

# ลักษณะภาพทางรังสีวิทยา ของมะเร็งเต้านมตามชนิดของ molecular subtypes (imaging features of breast cancer molecular subtypes)

สมชนินท์ พิพัฒน์ผจง

## บทนำ

ปัจจุบันความรู้ทางด้านเทคโนโลยีเกี่ยวกับชีววิทยาโมเลกุลมีความก้าวหน้ามากขึ้น โดยการแบ่งมะเร็งเต้านมตามชนิดของ molecular subtypes ทำให้เกิดความเข้าใจในตัวโรคและการพยากรณ์ของโรคได้ดีขึ้น รวมถึงช่วยในการวางแผนการรักษาที่ได้มาตรฐานและมีประสิทธิภาพให้กับผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

การตรวจการแสดงออกของยีน (gene expression profiling) ได้แบ่งมะเร็งเต้านมเป็น 4 ชนิด ดังนี้ luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor (HER2)-enriched และ basal-like tumor<sup>(1, 2)</sup> โดยมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes จะมีการพยากรณ์ของโรค การตอบสนองต่อการรักษา และอัตราการอยู่รอดที่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ตามการตรวจการแสดงออกของยีน (full genomic analysis) มีราคาค่อนข้างสูง ดังนั้น the St. Gallen international expert consensus panel<sup>(3, 4)</sup> จึงได้แนะนำให้มีการใช้ semiquantitative immunohistochemistry (IHC) เพื่อประเมิน estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) และ hybridization tests for HER2 overexpression รวมถึง proliferation marker for breast cancer (Ki67) โดยค่า Ki67 ที่สูงจะบ่งถึงการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า และมีการแพร่กระจายของตัวโรคได้มากกว่า สำหรับค่า Ki67 ที่ร้อยละ 15 จะถือว่ามีปริมาณที่ต่ำ<sup>(5)</sup> นำมาแบ่งชนิดของมะเร็งเต้านมดังตารางที่ 1<sup>(6, 7)</sup>



ตารางที่ 1. แสดงลักษณะของมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes (clinical and immunohistochemical surrogates for molecular subtypes of breast cancer)<sup>(6, 7)</sup>

Molecular Subtypes	Luminal A	Luminal B		HER2+	TN
		HER2-	HER2+		
Biomarkers	ER+ PR+ (>/=20%) HER2- Ki67 low	ER+ PR- HER2- Ki67 high	ER+ PR-/+ (<20%) HER2+ Ki67 low/high	ER- PR- HER2+ Ki67 any	ER- PR- HER2- Ki67 any
ความชุกของเซลล์ (ร้อยละ)	40-50	20-30		15-20	10-20
Histological grade	Well differentiated (grade I)	Moderately differentiated (grade II)		Little differentiated (grade III)	Little differentiated (grade III)
พยากรณ์โรค (prognosis)	ดี	ปานกลาง		แย้	แย้
การตอบสนองต่อการรักษา	Endocrine	Endocrine chemotherapy	Endocrine chemotherapy target therapy	Target therapy chemotherapy	Chemotherapy PARP inhibitors

ER: estrogen receptor, PR: progesterone receptor, HER2: human epidermal growth factor receptor2, TN: triple negative breast cancer, basal-like

นอกจากการพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes จะแตกต่างกันดังที่กล่าวมาแล้ว การศึกษาในปัจจุบันยังพบว่าภาพทางรังสีวิทยาของมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes นั้นมีลักษณะบางอย่างที่แตกต่างกัน ทำให้สามารถบอกความน่าจะเป็นของแต่ละ molecular subtypes ได้จากภาพทางรังสีวิทยาเช่นกัน

## มะเร็งเต้านมชนิด luminal

มะเร็งเต้านมชนิด luminal ซึ่งมี estrogen receptor เป็นบวก พบได้ถึงร้อยละ 70 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด โดยมะเร็งเต้านมชนิดนี้จะมีการพยากรณ์ของโรคดีกว่ามะเร็งเต้านมชนิดอื่น โดยมะเร็งเต้านมชนิด luminal จะแบ่งเป็น 2 ชนิดคือมะเร็งเต้านมชนิด luminal A และมะเร็งเต้านมชนิด luminal B

มะเร็งเต้านมชนิด luminal A เป็นมะเร็งที่มักพบในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน และพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด โดยรวมเป็นมะเร็งเต้านมที่มีการพยากรณ์โรคดี ในขณะที่มะเร็ง

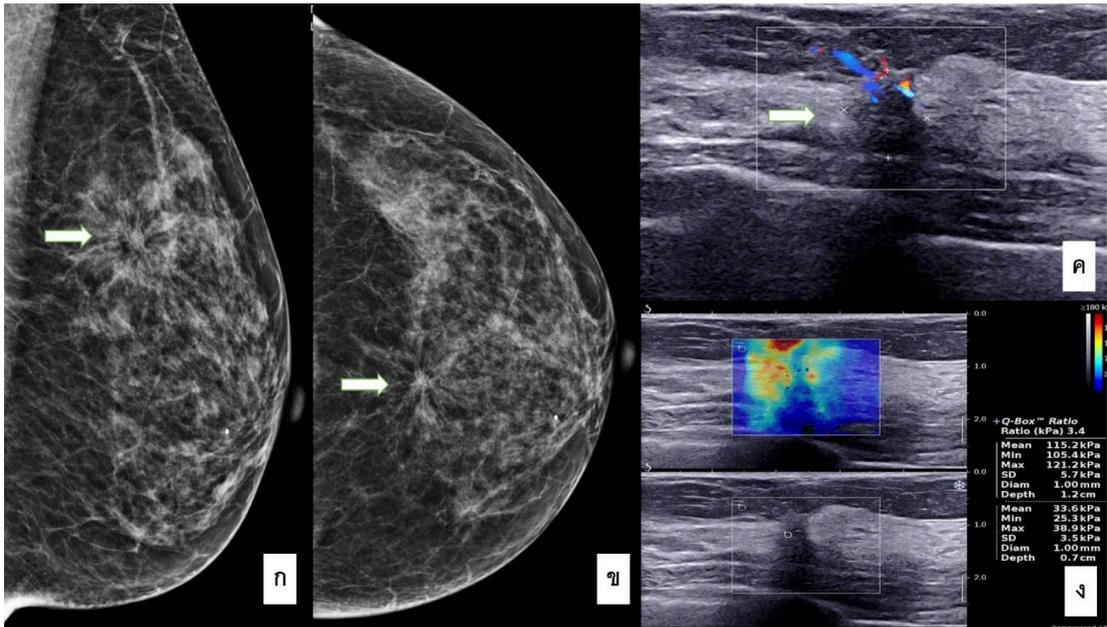
เต้านมชนิด luminal B เป็นมะเร็งเต้านมที่มักจะมีการแสดงของค่า proliferation และอัตราการเกิดซ้ำของมะเร็งที่สูงกว่ามะเร็งเต้านมชนิด luminal A อย่างไรก็ตามมะเร็งเต้านมชนิด luminal B จะตอบสนองต่อการให้การรักษาด้วยยาต้านมะเร็งได้ดีกว่าและพบการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์ (pathologic complete response, pCR) ได้มากกว่ามะเร็งชนิด luminal A<sup>(6-8)</sup> ดังนั้นการแยกระหว่างมะเร็งเต้านมชนิด luminal A และ luminal B จึงมีความสำคัญเพื่อช่วยในการตัดสินใจในการวางแผนการรักษา เช่น ระยะเวลาในการให้ยาต้านฮอร์โมนหรือการพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน<sup>(2)</sup>

### ลักษณะภาพแมมโมแกรมของมะเร็งเต้านมชนิด luminal

มะเร็งเต้านมชนิด luminal มักจะเห็นเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular ที่ไม่มีหินปูนร่วมด้วย<sup>(9,10)</sup> ยกเว้นในกรณีของมะเร็งเต้านมชนิด luminal B ที่มี HER2+ จะพบมีหินปูนร่วมด้วยได้ มะเร็งเต้านมชนิด luminal A โดยส่วนใหญ่มักจะเห็นเป็นก้อนที่มีขอบยื่นแหลมในภาพแมมโมแกรม (spiculated mass) ร่วมกับ architectural distortion ซึ่งเป็นลักษณะที่บ่งถึงการเป็นมะเร็ง โดยพบว่าลักษณะก้อนที่มีขอบยื่นแหลมมักจะมีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมที่มีค่า Ki67 ต่ำ แต่อย่างไรก็ตามลักษณะเช่นนี้ยังสามารถพบได้ในมะเร็งเต้านมชนิด luminal B และ HER2+<sup>(6,7)</sup> ในขณะที่มะเร็งเต้านมชนิด luminal B มักจะเห็นเป็นก้อนที่มีขอบเขตไม่ชัดเจน (indistinct) มีขอบยื่นแหลม (spiculated) หรือมีขอบหยักหยักขนาดเล็ก (microlobulated) แต่มักจะไม่พบร่วมกับ architectural distortion<sup>(6)</sup> (รูปที่ 2)

### ลักษณะภาพอัลตราซาวด์ของมะเร็งเต้านมชนิด luminal

มะเร็งเต้านมชนิด luminal จะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular, ขอบเขต non circumscribed และ posterior acoustic shadowing โดยพบว่ามะเร็งเต้านมชนิด luminal B มักจะมี increased internal vascularity ร่วมด้วย<sup>(11)</sup> (รูปที่ 1 และ 2)



รูปที่ 1. ผู้ป่วยหญิงอายุ 56 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิด luminal A ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC แสดงให้เห็น an irregular spiculated isodense mass at left upper mid part without associated calcification (ลูกศร) ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดง an irregular spiculated hypoechoic mass with internal vascularity at left upper mid part (ลูกศร) ง. เป็นภาพ shear wave elastography แสดงลักษณะของ rim stiffness

### ลักษณะภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของมะเร็งเต้านมชนิด luminal

มะเร็งเต้านมชนิด luminal มักจะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular ร่วมกับขอบเขตยื่นแหลม และมี enhancement (enhancing irregular mass with spiculated margin) และมักจะไม่พบ rim enhancement<sup>(12)</sup> โดยจากหลายการศึกษาพบว่ามะเร็งเต้านมชนิด luminal ที่มี HER2- มักจะไม่พบรอยโรคที่ตำแหน่งอื่นของเต้านม (multifocal or multicentric disease) และไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ (รูปที่ 2)

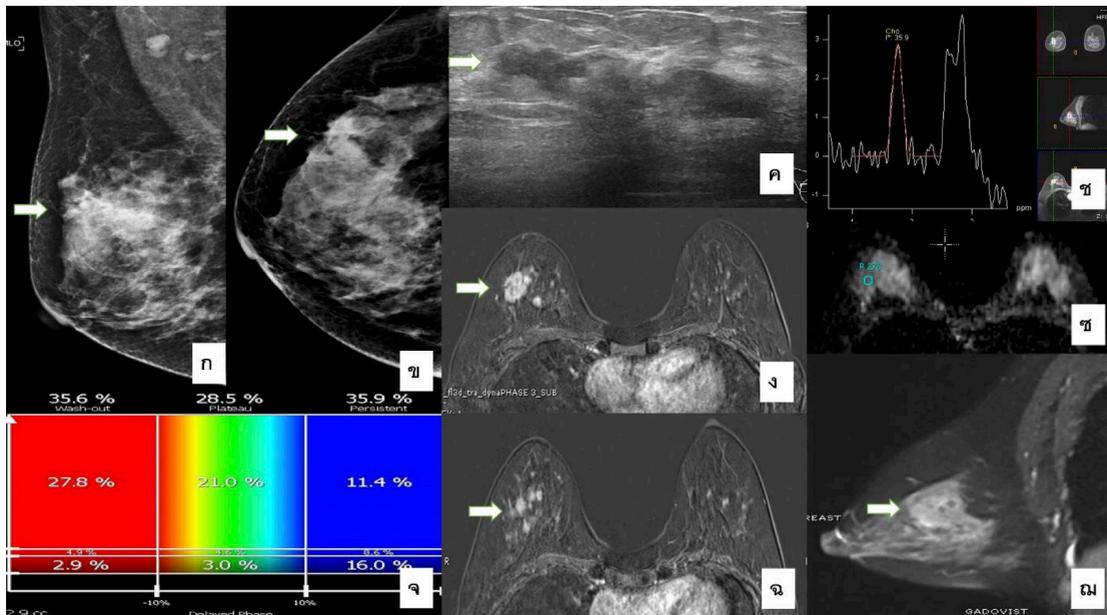
แต่อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมชนิด luminal B มักจะพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้มากกว่ามะเร็งเต้านมชนิด luminal A และพบรอยโรคที่ตำแหน่งอื่นได้มากกว่า luminal A ถึง 2.8 เท่า<sup>(13)</sup> โดยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเต้านมก่อนการผ่าตัดสามารถประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้ดีกว่าในมะเร็งเต้านมชนิด luminal B โดยมีค่าทำนายผลบวก (positive predictive value, PPV) สูงกว่าในมะเร็งเต้านมชนิด luminal A อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 76 vs ร้อยละ 28)<sup>(14)</sup>

เนื่องจากมะเร็งเต้านมชนิด luminal A มักจะพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ไม่มากนัก จึงมีการศึกษาเพิ่มเติมของ Kato และคณะ<sup>(15)</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal

A ที่มี clinically node-negative โดยใช้ค่า apparent diffusion coefficient (ADC) ในก้อนมะเร็งเต้านมชนิด luminal A และพบว่าค่า ADC ที่ต่ำของก้อนมะเร็งมีความไวสูงในการบ่งบอกว่าน่าจะมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ รวมถึงมีค่าการทำนายผลลบสูง (negative predictive value, NPV) เช่นกัน ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal A ที่มีค่า ADC สูงในอนาคตอาจจะสามารถละเว้นการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้แบบเซนทิเนลได้

### การแพร่กระจายของตัวโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal

ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด luminal มักจะมีการกลับเป็นซ้ำของตัวโรคในช่วงเวลาระหว่าง 5 ถึง 15 ปีภายหลังจากการรักษา โดยบริเวณที่มักจะมีการแพร่กระจายของตัวโรคได้มากที่สุดคือกระดูก และรองลงมาคือสมอง ตับ และปอด<sup>(16, 17)</sup>



รูปที่ 2. ผู้ป่วยหญิงอายุ 49 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิด luminal B ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC พบ an irregular indistinct hyperdense mass at right upper outer quadrant (ลูกศร) ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดง an irregular indistinct hypoechoic mass at right upper outer quadrant (ลูกศร) ง., ฉ. และ ฉ. เป็นภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเต้านม (subtracted post contrast T1FS image) พบเป็น an irregular indistinct heterogeneous enhancing mass at right upper outer quadrant with satellite nodules (ลูกศรในภาพ ฉ.) จ. เป็นภาพแสดง volume kinetic curve enhancement ให้ลักษณะเป็น washout pattern ร้อยละ 35.6 ข. เป็นภาพ MR spectroscopy แสดงให้เห็น increase choline peak ในตัวก้อนมะเร็ง ช. เป็นภาพ ADC map แสดงให้เห็นค่า ADC ที่ต่ำในตัวก้อนมะเร็ง

## มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched (HER2+ tumor)

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched เป็นมะเร็งเต้านมที่พบได้ประมาณร้อยละ 12-20 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด มะเร็งชนิดนี้จะพบ overexpression ของ Erb-B2 (HER2) oncogene และมีระดับของ estrogen receptor ที่ต่ำ นอกจากนี้ยังพบว่า HER2-oncogene เป็นตัวบ่งชี้การพยากรณ์โรคที่สำคัญในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมเพราะบ่งถึงอัตราการรอดจากมะเร็ง (disease free survival, DFS) และอัตราการอยู่รอดโดยรวม (overall survival, OS) ของผู้ป่วย<sup>(6)</sup>

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มักจะพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้มากและมี histological grade ที่สูง<sup>(7)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า HER2+ overexpression เกี่ยวข้องกับการที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงที่ก้อนมะเร็งมากขึ้นเนื่องจากการผลิต vascular endothelial growth factor (VEGF) เพิ่มมากขึ้น<sup>(18)</sup>

### ลักษณะภาพแมมโมแกรมของมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มักจะเห็นเป็นก้อนร่วมกับหินปูน หรืออาจจะพบเป็นหินปูนเพียงอย่างเดียว โดยลักษณะของหินปูนอาจจะเป็นแบบ pleomorphic, fine linear หรือ fine linear branching<sup>(19)</sup> และขอบเขตของก้อนมักจะจะเป็นแบบขอบยื่นแหลม (spiculated) หรือขอบไม่เรียบ (non-circumscribed)<sup>(6)</sup> (รูปที่ 3) นอกจากนี้ยังพบว่าความหนาแน่นของเนื้อเยื่อเต้านมที่เพิ่มขึ้นมักเกี่ยวข้องกับการเพิ่มโอกาสในการพบ overexpression ของ HER2<sup>(7)</sup>

### ลักษณะภาพอัลตราซาวด์ของมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched จะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขต non-circumscribed และ hypoechogenicity ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณก้อน (increased internal vascularity)<sup>(6, 7)</sup> (รูปที่ 3) นอกจากนี้ยังพบว่าประมาณหนึ่งในสามของก้อนมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched ให้ลักษณะเป็น echogenic halo และ posterior acoustic enhancement ได้<sup>(20)</sup>

### ลักษณะภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched

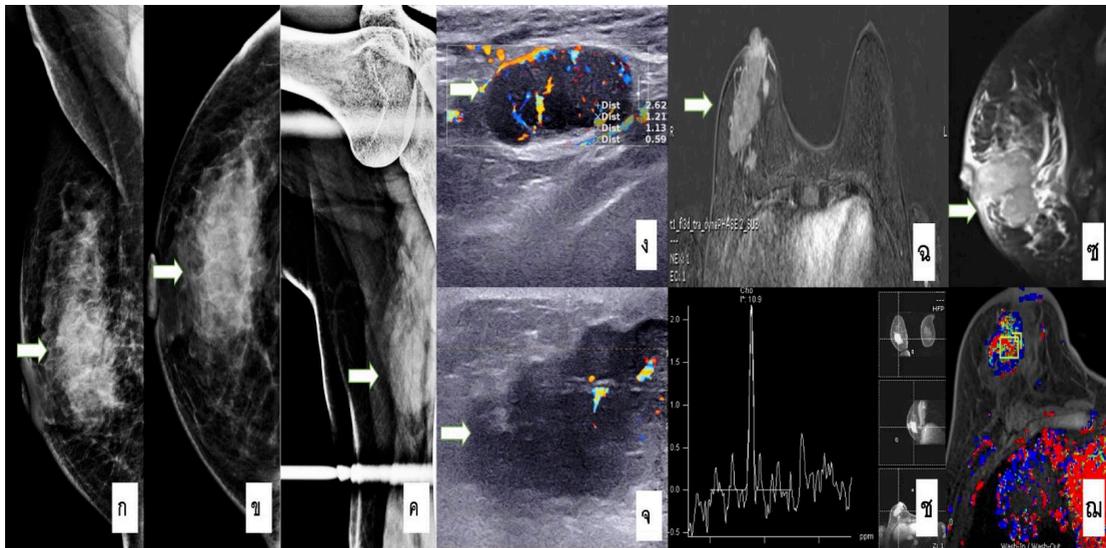
มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มักจะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่าง irregular ร่วมกับขอบเขตยื่นแหลมหรือ non-circumscribed และมีลักษณะเป็น washout kinetic enhancement pattern นอกจากนี้ยังสามารถเป็นลักษณะ non-mass enhancement ในรูปแบบของ linear distribution<sup>(13, 21)</sup> โดยพบว่าลักษณะของ internal enhancement pattern เป็นแบบ heterogeneous และค่า ADC ของก้อนมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มีค่าสูงกว่ามะเร็งเต้านมชนิดอื่น<sup>(22)</sup> (รูปที่ 3)

มะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched มักจะพบรอยโรคที่ตำแหน่งอื่นของเต้านม (multifocal or multicentric disease) ได้มากกว่ามะเร็งชนิด luminal A ถึง 4.1 เท่า<sup>(13)</sup> นอกจากนี้ยังมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ได้มากกว่ามะเร็งชนิด luminal A ถึง 2 เท่า<sup>(23)</sup>

สำหรับการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาให้ยาก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched ด้วยการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบว่าสามารถประเมินได้ค่อนข้างแม่นยำพบการประเมินต่ำกว่าความเป็นจริงได้น้อย (underestimation)<sup>(24)</sup>

### การแพร่กระจายของตัวโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched

การพยากรณ์โรคในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched ไม่ดีเนื่องจากตัวโรคมักจะอยู่ในระยะที่รุนแรงตั้งแต่แรกเริ่มวินิจฉัย ดังนั้นจึงมักจะมีอาการกลับเป็นซ้ำของตัวโรคในช่วงเวลา 5 ปีแรกภายหลังจากการรักษา และจะพบร่วมกับมีการแพร่กระจายของตัวโรคทั้งบริเวณใกล้เคียงและการแพร่กระจายระยะไกล (locoregional and distant metastases) มะเร็งชนิดนี้พบการแพร่กระจายไปยังตับได้มาก และเกือบร้อยละ 50 ของผู้ป่วยพบการแพร่กระจายไปยังสมองและระบบประสาท<sup>(16)</sup>



รูปที่ 3. ผู้ป่วยหญิงอายุ 50 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิด HER2-enriched ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC แสดงลักษณะของ an irregular indistinct hyperdense mass contained pleomorphic microcalcifications at right outer mid part (ลูกศร) ค. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า axillary แสดงให้เห็น an enlarged right axillary node with loss of fatty hilum (ลูกศร) ง. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงให้เห็น an enlarged right axillary node with loss of fatty hilum and hypervascularity (ลูกศร) จ. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงให้เห็น an irregular indistinct hypoechoic mass with posterior acoustic shadowing and internal calcifications (ลูกศร) ฉ. เป็นภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (subtracted post contrast TIFS image) แสดงให้เห็น an irregular indistinct heterogeneous enhancing mass at right outer mid part with right nipple involvement and satellite nodules (ลูกศร) ช. เป็นภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (sagittal T2FS image) แสดงให้เห็นว่าในตัวก้อนให้ลักษณะ hyposignal intensity (SI) on T2W image ซ. เป็นภาพ MR spectroscopy แสดงให้เห็น increased choline peak ในตัวก้อนมะเร็ง ฉ. เป็นภาพแสดง color map ของ volume kinetic curve enhancement พบว่าลักษณะ washout kinetic enhancement pattern ในตัวก้อนมะเร็ง

## มะเร็งเต้านมชนิด basal-like หรือ triple negative breast cancer (TNBC)

มะเร็งเต้านมชนิด TNBC พบได้ประมาณร้อยละ 10-20 ของมะเร็งเต้านมทั้งหมด นิยามของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC และ มะเร็งเต้านมชนิด basal-like สามารถใช้แทนกันได้เนื่องจากร้อยละ 86 ของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC ที่ตรวจพบเป็น basal-like subtype<sup>(2)</sup> จากข้อมูลทางด้านพันธุกรรม (genetic profiling) พบว่า TNBC เป็นมะเร็งเต้านมชนิดที่มีความหลากหลายของก้อนมะเร็งมากที่สุด (heterogeneity of the tumor)<sup>(25)</sup>

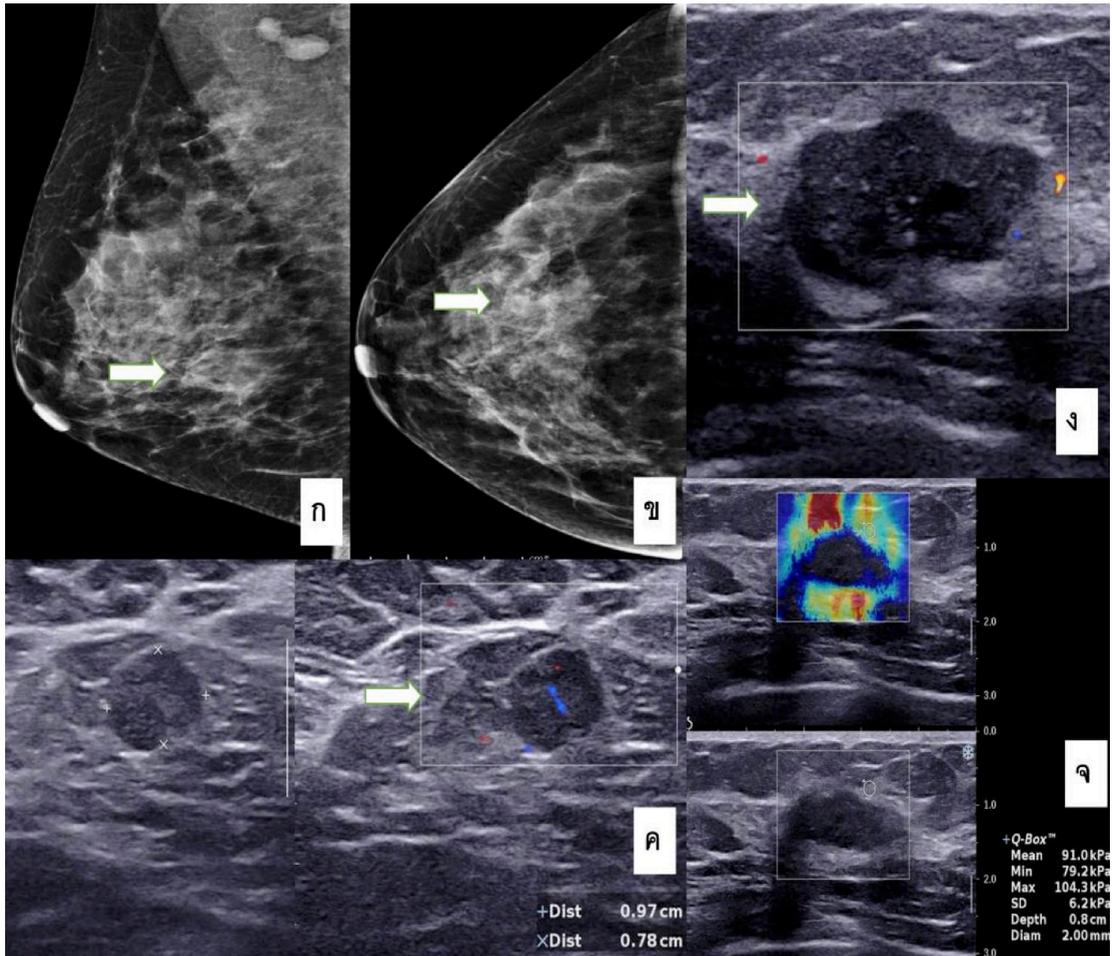
มะเร็งเต้านมชนิด TNBC พบได้บ่อยในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือน โดยพบว่าเกือบร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะพบ BRCA mutation ร่วมด้วยโดยเฉพาะ BRCA1<sup>(20)</sup> สำหรับมะเร็งเต้านมชนิด TNBC การรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดถือเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดมากกว่า 5 มม. ที่อาจจะพบหรือไม่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ร่วมด้วย<sup>(26)</sup> และพบอัตราการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์ (pCR) หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร anthracycline/taxane ประมาณร้อยละ 25-35 สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่พบการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์จะมีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบการตอบสนองทางพยาธิวิทยาแบบสมบูรณ์<sup>(8)</sup>

### ลักษณะภาพแมมโมแกรมของมะเร็งเต้านมชนิด Triple negative (TNBC)

มะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะเห็นเป็นก้อนที่มีรูปร่างค่อนข้างกลม (round shape) และขอบเรียบ (circumscribed margin) แต่มักจะไม่เห็นหินปูนหรือ architectural distortion ร่วมด้วย ลักษณะของก้อนที่ค่อนข้างกลมและมีขอบเรียบมักจะพบในก้อนมะเร็งที่มี histological grade สูง (รูปที่ 4) และการที่ไม่พบหินปูนร่วมด้วยในก้อนมะเร็งอาจจะเกิดจากก้อนมะเร็งชนิด TNBC มีการเจริญเติบโตเร็วทำให้ข้ามผ่านช่วงที่เป็นระยะไม่ลุกลาม (in-situ stage)<sup>(27, 28)</sup>

### ลักษณะภาพอัลตราซาวด์ของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC

มะเร็งเต้านมชนิด TNBC จะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่างกลมหรือวงรี (round/oval) ขอบเขต non-circumscribed, hypoechogenicity และ posterior acoustic enhancement (รูปที่ 4) อย่างไรก็ตามสามารถพบลักษณะขอบเขตแบบ circumscribed ได้มากถึงร้อยละ 20 และลักษณะ parallel orientation ได้มากกว่าร้อยละ 50 ทำให้อาจเกิดการวินิจฉัยผิดว่าเป็นรอยโรคชนิดธรรมดา (benign lesion) เช่น fibroadenoma, complicated cysts หรือ hematoma ได้<sup>(7, 29-31)</sup> ดังนั้นการใช้ขนาดของก้อนที่มีลักษณะแบบ benign appearance มาช่วยตัดสินใจในการส่งตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาจึงอาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>(19)</sup>



รูปที่ 4. ผู้ป่วยหญิงอายุ 46 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็นมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ก. และ ข. เป็นภาพแมมโมแกรมในท่า MLO และ CC แสดงให้เห็น a partially circumscribed isodense mass at right lower outer quadrant (ลูกศร) ร่วมกับมี few right axillary nodes with loss of fatty hilum ค. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดงให้เห็น a 0.8x1.0 ซม. right axillary node with loss of fatty hilum (ลูกศร) ง. เป็นภาพอัลตราซาวด์แสดง an oval partially circumscribed heterogeneous hypoechoic mass with posterior acoustic enhancement and minimal peripheral vascularity (ลูกศร) จ. เป็นภาพ shear wave elastography แสดงให้เห็นลักษณะ rim stiffness บริเวณขอบของก้อนมะเร็ง

#### ลักษณะภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC

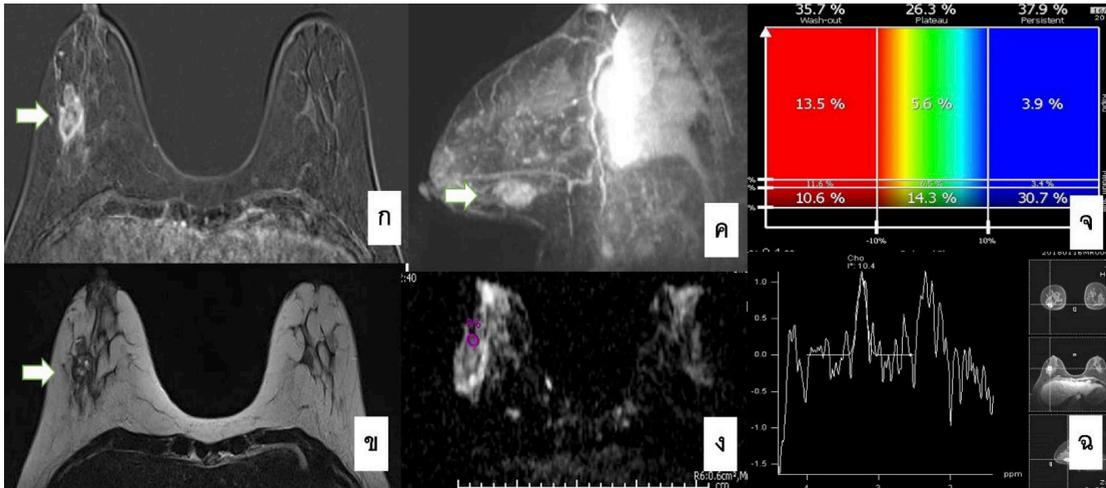
มะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะให้ลักษณะเป็นก้อนที่มีรูปร่างกลมหรือวงรี ขอบเขตเป็นขอบยื่นแหลม (spiculated) แต่พบลักษณะขอบเขตแบบ circumscribed ได้ประมาณร้อยละ 10-20 มะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะมีขนาดใหญ่และพบการตายของเนื้อเยื่อ (tumor necrosis) ได้มากกว่ามะเร็งเต้านมชนิดอื่น<sup>(30, 32)</sup>

ลักษณะ rim enhancement ร่วมกับ high signal intensity on T2-weighted image ซึ่งเกิดจาก central necrosis ของก้อนมะเร็งพบได้บ่อยในมะเร็งเต้านมชนิด TNBC<sup>(22)</sup> นอกจากนี้จะพบลักษณะเป็น

washout kinetic enhancement pattern ได้มากร่วมกับมี peritumoral edema<sup>(7, 12, 22)</sup> (รูปที่ 5)

โดยส่วนใหญ่มะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะให้ลักษณะรอยโรคเป็น unifocal แต่สามารถให้ลักษณะเป็นแบบรอยโรคหลายตำแหน่ง (multicentric disease) ได้ประมาณร้อยละ 20-25<sup>(13, 30)</sup>

การตรวจเต้านมด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหลังจากการรักษาด้วยการให้ยาก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด TNBC มีค่าทำนายผลลบ (negative predictive value) สูงถึงร้อยละ 60<sup>(33)</sup>



รูปที่ 5. เป็นภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple negative ก. เป็นภาพ subtracted post contrast T1FS image ค. เป็นภาพ MIP image แสดงให้เห็น an oval shape heterogeneous enhancing mass at right outer mid part with rim enhancement (ลูกศร) ข. เป็นภาพ T2W image แสดงให้เห็นว่าบางส่วนของก้อนมะเร็งให้ลักษณะเป็น hypersignal intensity (SI) ซึ่งอาจจะบ่งถึง tumor necrosis ง. เป็นภาพ ADC map แสดงให้เห็นว่าก้อนมะเร็งมีค่า ADC ที่ต่ำ (restricted diffusion) จ. เป็นภาพแสดง volume kinetic enhancement แสดงให้เห็นลักษณะเป็น washout enhancement pattern ในตัวก้อนมะเร็ง ฉ. เป็นภาพ MR spectroscopy แสดงให้เห็นว่ามี increased choline peak ในก้อนมะเร็ง

### การแพร่กระจายของตัวโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด TNBC

การแพร่กระจายของตัวโรคในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมกลุ่มนี้จะแตกต่างจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดอื่น โดยจะมีความเสี่ยงในการแพร่กระจายของตัวโรคได้มากในช่วงสามปีแรกหลังจากได้รับการวินิจฉัยและอัตราการแพร่กระจายของตัวโรคจะลดลงหลังจากนั้น ดังนั้นการตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อประเมินการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังส่วนต่าง ๆ ตั้งแต่แรกจึงมีความสำคัญมากในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดนี้<sup>(7, 34)</sup>

การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านมชนิด TNBC มักจะพบที่ระบบประสาทและปอดได้บ่อย และพบบริเวณกระดูกและตับได้น้อยกว่า<sup>(35)</sup> หากพบการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ระบบประสาทผู้ป่วยจะมี median survival น้อยกว่า 6 เดือน<sup>(6)</sup>

## ทิศทางในอนาคตของการตรวจทางรังสีวิทยาสำหรับมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes

มะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes จะมีลักษณะบางอย่างเฉพาะที่สามารถใช้ในการแยกมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว อย่างไรก็ตามความถูกต้องแม่นยำอาจจะยังไม่มากนัก

ปัจจุบันได้มีการใช้ radiomics ซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่มีการดึงข้อมูลในรูปแบบเชิงปริมาณ (quantitative features) ของภาพทางรังสีวิทยาเพื่อนำมาใช้ในการวิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลทางคลินิกในการช่วยแยกมะเร็งเต้านมแต่ละ molecular subtypes จากการศึกษาของ Leithner และคณะ<sup>(36)</sup> พบว่าการใช้ radiomics มีความแม่นยำในการแยกมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes ได้มากถึงร้อยละ 81-89 นอกจากนี้ปัจจุบันยังมีการประยุกต์ใช้วิธี deep learning ร่วมกับ radiomics เพื่อให้มีความแม่นยำมากขึ้นในการใช้งานทางด้านรังสีวิทยาทั้งในแง่การแยกชนิดของ molecular subtypes การทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการทำนายผลลัพธ์เรื่องการอยู่รอด (survival outcome)<sup>(8, 37)</sup>

ในอนาคตอันใกล้ radiomics parameters ร่วมกับ deep learning algorithm และ artificial intelligence (AI) อาจจะกลายเป็น surrogate markers ที่ช่วยให้การรักษามะเร็งเต้านมมีประสิทธิภาพมากขึ้น<sup>(7, 8)</sup>

## บทสรุป

ถึงแม้ว่าลักษณะภาพทางรังสีวิทยาของมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes จะมีส่วนที่คล้ายคลึงกัน แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าลักษณะบางอย่างเป็นลักษณะเฉพาะตัวของมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes การตรวจทางรังสีวิทยาเต้านมมีส่วนช่วยในการประเมินผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งในแง่ของการช่วยจำแนก molecular subtypes การตอบสนองต่อการรักษาและการพยากรณ์โรค รวมถึงเป็น imaging biomarkers ที่จะช่วยให้การรักษามะเร็งเต้านมมีประสิทธิภาพมากขึ้น

ตารางที่ 2. แสดงลักษณะภาพทางรังสีวิทยาของมะเร็งเต้านมในแต่ละ molecular subtypes<sup>(6-8, 22)</sup>

Molecular subtypes	Luminal A	Luminal B	HER2-enriched	TNBC
แมมโมแกรม	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขตยื่นแหลม และมักไม่พบหินปูน	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขตยื่นแหลม และพบหินปูนได้ในกลุ่ม (HER2+)	ก้อนร่วมกับหินปูน หรืออาจพบเป็นหินปูนเพียงอย่างเดียว โดยลักษณะของหินปูนอาจจะเป็นแบบ pleomorphic, fine linear หรือ fine linear branching	ก้อนที่มีรูปร่างค่อนข้างกลม (round shape) และขอบเรียบ (circumscribed margin) แต่มักจะไม่มีเห็นหินปูนหรือ architectural distortion ร่วมด้วย
อัลตราซาวด์	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขต non-circumscribed และ posterior acoustic shadowing	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขต non-circumscribed และ posterior acoustic shadowing ร่วมกับมีหลอดเลือดมาเลี้ยงเพิ่มขึ้น	ก้อนที่มีรูปร่าง irregular ขอบเขต non-circumscribed และ hypoechogenicity ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณก้อน	ก้อนที่มีรูปร่างกลมหรือวงรี (round/oval), ขอบเขต non-circumscribed, hypoechogenicity และ posterior acoustic enhancement
คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า				
Enhancement pattern	Heterogeneous	Heterogeneous	Heterogeneous	Rim enhancement
รูปร่างของก้อน	Irregular	Irregular	Irregular	Round/oval
ขอบเขตของก้อน	Spiculated	Spiculated/non-circumscribed	Spiculated/non-circumscribed	Smooth
T2 signal intensity	Low/iso	Low/iso	Low	High
ค่า ADC	Mixed results	Lower	Higher	Higher
อื่น ๆ	No peritumoral edema	Multifocal/multicentric Skin nipple areolar extension	Peritumoral edema	Unifocal, peritumoral edema

TNBC: triple negative breast cancer

## เอกสารอ้างอิง

1. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70.
2. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24 Suppl 2:S26-35.
3. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700-12.
4. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541-57.
5. Soliman NA, Yussif SM. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biol Med* 2016;13:496-504.
6. Johnson KS, Conant EF, Soo MS. Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *Journal of Breast Imaging* 2020;3:12-24.
7. Awad B, Chandora A, Bassett B, Hermecz B, Woodard S. Classifying Breast Cancer Metastasis Based on Imaging of Tumor Primary and Tumor Biology. *Diagnostics (Basel)* 2023;13.
8. Cho N. Imaging features of breast cancer molecular subtypes: state of the art. *J Pathol Transl Med* 2021;55:16-25.
9. Baré M, Torà N, Salas D, Sentís M, Ferrer J, Ibáñez J, et al. Mammographic and clinical characteristics of different phenotypes of screen-detected and interval breast cancers in a nationwide screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154:403-15.
10. Tamaki K, Ishida T, Miyashita M, Amari M, Ohuchi N, Tamaki N, et al. Correlation between mammographic findings and corresponding histopathology: potential predictors for biological characteristics of breast diseases. *Cancer Sci* 2011;102:2179-85.
11. Rashmi S, Kamala S, Murthy SS, Kotha S, Rao YS, Chaudhary KV. Predicting the molecular subtype of breast cancer based on mammography and ultrasound findings. *Indian J Radiol Imaging* 2018;28:354-61.
12. Galati F, Rizzo V, Moffa G, Caramanico C, Kripa E, Cerbelli B, et al. Radiologic-pathologic correlation in breast cancer: do MRI biomarkers correlate with pathologic features and molecular subtypes? *Eur Radiol Exp* 2022;6:39.
13. Grimm LJ, Johnson KS, Marcom PK, Baker JA, Soo MS. Can breast cancer molecular subtype help to select patients for preoperative MR imaging? *Radiology* 2015;274:352-8.
14. Plaza MJ, Handa P, Esserman LE. Preoperative MRI Evaluation of Axillary Lymph Nodes in Invasive Ductal Carcinoma: Comparison of Luminal A Versus Luminal B Subtypes in a

- Paradigm Using Ki-67 and Receptor Status. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208:910-5.
15. Kato F, Kudo K, Yamashita H, Baba M, Shimizu A, Oyama-Manabe N, et al. Predicting metastasis in clinically negative axillary lymph nodes with minimum apparent diffusion coefficient value in luminal A-like breast cancer. *Breast Cancer* 2019;26:628-36.
  16. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget* 2017;8:27990-6.
  17. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271-7.
  18. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
  19. Shaikh S, Rasheed A. Predicting Molecular Subtypes of Breast Cancer with Mammography and Ultrasound Findings: Introduction of Sono-Mammometry Score. *Radiol Res Pract* 2021;2021:6691958.
  20. Zhang L, Li J, Xiao Y, Cui H, Du G, Wang Y, et al. Identifying ultrasound and clinical features of breast cancer molecular subtypes by ensemble decision. *Sci Rep* 2015;5:11085.
  21. Navarro Vilar L, Alandete Germán SP, Medina García R, Blanc García E, Camarasa Lillo N, Vilar Samper J. MR Imaging Findings in Molecular Subtypes of Breast Cancer According to BIRADS System. *Breast J* 2017;23:421-8.
  22. Ab Mumin N, Ramli Hamid MT, Wong JHD, Rahmat K, Ng KH. Magnetic Resonance Imaging Phenotypes of Breast Cancer Molecular Subtypes: A Systematic Review. *Acad Radiol* 2022;29 Suppl 1:S89-s106.
  23. Ha R, Jin B, Mango V, Friedlander L, Miloshev V, Malak S, et al. Breast cancer molecular subtype as a predictor of the utility of preoperative MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:1354-60.
  24. Mukhtar RA, Yau C, Rosen M, Tandon VJ, Hylton N, Esserman LJ. Clinically meaningful tumor reduction rates vary by prechemotherapy MRI phenotype and tumor subtype in the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Ann Surg Oncol* 2013;20:3823-30.
  25. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750-67.
  26. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-59.
  27. Dogan BE, Turnbull LW. Imaging of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 6:vi23-9.

28. Lamb PM, Perry NM, Vinnicombe SJ, Wells CA. Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Clin Radiol* 2000;55:40-4.
29. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology* 2008;246:367-75.
30. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1160-6.
31. Krizmanich-Conniff KM, Paramagul C, Patterson SK, Helvie MA, Roubidoux MA, Myles JD, et al. Triple receptor-negative breast cancer: imaging and clinical characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:458-64.
32. Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim JA, Kim EK. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging: comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol* 2012;22:1724-34.
33. Weber JJ, Jochelson MS, Eaton A, Zabor EC, Barrio AV, Gemignani ML, et al. MRI and Prediction of Pathologic Complete Response in the Breast and Axilla after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Surg* 2017;225:740-6.
34. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275-81.
35. Chikarmane SA, Tirumani SH, Howard SA, Jagannathan JP, DiPiro PJ. Metastatic patterns of breast cancer subtypes: what radiologists should know in the era of personalized cancer medicine. *Clin Radiol* 2015;70:1-10.
36. Leithner D, Horvat JV, Marino MA, Bernard-Davila B, Jochelson MS, Ochoa-Albiztegui RE, et al. Radiomic signatures with contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the assessment of breast cancer receptor status and molecular subtypes: initial results. *Breast Cancer Res* 2019;21:106.
37. Lee SH, Park H, Ko ES. Radiomics in Breast Imaging from Techniques to Clinical Applications: A Review. *Korean J Radiol* 2020;21:779-92.