- [10]Tan LI,Qin H,Piao Y,et al. Expression and clinical significance of MTDH and VEGF in triPle-negative breast canaer[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,2015;37(11):827-832
- [11]Park Y,Sungheon G,Kim Min Jung.Diffusional kurtosis imaging for differentiation of additional susPicious lesions on PreoPerative breast MRI of Patients with known breast cancer [J]. Magnetic resonance imaging,2019;62(23):199-208
- [12]David C,Gorane S,Orlando M,et al. Quantitative Ultrasound Image Analysis of Axillary LymPh nodes to Diagnose Metastatic Involvement in Breast Cancer[J].Ultrasound in Medicine & Biology,2019;03(11)170-179
- [13]张策.超声造影参数与乳腺癌病灶内癌基因表达、细胞增殖活力的相关性[J].海南医学院学报,2017;23(22):3128-3131
- [14]黄琼,华山,石颖芳.三阴性乳腺癌超声征象与临床特征的关系研究[J].中国医学创新,2018;15(33):40-43
- [15]唐蕾,黄芸谦,陈曼.超声造影灌注峰值强度在乳腺癌术前诊断中的作用[J].肿瘤影像学,2018;27(03):169-172

(上接第472页)

- [3]张振刚.前列腺癌组织中Ki-67的表达在临床中的应用现状[J].世界最新医学信息文摘,2017;48(52):64-65
- [4]Fisher G, Yang Z H, Kudahetti S, et al. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort[J]. British journal of cancer.2013;108(2):271-276
- [5]宋震宇,胡华,刘勇,等.前列腺癌ADC值与Gleason评分及Ki-67、P53蛋白表达的相关性[J].中国医学影像技术,2019;35(02):236-239
- [6]Peter A H, Holger M, Antonio L C, et al. 2016年WHO泌尿系统和男性生殖器官肿瘤分类指南——第二部分:前列腺和膀胱肿瘤[J].影像诊断与介入放射学,2018;27(02):53-60
- [7]姜文彬,任甫.乳腺浸润性导管癌超声征象与生物学指标相关性的研究[J].中国临床医学影像杂志,2017;2(2):89-94
- [8]Jang W S, Yoon C Y, Kim K H, et al. Prognostic significance of vas deferens invasion after radical prostatectomy in patients with pathological stage T3b prostate cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2017;24(4):1143-1149
- [9]Arthur R, Williams R, Garmo H, et al. Serum inflammatory markers in relation to prostate cancer severity and death in the Swedish AMORIS study[J].Int J Cancer, 2018; 142 (11):2254-2262
- [10]张家伟,赵莹莹,黄婷,等.前列腺癌扩散加权成像、动态对比增强MRI参数与Ki-67蛋白表达的相关性.中国医学影像学杂志,2019;27(3):216-220
- [11]Richardson E, Andersen S, Al-Saad S, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in a large prostatectomy cohort[J]. PLoS One,2017;12(11):1-13
- [12]黄婷,刘佳佳,张家伟,等.Ki67在预测前列腺癌预后中的作用[J].中华男科学杂志,2019;25(12):1088-1092
- [13]Maxeiner A, Fischer T, Schwabe J, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) and Quantitative Perfusion Analysis in Patients with Suspicion for Prostate Cancer[J]. Ultraschall in der Medizin – European Journal of Ultrasound, 2019;40(3):340-348
- [14]吴成爱,刘聪雅,杨永生,等.前列腺癌经直肠超声造影定量参数及分化程度与微血管密度相关性的初步研究[J].中华超声影像学杂志,2015;24(10):865-868
- [15]Zurrida S, Bagnardi V, Curigliano G, et al. High Ki67 predicts unfavourable outcomes in early breast cancer patients with a clinically clear axilla who do not receive axillary dissection or axillary radiotherapy[J].Eur J Cancer,2013;49:3083-3092