


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Differentiating basal-like and normal-like subtypes of triple negative breast cancer by using radiological analysis methods

Rugilė Mikalčiūtė-Ramanauskienė¹, Simona Rūta Letautienė^{1,2}

¹*Vilnius University Faculty of Medicine*

²*National Cancer Institute*

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy among women. One of its most aggressive forms is considered to be triple negative breast carcinoma (TNBC), which can be divided into two subtypes: basal-like and normal-like. Invasive carcinoma is diagnosed in over 80% of TNBC cases. Nevertheless, subtypes have different prognosis and treatment options. Prognosis of the basal-like type is worse and treatment success rate depends on how early treatment is started. Immunohistochemistry is being used to differentiate these subtypes. While waiting for results of histological examination, radiological images can help differentiate subtypes faster: more time is left to make a proper treatment plan. The following characteristic differences were observed in the literature analysis. Most common basal-like tumour features: increased tumour mass, angular or spicular edges and no calcinates. And normal-like tumour features: smaller tumour mass, microlobular edges, lateral shadowing. Moreover, diagnostic sensitivity and specificity can be increased by using a combination of a mammogram and an ultrasound. Due to lack of data, MRI was not included in differential diagnosis of normal-like and basal-like subtypes. However, knowing most common characteristics of these subtypes in mammograms and US can be helpful in differentiating TNBC subtypes more quickly, which can result in increased time for effective treatment planning.

Aim: To distinguish the most significant radiological features for the differential diagnosis of normal-like and basal-like subtypes of triple negative breast cancer.

Methods: International database such as Pubmed and ClinicalKey was used as the source of literature. We used keywords to find articles related to our topic. A total number of 130 articles were evaluated and repetitive and unrelated ones were removed, which resulted in almost 40 suitable articles being analysed and used.

Keywords: Triple negative breast cancer, ultrasound, mammogram.

Trigubai neigiamų krūties karcinomų bazalinių ir normalių potipių radiologinių požymių palyginimas

Rugilė Mikalčiūtė-Ramanauskienė¹, Simona Rūta Letautienė²

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

²Nacionalinis vėžio institutas

Santrauka

Krūties vėžys – dažniausias piktybinis vėžys moterų tarpe. Viena agresyviausių jo formų laikoma trigubai neigiama krūties karcinoma (angl. *TNBC*), kuri skirstoma į du potipius: bazalinį ir normalų. Virš 80% *TNBC* atveju nustatoma invazyvi karcinoma. Nepaisant to, *TNBC* tipai yra skirtingos prognozės bei gydymo. Bazalinio subtipo prognozė blogesnė, o gydymo sėkmė priklauso nuo to, kaip greitai bus pradėtas gydymas. Imunohistochemija naudojama šiems potipiams diferencijuoti. O laukiant histologinio tyrimo atsakymo, radiologiniais tyrimais galima identifikuoti greičiau, lieka daugiau laiko gydymo plano sudarymui, greičiau pradedamas gydymas. Literatūros analizėje nagrinėjami būdingiausi skirtumai tarp tipų. Nustatyti bazalinio tipo požymiai: didesnė naviko masė, kampuoti ar spygliniai jo kraštai, nestebimi kalcinatai, o normalaus tipo požymiai: mažesnė tumoros masė, mikrolobuliniai jo kraštai, dažnai matomas lateralinis šešėlis. Be to, kombinuojant mamogramos ir ultragarso tyrimus padidinamas diagnostinis jautrumas ir specifiškumas. Ir nors dėl duomenų stokos MRT neįtrauktas į potipių diferencinę diagnostiką, bet atpažįstant mamogramos ir UG požymius, būdingus *TNBC* tipams, galima greičiau diferencijuoti potipius, padidėja laiko rezervas efektyvaus gydymo plano sudarymui.

Tikslas: Diferencinei trigubai neigiamo krūties vėžio normalaus ir bazalinio subtipų diagnostikai išskirti reikšmingiausias radiologinius požymius.

Darbo metodika: Literatūros paieškai naudotos tarptautinės duomenų bazės Pubmed, ClinicalKey ir kt. Naudoti raktažodžiai, pagal kuriuos atlikta 130 straipsnių patikra, pašalinti besikartojantys ar neatitinkantys temos straipsniai. Analizuojant likusius straipsnius atrinkta beveik 40 pranešimų, susijusių su šio darbo tema.

Raktažodžiai: Mamograma, ultragarsas, trigubai neigiamas krūties vėžys.

Ivadas

Krūties vėžys - antra pagal dažnį piktybinė liga po plaučių vėžio. Kasmet pasaulyje naujų krūties vėžio atvejų registruojama virš 1,5 mln. 2012 metų duomenimis naujų atvejų užfiksuota apie 1,7 mln. (25 proc. visų vėžio atvejų) (1). Lietuvoje tais metais diagnozuoti 1 526 krūties vėžio atvejai (18 proc. visų moterų piktybinių navikų) (2). Viena iš devynių moterų turi tikimybę susirgti šia liga, tai yra dažniausia onkologinė moterų liga Lietuvoje bei daugelyje Europos šalių, JAV, Kanadoje, Australijoje (3). Krūties vėžys pirmauja pagal mirtinumą net 101-oje pasaulio šalyje (4). Lyginant Lietuvos ir Europos šalių moterų sergamumo krūties vėžiu standartizuotus rodiklius, nustatyta, kad Lietuvoje perpus mažesnis sergamumas (65,2 atv./100 000 gyv.) nei Prancūzijoje (118,6 atv./100 000 gyv.), Olandijoje (131,3 atv./100 000 gyv.), Suomijoje (121,0 atv./100 000 gyv.), bet mirtinumą rodikliai beveik vienodi (23,4; 23,7; 26,0; 19,7 atv./100 000 gyv. atitinkamai) (5). Iš pateiktų skaičių galima spręsti, kad Lietuvoje nepakankamai didelis dėmesys skiriamas šiai problemai spręsti, nepaisant to, kad nuo 2005 metų mūsų šalyje vykdoma profilaktinė krūtų patikros programa moterims (6). Kol kas visos priežastys, sukeliančios krūties vėžį, nėra žinomos. Dažniausiai krūties vėžiu serga vyresnės moterys, jaunoms rizika susirgti šia liga nėra didelė. Tačiau didėjant amžiui – didėja ir rizika susirgti. Statistiškai nustatyta, kad daugiausia naujų krūties vėžio atvejų nustatoma virš 50 metų amžiaus (7). Identifikuojami šeši skirtingi subtipai, kurie tarpusavyje skiriasi klinikiniu pasireiškimu, prognoze ir atsaku į gydymą: Luminal A, Luminal B, Her2-teigiamas, bazalinis, klaudino-sumažėjimo ir normalus subtipai. Bazalinis ir normalus subtipai priskiriami trigubai neigiamam krūties vėžio (angl. *Triple negative breast cancer, TNBC*) fenotipui: neturi estrogeno, progesterono ir Her2 hormonų receptorių (8). TNBC sudaro nuo 10% iki 20% visų krūties vėžio atvejų ir laikomas biologiškai agresyviausiu (9). Ši karcinoma paveikia gana jauno amžiaus žmones: 72,6% susergera jaunesni nei 50 metų (10). Be to, net 70% vėžio atvejų, kai randama BRCA1

mutacija, nustatomas trigubai neigiamas vėžys (11). Radiologiškai tiriant trigubai neigiamą karcinomą dažnai nematoma svarbiausių piktybiškumo kriterijų, būdingų kitų tipų krūties vėžiams: nereguliarios formos, spygliinių kraštų ir kalcifikatų. Tokiais atvejais vaizduose randama ovalios formos naviko masė, apribotais lygiais kraštais, kas labiau būdinga gerybiniams dariniais, pavyzdžiui, fibroadenomoms (12,13). Bazalinio subtipo vėžiai sudaro 15-20%, o normalaus subtipo 5-10% visų krūties vėžio tipų. Šie tipai yra skirtingos prognozės: bazalinis tipas turi didesnę piktybiškumo potencialą ir blogesnę bendrą prognozę (14). Normalus ir bazalinis tipas gydomi skirtingai, todėl diagnozuojant svarbi šių tipų diferenciacija. Ankstyvas šių subtipų identifikavimas ir suklasifikavimas yra itin reikšmingas klinikinei vėžio prognozei. Radiologiniais tyrimais anksčiau diferencijavus subtipus, būtų galima pasiekti geresnių gydymo rezultatų, gydytojais turėtų laiko kruopščiau suplanuoti tinkamiausią gydymo būdą (14).

Krūties anatomija

Krūtis yra ant krūtinės sienos giliosios krūtinės laštos fascijos, o krūtį apgaubia paviršinė krūtinės laštos fascija. Pakabinamieji (Kuperio) raiščiai sujungia du sluoksnius, suteikdami krūčiai formą ir atramą. Centrinėje krūties dalyje išsidėsčiusi aureolė su speneliu. Į spenelį išeina surenkamieji kanalėliai. Spenelių – aureolės komplekse randama riebalinių liaukų, dar žinomų kaip Montgomerio liaukos. Mažos iškilios mazgelių struktūros (Morgagni gumburėliai) randamos visoje aureolėje. Jos parodo Montgomerio liaukų kanalų angų atsivėrimo vietas ant odos paviršiaus (15).

Krūties skersmuo vidutiniškai yra nuo 10 cm iki 12 cm, o storis tarp 5 cm ir 7 cm. Krūtys yra schematiškai padalintos į keturis kvadrantus - du viršutinius ir du apatinius (16).

Spenelių – aureolės komplekse giliojoje dalyje krūtinė dalinama į 15–25 skilteles. Skilteles formuoja išsišakojanti latakų sistema, einanti iš surenkamųjų latakų į galinių latakų lobulinius vienetus (angl. *TDLU*). TDLU skaičius skiltyje priklauso nuo amžiaus,

laktacijos, gimdymų skaičiaus ir hormoninės būklės. Riebalinio audinio daugėja baigiantis reprodukciniam gyvenimui. Pagrindinė latakėlių sistema lieka nepakitusi, bet lobulinių vienetų skaičius sumažėja. Šie pokyčiai pasireiškia krūtų tankio pakitimais, matomais mamogramoje (17).

Krūties karcinoma išsivysto iš epitelinių ląstelių, kurios iškloja galinių latakų lobulinį vienetą. Karcinoma laikoma invazine, kai piktybinės ląstelės išplinta per TDLU bazinę membraną į normalius krūties audinius. Neišplintančios už bazinės membranos piktybinės ląstelės vadinamos neinvazinėmis arba *in situ*. Didžioji dalis krūties vėžio atvejų atsiranda iš latakų karcinomos *in situ* (DCIS) (17). Tačiau TNBC 82% atvejų nustatoma kaip invazinė karcinoma, t.y. išplitusi už bazinės membranos. Lyginant bazalinį ir normalų tipus bazalinis 93%, o normalus 85% atvejų - invazinė karcinoma (11,18).

Histologiniai krūties vėžio ypatumai

Krūties vėžys yra heterogeninė liga. Panaudojus naujausias technologijas analizuojami genų ekspresijos modeliai tiriant krūties karcinomų heterogeniškumą bei molekulinę klasifikaciją, remiantis vėžio biologine charakteristika. Identifikuojami šeši skirtingi subtipai, kurie tarpusavyje skiriasi klinikiniu pasireiškimu, prognoze ir atsaku į gydymą: Luminal A, Luminal B, Her2-teigiamas, bazalinis, klaudino-sumažėjimo ir normalus subtipai. Šiame darbe plačiau nagrinėjami bazalinis ir normalus subtipai neturi estrogeno, progesterono ir Her2 hormonų receptorių, t.y. jie yra trigubai neigiami receptorių atžvilgiu, todėl priskiriami prie trigubai neigiamų krūties karcinomų (8). Tarpusavyje subtipai diferencijuojami imunohistochemijos būdu. Bazalinio subtipo krūties vėžys ekspresuoja EGFR ir bazalinius epitelinius citokeratinus (CK) CK5/6, CK14 ir CK17 (9). Jei imunohistochemijos metu nustatoma, kad EGFR ir CK5/6 neigiami, tada laikoma normaliu subtipu, o jei nors vienas iš jų teigiamas – bazaliniu subtipu (19). Ankstyvas šių subtipų identifikavimas ir suklasifikavimas yra labai svarbus klinikiniam vėžio gydymui bei prognozei (14).

TNBC ypatumai

TNBC sudaro iki 20% visų krūties vėžio atvejų ir laikomas biologiškai agresyviausiu (9). Net 70% vėžio atvejų, kai randama BRCA1 mutacija, nustatomas trigubai neigiamas vėžys (11). TNBC dažnai sulyginama su bazaliniu subtipo terminu, tačiau tai nėra sinonimai. 20% bazalinių vėžių nėra trigubai neigiami, o 20-25% TNBC nėra bazalinio subtipo (9).

Bazalinio subtipo vėžiai sudaro 15% visų krūties vėžio tipų. Net 75-80% trigubai neigiamų krūties vėžių yra bazalinio tipo. Tai svarbi heterogeninė krūties vėžio grupė, susijusi su agresyvia ligos eiga ir bloga prognoze, trumpesniu rezistencijos laiku (14). Be to, BRCA1 mutacija dažniau randama būtent bazalinio tipo atveju (11).

Lyginant su normalaus tipo karcinoma, normalus potipis nustatomas rečiau (14). Iki 10% visų krūties vėžio atvejų, 15-20% - TNBC atvejų (14). Priešingai nei bazalinio, normalaus tipo prognozė geresnė, ilgesnis rezistencijos laikas, rečiau kartu nustatoma BRCA1 mutacija (9). O bazalinį ir normalų tipus sieja tai, kad jie dažniausiai diagnozuojami žemo diferenciacijos laipsnio (11).

Rizikos veiksniai

Rizika susirgti TNBC siejama su jaunesniu amžiumi, tamsesnio gymio rase, genetiniais faktoriais, kontraceptikų vartojimu, didesniu juosmens klubų santykiu, didesniu KMI, nemaitinimu krūtimi, net ir didesniu gimdymų skaičiumi. Manoma, kad moterys, kurios ilgiau maitina krūtimi arba yra negimdžiusios, turi mažesnę riziką sirgti šios rūšies vėžiu. O nutukimas ar ilgesnis nei 1 metų trukmės kontraceptinių tablečių vartojimas, priešingai - didina TNBC riziką (20). Keletas studijų nustatė, kad TNBC dažniau pasireiškia jaunesnio amžiaus pacientams (12,21,22). Pavyzdžiui, mokslininko Li atliktame tyrime rasta, kad 72,6% pacientų susirgo jaunesniame nei 50 metų amžiuje (23). Na, o TNBC ryšys su rase dažniau stebimas afroamerikiečių ar ispanių tarpe (12). Ieškoma sąsajų ir su genetika, nes skirtingais duomenimis BRCA1 genas randamas 60-80% TNBC atvejų (20).

Kalbant konkrečiai apie bazalinį ir normalų tipus nebuvo nustatyta skirtumo lyginant pacientų amžių bei šeiminių krūties vėžio istoriją (14). Vidutinis paciento amžius, kai diagnozuojamas bazalinio arba normalaus tipo trigubai neigiamas krūties vėžys nagrinėtame Zengo tyrime, yra maždaug 51 metai (14,24), o Li tyrime 49,4 metai. Kalbant apie rasę studijos pateikia aukštesnius amžiaus vidurkius kaukaziečių populiacijoje – 55 metai. Palyginus kaukaziečių ir afroamerikiečių populiacijas, rasta, kad afroamerikietės suserga jaunesniame amžiuje (vid. 49,5 metai), o kaukazietės - vyresniame. Tai gali lemti rasių, svorio skirtumai ar net menopauzė (25).

Diagnostika

Krūties vėžio ankstyva diagnostika yra itin svarbus faktorius tolimesnei vėžio prognozei. Įtariant krūties karcinomą svarbiausias diagnostikos būdas – radiologiniai tyrimai. Dažniausiai naudojama mamogramma, ultragarsas (UG) bei magnetinio rezonanso tomografija (MRT) (26).

Krūties karcinomos radiologiniai požymiai

Kaip pirmo pasirinkimo tyrimas dažniausiai moteriai atliekama mamograma. Krūties vėžio atveju mamogramoje matomos masės neaiškiais, spygliuotais, nelygiais kraštais. Stebima architektūrinė deformacija ir/arba mikrokalcifikatai (16).

Vis dėlto, jaunos moterims dažniau naudojamas UG. Ultragarso tiksliau nustatomas naviko dydis, randami mažesni židiniai nei atliekant mamogramą, galima aptikti intraduktalinį naviko išplitimą. Tiriant ultragarso randami piktybiškumo požymiai: neapibrėžtos, neaiškiais kontūrais hipoechogeniškos masės lyginant jas su aplinkiniais riebalais; masės būna didesnės į aukštį nei į plotį; gali būti neaiški echogeninė aureolė aplink pažeidimą, ypač šoniniuose kraštuose, stebimas gretimo krūties audinio vaizdo iškraipymas; dėl navikinio audinio didesnio tankio dažnai matomas užpakalinis akustinis šešėliavimas. Be to, Doplerio naudojimas ir elastografija padeda diferencijuoti gerybinę ir piktybinę patologijas. Dopleris gali rodyti pakitusį kraujagyslių išsidėstymo piešinį, kai matomos kraujagyslės penetruojančios į

piktybinę masę. Gerybinių pažeidimų metu, Dopleriu matomas normalus kraujagyslių išsidėstymas aplink pažeidimo kraštą. O elastografija naudojama ieškant padidėjusio elastingumo sričių piktybinio susirgimo atveju. Įrodyta, kad ultragarsas vienas pats ar panaudojus jo turimas funkcijas yra itin svarbus pirminėje krūties vėžio diagnostikoje, vaizduose stebimi piktybiškumo požymiai (16).

Nors mamografija ir ultragarsas yra dažniausiai naudojami metodai krūties radiologiniam tyrimui, magnetinio rezonanso tomografija (MRT) tampa vis svarbesnė, nes pasižymi itin dideliu invazinio krūties vėžio diagnostiniu jautrumu, kuris daugelyje studijų laikomas 100%. Nors jautrumas didelis, tačiau kai kuriose studijose registruojamas specifškumo procentas mažesnis – nuo 81% iki 97%. Nustatyta, kad naudojant MRT, dažniau klaidingai pasirenkama ne krūtį tausojanti operacija, bet mastektomija. Todėl labai svarbu išvengti piktybinių susirgimų hiperdiagnostikos, taip apsisaugant nuo nereikalingų mastektomijų. Metaanalizė rodo, kad atlikus piešoperacinę MRT, net 11,3% moterų operacijos apimtis buvo padidinta. Autorių duomenimis, MRT naudojimo pranašumas tiriant krūties pakitimus tas, kad invazinio vėžio tikimybė labai maža, jei MRT vaizduose nestebimas kontrasto kaupimas žiedu. Be to, MRT tiksliausiai nustato invazinių krūties karcinomų dydį ir gali parodyti smulkius naviko židinius, kurie sunkiai ar visai nesidiferencijuoja mamogramose ir/ar UG. MRT paprastai skiriamas pacientams, kuriems naviko dydį įvertinti per daug sudėtinga įprastais metodais, kai mamogramoje stebimas krūtų audinio sutankėjimas arba kai stebimi reikšmingi diagnostiniai neatitikimai mamogramos, ultragarso ir klinikinio tyrimo metu. Be to, MRT gali padėti įvertinti atsaką į gydymą moterims, kurioms taikoma neoadjuvantinė chemoterapija dėl lokaliai išplitusio vėžio, bei padeda identifikuoti ankstyvą vėžio recidyvavimą (17).

TNBC radiologiniai vaizdai

Kelios studijos parodė, kad TNBC trūksta specifinių radiologinių piktybiškumo požymių. TNBC dažnai matoma kaip apribota masė be mikrokalcifikatų,

o tai labiau būdinga gerybinėms būklėms (12). Sergant TNBC dažniau stebima didesnė navikinė masė lyginant su kitais krūties karcinomos tipais, nustatomas žemo diferenciacijos laipsnio darinys, todėl šis vėžys dažniau recidyvuoja, blogesni išgyvenimo rodikliai (9).

Ankstesniuose tyrimuose analizuojamuose trigubai neigiamo vėžio mamogramų ir ultragarso duomenyse dažniausiai išskiriami šie pakitimai: lobulinė masė, rečiau matomas susilpnėjęs užpakalinis šešėliavimas, vaskuliariškumas, žemas elastingumas. Mamografijoje TNBC 62,4% matoma kaip masė. 39,6% masės matomos kaip mikrolobulinės, 32,0% - neryškios ir 20,8% - apribotos, o spyglinės buvo rečiausios – 4,7%. Stebint ultragarsu net 92,5% karcinomų matomos kaip masės, rečiau stebimas susilpnėjęs užpakalinis šešėliavimas (8,8%). 87,5% atvejų elastingumas nustatytas 4 ar 5 balai (27). Dažniausiai randami masės pakitimai. Masės būna ne tik lobulinės, bet ir ovalios ar apvalios formos. Būtina atidžiai tirti moteris, kurioms matomos ovalios ar apvalios formos masės, nes tokiu atveju dažnai galvojama apie gerybinę būklę, todėl mažesnę patirtį turintis gydytojas gali klaidingai nediagnozuoti TNBC. Kalbant apie masės kraštus, labai tankios masės su mikrolobuliniais ar apribotais kraštais siejamos su žemu diferenciacijos laipsniu (trigubai neigiamos karcinomos dažnai diagnozuojamos III stadijoje) ir neigiamu hormonų receptorių statusu (28). Kitoje studijoje buvo lyginami ne trigubai neigiami vėžiai su trigubai neigiamą invazine karcinoma. Radiologiškai tiriant trigubai neigiamą karcinomą dažnai nestebima svarbiausių piktybiškumo kriterijų, būdingų kitų tipų krūties vėžiams: netaisyklinga forma, spygliuoti kraštai ir kalcinatai (12,13). Kalcinatai retai randami, nes trigubai neigiamas vėžio tipas 82% atvejų yra invazyvi duktalinė karcinoma, be duktalinės karcinomos *in situ* (mikrokalcifikatai dažniau susiję su DCIS) (11,18).

Siekiant geriau įvertinti pakitimus krūtyse rekomenduojama diagnostikai naudoti ne tik mamogramą, bet ir ultragarsinį tyrimo metodą. Mamograma nėra pakankama diagnostikos priemonė nustatant trigubai neigiamą krūties vėžį. Be to,

ultragarsas turi didesnę jautrumą (apie 94%, lyginant mamogramos jautrumas - 84%). UG diagnostinės galimybės gali būti sumažintos, jei randama gerybinių pakitimų kartu su trigubai neigiamo vėžio pakitimais. Tai nutinka nuo 21% iki 41% atvejų (13). Boissierie-Lacroix atliktas tyrimas parodė, kad mamograma buvo normali 16% atvejų, o sonograma - 5,5% atvejų, nors vėliau pacientams diagnozuotas TNBC. Mamograma gali būti klaidingai neigiama dėl per daug tankaus krūties audinio, kuris sukuria „maskuotės efektą“, arba dėl greito vėžio progresavimo, kai nėra stebima architektūrinių pokyčių. Tankus krūties audinys yra susijęs su blogesne prognoze: didelis navikas, invazyvus augimas į limfmazgius, žemo diferenciacijos laipsnio vėžys. Mamogramoje dažniausiai rasti dariniai: 7 - 70 mm dydžio ovali arba netaisyklingos formos masė (vidurkis 20 mm.), neaiškiai matomais kraštais, architektūriniai pakitimai ir kas dešimtoje mamogramoje rasti mikrokalcifikatai. Vertinant pagal BI-RADS pusė mamogramoje stebėtų atvejų buvo priskirta ketvirtai kategorijai. Ultragarsu dažniau stebimos hipoechogeniškos masės. Jos taip pat matomos ovalios arba netaisyklingos formos, tačiau dažniausiai stebimi kraštai - mikrolobuliniai. 71% atvejų nebuvo stebima perėjimo zonos tarp masės ir normalaus krūties audinio, rasti užpakalinio šešėliavimo pakitimai: paryškinantis 22,6%, sumažinantis 35,5% ir 41,9% - be pakitimų (11). Kito tyrimo metu mamogramoje TNBC buvo matoma kaip apvali masė su neaiškiais nespygliuotais kraštais, be kalcinātų. Atliekant ultragarsą stebima netaisyklingos formos masė su mikrolobuliniais kraštais, hipoechogeniškumas, kraštai be perėjimo zonos, retai matoma echogeniška aureolė ir kalcinatai (12). Hipoechogeniškumas ir užpakalinio šešėlio paryškėjimas sietinas su žemo diferenciacijos laipsnio vėžiu, o šešėlio paryškėjimas dar ir su trigubai neigiamu vėžiu (28). Tipiškas TNBC augimo modelis neformuoja echogeniškų aureolių. Tai viena iš charakteristikų, leidžiančių identifikuoti šį tipą (12).

Spalvų Dopleris Boissierie-Lacroix vadovaujame tyrimo 41,4% atvejų buvo teigiamas (nustatyta bent vienas spalvotas kraujagyslių piešinys),

žymus vaskuliariškumo padidėjimas stebėtas 12,5 % atvejų (11). Kito tyrimo metu buvo nustatyta, kad žymus vaskuliariškumo padidėjimas susijęs su aukštesniu vėžio diferenciacijos laipsniu, negatyviu atsaku į hormonų receptorių (28).

Kalbant apie MRT, šis tyrimas tiksliai diagnozuoja trigubai neigiamą vėžį ir suteikia galimybę po neoadjuvantinės chemoterapijos įvertinti pakitimus ar rasti ligos recidyvus. Preliminarios studijos teigia, kad MRT gali tiksliausiai iš visų tyrimo metodų įvertinti galimą atsaką po neoadjuvantinės chemoterapijos (13). Boissier-Lacroix tyrime buvo atliekamas ir MRT. Nustatyta, kad MRT dažniau stebimi piktybiniai pakitimai, kurių kituose tyrimo metuose nepastebima. Masės dydis varijuoja nuo 10 mm iki 60 mm, dažniausiai stebima netaisyklingos formos masė su netaisyklingais kraštais. Kontrasto kaupimo kreivė 2 arba 3 tipų. Svarbiausias požymis - kontrasto kaupimas žiedu (66,7% atvejų). Jis rodo, kad yra didelė tikimybė rasti išplitusį vėžį, vadinasi ir prognozė bus bloga: žemas naviko diferenciacijos laipsnis, limfmazgių infiltracija (11). Dogano atliktame tyrime gauti procentai netgi didesni: kontrasto kaupimas žiedu nustatytas net 76,5% atvejų (29). T2 vaizduose matomos žemo-/izo-/aukšto-signalų masės (11). Aukšto signalo masės matomos tose vietose, kuriose yra nekrotizuojančios zonos (29). Būtent vidinės nekrozės zona, manoma, yra faktorius, nulemiantis ankstyvą metastazavimą, trumpesnę remisijos laikotarpį ir blogesnę bendrą prognozę bei didesnę mirtingumą. Labai svarbu atpažinti trigubai neigiamą vėžio radiologinius požymius, tam, kad kuo greičiau būtų paskirtas gydymas (11).

Bazalinio ir normalaus subtipo radiologinė diferenciacija

Zengo atliktame retrospektyvinės analizės tyrime nagrinėtos 91 paciento ligos istorijos, kuriems patologiškai patvirtinti trigubai neigiamą vėžio atvejai. Mamograma ir ultragarsinis tyrimas visiems pacientams buvo atliktas prieš paskiriant gydymą ar atliekant operaciją; buvo gauti imunohistocheminiai rezultatai:

ER, PER, HER-2, CK5/6 ir EGFR. Pasinaudojus BI-RADS (angl. *Breast imaging reporting and data system*) ketvirtuoju leidimu, masės buvo apibūtos kaip tik masės, tik kalcinatos, masės su kalcinatomis, centrinė asimetrija ir architektūros iškreipimai; krūties tankis apibūtas kaip daugiausiai riebalų turintis, padrikai fibroglandulinis, heterogeniškai tankus ir tankus (30).

Tipas	Bazalinis	Normalus
Masė	Vien tik masė (73%)	Vien tik masė (69%), centrinė asimetrija(17%)
Krūties tankis	Padrikai fibroglandulinis (53%)	Heterogeniškai tankus (65%)
Masės kraštai	Mikrolobuliniai (47%), spygliniai (39%)	Mikrolobuliniai (74%)

Lentelė Nr. 1. Mamografijos metu stebimi didžiausi skirtumai tarp bazalinio ir normalaus potipių. (Zeng, 2017)

Kraštai buvo aprašyti kaip mikrolobuliniai, neiškiai matomi, spygliuoti. Mamogramoje didžiausi skirtumai tarp šių dviejų potipių pastebėti tiriant masės kraštus: 47% atvejų bazalinio tipo karcinomos kraštai rasti mikrolobuliniai ir 39% - spygliniai, o normalaus tipo karcinomų atvejų net 74% rasti mikrolobuliniai kraštai (Lentelė Nr. 1). Tiek bazalinio, tiek normalaus tipo masės apibūtos kaip tik masės 73% ir 69% atitinkamai. Masė su tik kalcifikatais bazalinio tipo atveju rasta 3%, o normalaus tipo – nebuvo nustatyta. Nepastebėta skirtumų tarp grupių tiriant krūties tankį. Be to, nors mamograma yra dažniausias ir efektyviausias tyrimo metodas diagnozuojant krūties ligas, tačiau tai negalioja tiriant trigubai neigiamą krūties vėžį. Atlikus tyrimą 4-iais atvejais iš 87 mamografija buvo klaidingai neigiama: 1 bazalinio tipo ir 3 normalaus tipo vėžiai nebuvo diagnozuoti. Tai įrodo, kad šiuolaikinės technologijos negali diagnozuoti labai mažų ligos židinių (14).

Ultragarso vaizdai Zengo tyrime buvo taip pat nagrinėjami remiantis BI-RADS 4-tuoju leidimu (30). Ultragarso tyrimas parodė pakitimus, kurie nebuvo matomi mamogramoje, o mamograma laikyta be patologijos. Tačiau atliekant ultragarsą ir vertinant vaizdus labai svarbi tyrėjo patirtis ir įgūdžiai. Buvo

įvertintas masės dydis, forma (ovali, skiltėta, daugiakampė, netaisyklinga), kraštai (apriboti, neaiškūs, kampuoti ar spygliniai), echogeniškumas (hipoechogeniškas, izoechogeniškas, hiperechogeniškas), užpakalinis šešėliavimas (paryškinantis, be pakitimų, sumažinantis), lateralinis šešėliavimas, vertinti kalcifikatai (yra ar nėra) ir spalvų Dopleris (avaskulinis, dėmėti signalai, hipovaskulinis, hipervaskulinis) (14,23). Spalvų Dopleris vertintas naudojant Adlerio klasifikavimo metodą: kraujo tėkmė suskirstyta į 4 lygius. 0 ir 1 lygiai – negausi tėkmė, o 2 ir 3 lygiai – gausi tėkmė (31). Pažeidimo plote buvo vertinti kraujo tėkmės signalai, masės augimo padėtis. Piktybiški pažeidimai nustatyti didesni ir aukštesni nei plotį. Svarbu atkreipti į tai dėmesį, nes tai parodo augimo projekciją normaliaame nepažeistame audinyje. Naviko aukščio ir pločio santykiui esant >1 yra didesnė tikimybė, kad bus rastas bazalinio tipo vėžys, tačiau vien tik šiuo faktoriumi vadovautis negalima. Atlikus tyrimą ir ištyrus augimo padėtį nepastebėta jokių reikšmingų skirtumų tarp grupių. Li atlikto tyrimo metu buvo vertinama ultragarso ir klinikopatologinių požymių skirtumai tarp bazalinio ir normalaus tipo vėžio (23). Sonoskopijos metu iširta, kad bazalinio tipo vėžys dažniau nustatomas didesnis nei 20 mm dydžio: 80% atvejų Zengo tyrime (Lentelė Nr. 2) ir 86% Li tyrime. Bazalinio tipo karcinomos dydžio vidurkis buvo nustatytas didesnis nei normalaus tipo (14,23). Įrodyta, kad ultragarsu nustatytas tumorio dydis prieš operaciją dažnai sutampa su pataloginio tyrimo metu nustatytu dydžiu. Nors geriausiai tumorio dydį parodo MRT (32). Li tyrime ultragarsu stebėti ir kiti svarbūs požymiai: skirtumai rasti lyginat ir tumorio kraštus bei šoninį akustinį šešėliavimą. Tiriant bazalinį tipą dažnai stebėti kampuoti/spygliniai kraštai bei nematoma lateralinio akustinio šešėliavimo (23). Bazalinio tipo karcinomos masės rastos su kampuotais ar spygliniais kraštais net 54% Zengo tyrime ir 64% Li tyrime, kur spygliuoti kraštai 40% stebėti ir normalaus tipo atveju (14,23). Zengo tyrime esant normalaus tipo karcinomai kampuoti ar spygliniai kraštai rasti tik 8%. Atribotos masės buvo retai randamos bazalinio tipo atveju (9%),

bet normalus tipas su apribotomis masėmis nustatytas net 62% atvejų. Be to, palyginus abu tipus, nustatyta, kad bazalinio tipo vėžys rečiau kalcifikuoja (2%). Rastas tik vienas kalcifikacijos atvejis tiriant bazalinį vėžį ir 15 atvejų tiriant normalaus tipo vėžį. Taigi, didžiausi skirtumai tarp grupių nustatyti lyginant masės dydį, kraštus ir kalcinatus. Bazalinis tipas 68% atvejų buvo matoma kaip hipoechogeniška pažeida. To priežastis nekrozės zona, kai ląstelės greitai dauginasi ir nepakanka aprūpinimo krauju. Tiriant bazalinį subtipą pastebėta, kad rečiau matomas užpakalinio šešėlio susilpnėjimas (14). Tie patys rezultatai gauti ir tiriant žemo diferenciacijos laipsnio vėžius (33). Li atlikto tyrimo metu nustatyta, kad normalaus tipo vėžiai matomi su lateraliu šešėliu 75% (kai bazinio tipo tik 46%) bei mikrolobuliniais kraštais 60% atvejų. Tačiau normalaus tipo atveju masės plotas tik 35% buvo ≥ 20 mm, kai, tuo tarpu, bazalinio atveju – 80-86%. Kiti

Tipas	Bazalinis	Normalus
Dydis	≥ 20 mm (80%)	< 20 mm (62%)
Forma	Netaisyklinga (46%)	Ovali (11%) ar skiltėta (80%)
Kraštai	Kampuoti ar spygliniai (54%)	Mikrolobuliniai (60%)
Šoninis akustinis šešėlis	Nėra (55%)	Yra (75%)
Kalcinatai	Nėra (98%)	Yra (58%)

Lentelė Nr. 2 Ultragarso dažniausiai matomi radiologiniai skirtumai diferencijuojant bazalinį ir normalų tipus pagal 2 skirtingų tyrimų rezultatus. (Zeng, 2015 ir Li, 2017)

ultragarsu metu tirti požymiai beveik nesiskyrė tarp dviejų grupių ir nebuvo stebėta žymių skirtumų tiriant naviko formą, užpakalinį šešėliavimą, mikrokalcinatus, kraštus, kraujo tėkmės signalą. Padaryta išvada, kad pagal radiologinius požymius bazalinio tipo vėžys atrodo invazyviškesnis bei piktybiškesnis už normalaus tipo vėžį. Daugiau reikšmingų skirtumų tiriant ultragarsu ir mamograma tarp bazalinio tipo ir normalaus tipo karcinomų nebuvo rasta (23).

Tačiau buvo rasta ir bendrų abiem tipams radiologinių požymių. Mamogramoje matomos ovalios

masės retai su kalcinatais. Sonografijos metu matoma: hipoechogeniškos ovalios masės su skiltėtais kraštais ir

subtipo požymius, matomus mamogramose ar ultragarso tyrime (23).

Histologijos sąsaja su radiologiniais požymiais

B invazyviškesnis ir piktybiškesnis už N	➔	B masė didesnė už N
B augimas yra greitas ir nepastovus bet kokia kryptimi	➔	B kraštai spygliniai, N kraštai mikrolobuliniai
B ląstelės greitai dauginasi ir neturi priešvėžinės stadijos	➔	B žymiai rečiau stebimi kalcinatai nei N atveju
Dėl normalaus suspausto gretimo krūties audinio pseudokapsulės, atsirandančios kai vedantis mazgo kraštas stumiasi, o ne infiltruoja sveiką krūties audinį	➔	N dažniau matomas lateralinis šešėliavimas nei B atveju

paryškėjusiu užpakaliniu šešėliavimu, kuri, patologų manymu,

Paveikslėlis Nr. 1. Histologijos sąsaja su radiologiniais požymiais. B-bazalinis tipas, N – normalus tipas.

sukelia nekrozės zona (14). Vertinant echogeniškumą Li tyrime rastas hipoechogeniškumas arba mišrus echogeniškumas (79%), tačiau hiperechogeniškumo ir izoechogeniškumo nebuvo stebėta (23).

Literatūros duomenimis, galima diferencijuoti šiuos du tipus remiantis rentgenologiniais tyrimo metodais ir tiriant vaizdus gauti vertingos informacijos klinikinei diagnozei ir gydymui (14). Krūties vėžio diagnostikai „auksinis standartas“ - mamograma, tačiau tiriant TNBC tipus ultragaras laikomas geresniu tyrimo metodu nei mamograma (14,23). Vis dėlto, nustatyta, kad mamogramos ir ultragarso tyrimų kombinacija diagnostiniu požiūriu yra tiksliausias tyrimo metodas TNBC diagnozuoti. Kombinuojant šiuos tyrimo metodus kartu, išvengiama neteisingai neigiamos diagnostikos (14). Ir nors MRT pripažįstama kaip tiksliausias ir itin jautrus tyrimo metodas TNBC diagnostikai, prognozei ar recidyvams vertinti, tačiau MRT metu matomų požymių bazalinio ir normalaus tipų diferencijavimui neišskirta, nes vis dar trūksta klinikinių tyrimų šia tema (13). Kaip bebūtų, net ir nežinant būdingiausių bazalinio ir normalaus tipo karcinomos požymių MRT tyrime, radiologai galėtų suteikti naudingos informacijos apie krūties vėžio subtipą, jei žinotų būdingus radiologinius bazalinio ir normalaus

Histopatologijos ir radiologinių požymių sąsaja

Kai kurie radiologiniuose vaizduose stebimi požymiai gali būti paaiškinami žinant TNBC potipių histologinius ypatumus. Pavyzdžiui, kaip jau minėta šiame darbe, bazalinio tipo karcinomos dydžio vidurkis dažnu atveju būna didesnis nei normalaus tipo. Manoma, kad tai yra susiję su bazalinio tipo didesniu invaziškumu ir piktybiškumu (14,23). Kitas požymis: bazalinio tipo navikų masės dažnai stebimos su kampuotais ar spygliniais kraštais, o normaliam tipui labiausiai būdingi mikrolobuliniai kraštai. Netaisyklingos formos kraštai reiškia, kad vėžio augimas yra greitas ir nepastovus bet kuria kryptimi (23). Na, o lateralinis akustinis šešėliavimas, dažnai stebimas normalaus tipo atveju, susiformuoja dėl normalaus suspausto gretimo krūties audinio pseudokapsulės, kuri, manoma, kilusi iš naviko kapsulės išorinio ir vidinio paviršiaus. Radus vaizduose tokią kapsulę nustatoma, kad vedantis mazgo kraštas stumiasi, o ne infiltruoja sveiką krūties audinį (23). Be to, bazalinio tipo metu, priešingai nei normalaus, beveik nestebimi kalcifikatai. Jie nesiformuoja, nes bazalinio tipo ląstelės dauginasi itin greitai, nestebima priešvėžinė

stadija. Kaip matome masės dydis, jos kraštai, kalcinatai bei ultragarsu stebimas lateralinis šešėlis gali būti susietas ir su histologinių tyrimų rezultatais (Paveikslėlis Nr. 1) (11,18).

Metastazavimas

Tolimosios metastazės dažniausiai randamos ne kauluose, o visceraliniuose organuose per pirmus 3 metus nuo diagnozės nustatymo (9). Ypač dažnai TNBC metastazuoja į plaučius ir smegenis (34). Be to, trigubai neigiamo vėžio tipas, lyginant su kitais krūtų vėžio tipais, yra labiau linkęs metastazuoti į limfmazgius (11). Bazalinio tipo atveju metastazės plaučiuose ir smegenyse visada stebimos jau ankstyvose stadijose. Šio tipo metu dažnesnės tolimosios metastazės, diseminuota liga (14). O normalaus subtipo atveju tolimosios metastazės diagnozuojamos rečiau, liga dažniau metastazuoja į vieną vietą (9).

Gydymas

Labai svarbi ankstyva trigubai neigiamo vėžio diagnostika, siekiant kuo greičiau pradėti neoadjuvantinę chemoterapiją. Tačiau ne visi trigubai neigiami vėžiai reaguoja į chemoterapinį gydymą. Nesant atsako karcinoma recidyvuoja greičiau (34). TNBC gydomas antraciklinu ir taksano pagrindu paremta chemoterapijos kombinacija. Nors bendra prognozė bloga, pirminiai vėžiai yra daug jautresni chemoterapijai, didesnis visiškas patologinis atsakas. Tai vadinama „trigubai neigiamu paradoksu“ (9). Kalbant apie bazalinio ir normalaus subtipo gydymą šie tipai skirtingai reaguoja į bikalutamidą, cisplatiną ir PI3K/mTOR inhibitorių (35). Bazalinio subtipo gydyme vis dar nėra atrasta veiksmingos taikinių terapijos, todėl jį sunku gydyti, jo prognozė blogesnė (36). Tačiau šiam tipui gydyti gali būti naudojama chemoterapija. Tam naudojami jau minėti antraciklinai ir taksanai (37). Normalaus tipo karcinomos yra geresnės prognozės, bet joms gydyti neveiksminga neoadjuvantinė chemoterapija, tačiau veiksminga taikinių terapija. Lyginant šiuos du tipus, literatūroje dažnai pabrėžiama, kad jie yra skirtingos prognozės ir reikalauja skirtingo gydymo, todėl diagnozuojant svarbu atskirti ar tai bazalinis, ar normalus subtipas (9).

Išvados

Nors krūties vėžio diagnostikoje auksinis standartas - mamograma, TNBC diagnostikai rekomenduojama skirti mamogramos ir ultragarsinio tyrimų kombinaciją. Taip išvengiama diagnostikos klaidų. Deja, vis dar trūksta klinikinių tyrimų MRT panaudojimui TNBC tipų diferencinei diagnostikai. Nepaisant to, šia analize įrodėme, kad radiologiškai tiriant trigubai neigiamą krūties karcinomą preliminariai galima nustatyti subtipą remiantis vien radiologiniais vaizdais. Matomi bazalinio tipo požymiai: didesnė tumoros masė, kampuoti ar spygliniai kraštai, nestebimi kalcinatai. Tuo tarpu normalaus tipo požymiai: mažesnė masė, mikrolobuliniai naviko kraštai, randamas lateralinis šešėliavimas.

Praktinės pritaikymas

Pasitelkiant radiologinius tyrimus TNBC diagnostikai dar iki histologinės išvados būtų sukuriamas laiko rezervas sudaryti tinkamą gydymo planą, kas, galimai, lemtų geresnį gydymo efektyvumą. O tinkamai interpretuojant radiologinius tyrimus nesunku įvertinti naviko dydį ir tipą bei parinkti tinkamą operacijos apimtį. Be to, tikslesnis radiologinio vaizdo atpažinimas ir aptikimas turėtų padėti geriau suprasti biologinį ligos pobūdį ir padėti greičiau planuoti gydymą. TNBC gana dažnai neteisingai diagnozuojama kaip gerybinis navikas, todėl svarbu žinoti TNBC radiologinius požymius, taip išvengiant neteisingos diagnostikos ir mirčių: pavyzdžiui, ovalios formos kampuotais ar spygliniais kraštais gerybinės primenančios masės jaunoms pacientėms reikalauja papildomo dėmesio atliekant radiologinius tyrimus, ypač tais atvejais, kai gydytojas sukaupęs mažiau patirties.

Literatūra

1. cancer-fact-sheets-15.pdf [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-15.pdf>
2. Vezys_lietuvoje_2012.pdf [Prieiga per internetą]. Adresas:

- https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys_lietuvoje_2012.pdf
3. Krutiesvezys.pdf [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://www.nvi.lt/uploads/pdf/leidiniai%20pacientams/Krutiesvezys.pdf>
 4. Stewart EW, Wild CP. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
 5. EUCAN 2012.
 6. Atrankinė mamografinė patikra Lietuvoje: programos eiga ir jos įtaka krūties vėžio epidemiologinės situacijos pokyčiams [Prieiga per internetą]. Vilniaus universitetas; 2019. Adresas: <https://epublications.vu.lt/object/elaba:40995658/index.html>
 7. Krutiesvezys.pdf [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://www.nvi.lt/uploads/pdf/leidiniai%20pacientams/Krutiesvezys.pdf>
 8. ClinicalKey [Prieiga per internetą]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com#!/content/book/3-s2.0-B9780702072123000189?scrollTo=%23hl0001249>
 9. Witten MO, Krontiras H, Bland KI, Lancaster RB. Molecular Targets in Breast Cancer. Current Surgical Therapy [Prieiga per internetą]. 13-asis leid. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 670–5. Adresas: <https://www.clinicalkey.com#!/content/book/3-s2.0-B9780323640596001250?scrollTo=%23result-0>
 10. Li Z, Ren M, Tian J, Jiang S, Liu Y, Zhang L, ir kt. The Differences in Ultrasound and Clinicopathological Features between Basal-Like and Normal-Like Subtypes of Triple Negative Breast Cancer. PLoS ONE [Prieiga per internetą]. 2015 m. kovo 3 d.;10(3). Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348341/>
 11. Boisserie-Lacroix M. Radiological features of triple-negative breast cancers (73 cases). Diagn Interv Imaging. 2012 m.;93(3):183–90.
 12. Jung HK, Han K, Lee YJ, Moon HJ, Kim E-K, Kim MJ. Mammographic and Sonographic Features of Triple-Negative Invasive Carcinoma of No Special Type. Ultrasound Med Biol. 2015 m. vasario;41(2):375–83.
 13. Dogan BE, Turnbull LW. Imaging of triple-negative breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2012 m. rugpjūčio;23 Suppl 6:vi23-29.
 14. Zeng Z, Hou CJ, Hu QH, Liu Y, Wang C, Wei R, ir kt. Mammography and ultrasound effective features in differentiating basal-like and normal-like subtypes of triple negative breast cancer. Oncotarget. 2017 m. liepos 6 d.;8(45):79670–9.
 15. O'Malley FP, Pinder SE, and Mulligan AM: Breast Pathology. Philadelphia: Elsevier, 2011.
 16. Stahl DL, Columbus KS, Baggish MS. The Breast. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery [Prieiga per internetą]. 4-asis leid. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 1169–80. Adresas: <https://www.clinicalkey.com#!/content/book/3-s2.0-B9780323225526001055?scrollTo=%23hl0000154>
 17. James JJ, Wilson ARM, Evans AJ. The Breast. Grainger & Allison's Diagnostic Radiology [Prieiga per internetą]. 6-asis leid. Philadelphia, PA; 2015. p. 1664-1689.e2. Adresas: <https://www.clinicalkey.com#!/content/book/3-s2.0-B9780702042959000691?scrollTo=%23refInSituBib21>
 18. Yang W-T, Dryden M, Broglio K, Gilcrease M, Dawood S, Dempsey PJ, ir kt. Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. Breast Cancer Res Treat. 2008 m. spalio;111(3):405–10.

19. Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma | *Clinical Cancer Research* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2019 m. gruodžio 4 d.]. Adresas: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/10/16/5367>
20. Kumar P, Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 m. vasario 1 d.;293(2):247–69.
21. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. 2010 m. sausio;23(1):123–33.
22. Krizmanich-Conniff KM, Paramagul C, Patterson SK, Helvie MA, Roubidoux MA, Myles JD, ir kt. Triple Receptor–Negative Breast Cancer: Imaging and Clinical Characteristics. *Am J Roentgenol*. 2012 m. rugpjūčio 1 d.;199(2):458–64.
23. Li Z, Ren M, Tian J, Jiang S, Liu Y, Zhang L, ir kt. The Differences in Ultrasound and Clinicopathological Features between Basal-Like and Normal-Like Subtypes of Triple Negative Breast Cancer. *PLoS ONE* [Prieiga per internetą]. 2015 m. kovo 3 d.;10(3). Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348341/>
24. Li C-Y, Zhang S, Zhang X-B, Wang P, Hou G-F, Zhang J. Clinicopathological and Prognostic Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) in Chinese Patients: A Retrospective Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013 m.;14(6):3779–84.
25. Sachdev JC, Ahmed S, Mirza MM, Farooq A, Kronish L, Jahanzeb M. Does Race Affect Outcomes in Triple Negative Breast Cancer? *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2010 m. gegužės 7 d.;4:23–33.
26. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, ir kt. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. 2018 m.;233(7):5200–13.
27. Kojima Y, Tsunoda H. Mammography and ultrasound features of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2011 m. liepos;18(3):146–51.
28. Shin HJ. Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node-negative invasive breast cancer. *Br J Radiol*. 2011 m.;(84):19–30.
29. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality Imaging of Triple Receptor–Negative Tumors With Mammography, Ultrasound, and MRI. *Am J Roentgenol*. 2010 m. balandžio 1 d.;194(4):1160–6.
30. Lee H-J, Kim E-K, Kim MJ, Youk JH, Lee JY, Kang DR, ir kt. Observer variability of Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) for breast ultrasound. *Eur J Radiol*. 2008 m. vasario 1 d.;65(2):293–8.
31. Adler DD, Carson PL, Rubin JM, Quinn-Reid D. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: Preliminary findings. *Ultrasound Med Biol*. 1990 m. sausio 1 d.;16(6):553–9.
32. Luparia A, Mariscotti G, Durando M, Ciatto S, Bosco D, Campanino PP, ir kt. Accuracy of tumour size assessment in the preoperative staging of breast cancer: comparison of digital mammography, tomosynthesis, ultrasound and MRI. *Radiol Med (Torino)*. 2013 m. spalio 1 d.;118(7):1119–36.
33. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR Imaging Phenotypes of Familial Breast Cancer. *Radiology*. 2008 m. sausio 1 d.;246(1):58–70.

34. Triple-Negative Breast Cancer: What the Radiologist Needs to Know. *Semin Roentgenol.* 2011 m. sausio 1 d.;46(1):26–39.
35. Vaklavas C, Forero-Torres A. How do I Treat “Triple-Negative” Disease. *Curr Treat Options Oncol.* 2011 m. gruodžio 1 d.;12(4):369–88.
36. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, ir kt. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol.* 2011 m. vasario;24(2):157–67.
37. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, ir kt. Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005 m. rugpjūčio 15 d.;11(16):5678–85.