

• 国外医学报道 •

三阴性乳腺癌核磁共振成像与病理检查的相关性

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer)系指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(HER-2)表达缺失的乳腺癌。由于其组织学分级差、多伴 p53 突变、基底上皮分子标志物高表达,ER 或 ER 相关基因及 HER-2 或 HER-2 相关基因低表达,缺乏有效内分泌治疗,是 5 种乳腺癌分子亚型中预后最差的一种。因此,及早准确地判定出该分子分型可以对临床治疗和预后分析提供帮助。既往都是通过单一病理检查对乳腺癌进行分子分型,对于乳腺癌具体分子亚型在 MRI 上的特征性表现,尚未见详细报道。Takayoshi Uematsu 在 2009 年第 3 期《Radiology》上发表题为“Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings”的研究报告。通过对三阴性乳腺癌病例进行影像学和病理学检查对比、分析,找出其影像学特征性表现,为临床治疗和预后判断提供一定帮助。本文对其研究成果进行简要介绍。

该研究收集了 2002 年 10 月至 2007 年 5 月间在 Shizuoka Cancer Center Hospital 病理检查为三阴性乳腺癌的 88 例患者资料。其中 29 例因实施了新辅助化疗被排除,其余 59 例入组。患者均为女性,年龄为 30~87 岁(平均 58 岁),平均肿瘤长径为 21 mm(7~55 mm)。对照组随机选择同期在该院确诊为 ER(+)PR(+)HER-2(-)的 117 例患者。对照组的肿瘤大小与实验组近似。两组共计 176 例患者入组,平均年龄为 56 岁(29~87 岁)。为避免检查后出血、治疗后改变等混杂因素,所有的有创检查和治疗措施均在实施 MRI 检查之后实行。

该研究采用 1.5T MR 成像仪(Gyrosan Intera; Philips Medical Systems, Best, the Netherlands)进行扫描。患者俯卧于乳腺表面线圈上,乳腺成像采用矢状位单次激发快速自旋回波(fast spin echo, FSE)序列 T2 加权成像加脂肪抑制(TR/TE:5056 ms/90 ms,回波链长度为 15,矩阵为 158×320),其他参数如下:视野,18 cm;层厚,4 mm;层间距,0.8 mm。平扫完成后获取患侧乳腺的动态图像,采用矢状位三维快速梯度回波(turbo field echo, TFE)序列 T1 加权成像加脂肪抑制(11/5.4,翻转角为 20°,矩阵为 143×256),其他扫描参数如下:视野,18 cm;层厚,2 mm。造影剂为马根维显(Magnevist),并按 0.1 mmol/kg 进行静脉团注(2 ml/s),继而用 20 ml 生理盐水冲洗管道。增强扫描前采集一次图像,注射造影剂之后 6 min 内采集 3 次图像。

MRI 分析结果:59 例三阴性乳腺癌和 117 例 ER(+)PR(+)HER-2(-)乳腺癌的 MR 图像由两名放射科医生在不知道临床病理结果的情况下,应用乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)进行随机独立回顾分析,若两人的 BI-RADS 评价结果不同,则采用讨论方式统一。强化病灶的形态学和动力学特征用 BI-RADS 评价,肿瘤的信号强度在压脂 T2 加权图像上进行评价,并用肉眼判断是低于、等于或高于周围乳腺组织,或是高于或等于水或血管的信号强度。对于时间-信号强度曲线,作者之一(T. U.)在交互工作站(Easy Vision, Philips Medical Systems)上设置强化病灶的兴趣区来评价其增强类型。根据 BI-

RADS MR 指南,将时间-信号强度曲线分为 3 型(I 型:持续上升型;II 型:平台型;III 型:上升下降型),同时记录肿瘤的大小、位置和数量。

组织病理学分析:保乳手术病理检查标本采用 5 mm 切片,全乳切除术标本采用 5~10 mm 切片。所有切片均沿乳头至腋窝假设线的垂直方向切取。组织学检查记录其病灶大小、组织学分级、病灶类型。病灶类型被分为单发性、多灶性、多中心性三类。根据 Hasebe 的定义将纤维变性度分为 3 级:1 级,大量成纤维细胞和少量胶原纤维;2 级,介于 1~3 级之间,胶原纤维和成纤维细胞占据不同比例;3 级,主要由胶原纤维组成,伴大量纤维样变性透明化。另外,也要记录肿瘤坏死情况。采用免疫组织化学检测 ER、PR、HER-2 受体情况。

数据分析:应用卡方检验和 Fisher 精确检验分析 MRI 结果在三阴性乳腺癌和 ER(+)PR(+)HER-2(-)乳腺癌之间的区别。T2 加权像上评价肿瘤内部坏死信号强度和 3 级纤维变性之间联系应用曼-怀二氏检验。应用 t 检验分析肿瘤大小和年龄差别产生的相关偏倚。所有数据分析均采用 SPSS 11.0 软件,检验水准为 $\alpha=0.050$ 。

结果显示:三阴性乳腺癌病例组织学分级高[86.0%(51/59)比 13.7%(16/117), $P < 0.001$]。单发病灶与三阴性乳腺癌联系紧密($P=0.012$)。在 59 例三阴性乳腺癌患者中,单发病灶 39 例(66.0%),多发病灶 20 例(34.0%),未见多中心病灶。在 ER(+)PR(+)HER-2(-)病例中,单发病灶 54 例(46.2%),多发病灶 52 例(44.4%),多中心病灶 11 例(9.4%)。11 例多中心病灶中,1 例发现有第二处导管原位癌病变,其余 10 例第二处原发病灶均为浸润性乳腺癌,且其激素水平和原发肿瘤一致。从病理类型来看:髓样癌和化生性癌与三阴性乳腺癌联系紧密。淋巴结受累情况和三阴性乳腺癌或 ER(+)PR(+)HER-2(-)乳腺癌之间无明显联系。

MR 图像上肿块类型与三阴性乳腺癌的联系紧密。大部分(95.0%)三阴性乳腺癌表现为肿块型,其余表现为节段非肿块样强化。ER(+)PR(+)HER-2(-)病例中 66.7%为肿块型、27.4%为节段强化型、6.0%为局灶强化型。三阴性乳腺癌在 MR 图像的特征性表现为:肿瘤边缘光滑,环状强化、持续强化、T2 加权像上的肿瘤内高信号。相对而言,ER(+)PR(+)HER-2(-)乳腺癌在 MRI 上更多表现为边缘不规整,但差异无统计学意义($P=0.065$)。

肿瘤边缘和三阴性乳腺癌之间的关系:三阴性乳腺癌为形态不规则、环状强化、T2 加权像上肿瘤内高信号的肿块。34 例边缘浸润的三阴性乳腺癌中,10 例(29.0%)呈现出不规则形态,但 22 例边缘光滑的肿块无一例形态不规则。三阴性乳腺癌强化不均匀,边缘光滑的肿瘤较边缘浸润的肿瘤多见环状强化、T2 加权像上的肿瘤内高信号。

T2 加权像上肿瘤内低、等信号强度与 3 级纤维变性相关。高信号强度区域与病理学上的坏死区域相对应。59 例三阴性乳腺癌中 33 例(56.0%)出现肿瘤坏死,其中 24 例(73.0%)表现为 T2 加权像上的高信号,其余 9 例(27.0%)表现为低、等信号(它们的坏死区域非常小)。三阴性乳腺癌病例中,仅有一例无坏死的肿瘤表现出 T2 加权像上的高信号,病理诊断为浸润性微小乳头状癌伴囊肿形成。7 例 ER(+)PR(+)HER-2(-)的乳腺癌也表现为 T2 加权像上的肿瘤内高信号,病理诊断为黏液癌,其内部未见纤维变性或坏死。

该研究表明,MR 图像上表现为肿块型、边缘光滑、环状强化、持续强化和内部坏死的肿瘤多提示为组织病理学上的三阴性乳腺癌。Wang 等对比了 ER(-)HER-2(-)乳腺癌和 ER(-)HER-2(+)乳腺癌的乳腺 X 线摄影和超声检查结果,认为 ER(-)HER-2(+)的乳腺癌易出

现边缘毛刺和钙化征像,而 ER(-)HER-2(-)的病例更多见边缘光滑和局限性肿块。组织病理学上,ER(-)乳腺癌有几个特征性表现,比如:分级高,边缘光滑,淋巴样间质,粉刺样坏死,中央纤维变性和坏死。而 basal-like 亚型乳腺癌往往表现为肿瘤中央瘢痕、坏死,出现梭形细胞或鳞状化生,大量有丝分裂,高核质比率。乳腺 X 线摄影和超声检查 ER(-)HER-2(-)乳腺癌可表现为边缘光滑,但用这些传统检查方法难以展示特殊类型乳腺癌的内部特征,如变性和坏死。

研究显示三阴性乳腺癌(95.0%)在 MR 图像上多表现为边缘光滑的肿块。这一点很重要,因为边缘光滑常见于良性肿块。另外,Schrading 和 Kuhl 报道家族性乳腺癌倾向于呈现出光滑的肿瘤边缘。因此,分级高的特殊类型乳腺癌,如三阴性乳腺癌和家族性乳腺癌,易表现出良性肿瘤的形态学特征。80.0%的三阴性乳腺癌可见环状强化,而环状强化和肿瘤边缘光滑相关。Teifke 报道,明显的环状强化可作为准确预测 ER 水平的指标。这些结果提示环状强化也许是鉴别三阴性乳腺癌最有用的 MR 图像征象。

T2 加权像上肿瘤内部高信号较常见于边缘光滑的肿块,而少见于边缘浸润的肿块。肿瘤坏死是浸润性乳腺癌的一个预后因素。研究中有一例未出现坏死的三阴性乳腺癌也表现出了 T2 加权像上的肿瘤内高信号,病理证实为浸润性微小乳头状癌伴囊肿形成。有时难以单独通过 T2 加权像来鉴别囊肿和坏死。另外,黏液癌和黏液样纤维腺瘤有比较长的 T2 弛豫时间,化生性癌也表现出 T2 加权像上的高信号强度。乳腺 MRI 研究表明仅有乳腺 MRI 动态增强而无 T2 加权成像是比较有意义的,然而单独的动态增强检查不能揭示肿瘤内部是否有坏死。Yuen 等建议 T2 加权成像和 MRI 增强联合检查有助于鉴别 T2 加权像上均为高信号的良恶性病变,两者的联合应用能提高乳腺 MRI 检查的特异性。

研究显示,3 级纤维变性在 T2 加权像上表现为低、等信号,此信号强度往往与肿块的浸润性边缘相关联。T2 加权像上,肿瘤内信号强度高于周围乳腺组织较常见于既有纤维变性又有坏死的肿块,少见有仅有纤维变性的肿块。Hasebe 等报道,具有浸润性边缘的硬性肿瘤的纤维变性来源于成纤维细胞增殖和由肿瘤细胞分泌的成纤维细胞生长因子导致的纤维化,然而边缘光滑的肿瘤,凝固性坏死被纤维化或纤维变性取代。因此,Hasebe 等提出,边缘光滑的肿瘤出现纤维变性则表示坏死后的修复现象。他们认为有纤维变性的肿瘤出现坏死可作为预测患者预后的指标,并且发生坏死的乳腺癌的生物学特性不同于没有坏死的乳腺癌。

从时间-信号强度曲线来看,三阴性乳腺癌多出现持续强化。“快进快出”强化形式往往被认作是乳腺的 MRI 恶性征象,然而,此征象并不适用于三阴性乳腺癌,这可能和三阴性乳腺癌的异质性有关,因为在该研究中三阴性乳腺癌表现为不均匀的内部强化。Schrading 和 Kuhl 报道 33.0%(25/76)的家族性乳腺癌表现出良性肿瘤的特征。这些结果提示组织学分级高的乳腺癌易呈现出良性肿瘤的特征。

21.0%~63.0%的患者在组织学上被证实为多灶性和(或)多中心性乳腺癌,而临床和乳腺 X 线摄影认为是局限性病灶。其出现频率依赖于研究的人数、使用的方法和从单病灶分离多灶性和(或)多中心性肿瘤的截断点。该研究显示三阴性乳腺癌出现单病灶较多。另外髓样癌和化生性癌与三阴性乳腺癌显著相关。

综上所述,三阴性乳腺癌在 MRI 上表现为单一病灶、肿块型、边缘光滑、异质的环状强化、持续强化、T2 加权像上的高信号强度。这些相对特异性 MRI 征象可用来预测三阴

性乳腺癌,然而乳腺 MRI 的阳性和阴性预测值仍不能取代组织学检查。但了解三阴性乳腺癌的 MR 特征将有助于临床制定预治疗计划和判断预后,同时也可增加医学工作者对三阴性乳腺癌生物学行为的认识。

(任林 摘译 范林军 审校)

(收稿日期:2009-07-02)

(本文编辑:罗承丽)

任林 摘译. 三阴性乳腺癌核磁共振成像与病理检查的相关性[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009,3(4):455—458.