

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.001

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.001>

· 论著 ·

121 例乳腺原位癌伴微小浸润临床病理特征

冯昌银, 郑巧灵, 蒋逸婷, 杨映红

(福建医科大学附属协和医院病理科, 福州 350001)

[摘要] 目的: 探讨乳腺原位癌伴微小浸润(breast carcinoma in situ with microinvasion, BCIS-Mi)的临床病理特征。方法: 回顾性收集121例乳腺BCIS-Mi患者的临床资料, 分析肿瘤大小、组织学级别、粉刺样坏死、肿瘤浸润淋巴细胞(tumour-infiltrating lymphocytes, TILs)、浸润灶数量、浸润灶类型、淋巴结转移情况等指标之间的关系。结果: 121例乳腺BCIS-Mi患者均为女性, 86.0%(104/121)的患者为高级别导管原位癌, 其中1例为大汗腺型原位癌, 7例伴有乳头Paget病, 2例伴有小叶原位癌; 14.0%(17/121)为中级别原位癌, 其中1例为原位实性乳头状癌, 1例伴小叶原位癌。54.5%患者可见粉刺样坏死, 63.6%的患者具有多个浸润灶, 43.0%的患者原位癌导管周围见TILs, 26.4%的患者浸润灶富于TILs(浸润灶中淋巴细胞/间质>30%)。121例BCIS-Mi中仅6.6%出现淋巴结转移, 主要集中在多个浸润灶且浸润灶中TILs少的患者。结论: 乳腺高级别的BCIS易发生微浸润, 肿瘤>3.5 cm者易出现多个浸润灶。微小浸润灶数量多、间质TILs少是BCIS-Mi发生淋巴结转移的危险因素。

[关键词] 乳腺微浸润性癌; 多灶微浸润; 肿瘤浸润淋巴细胞

Clinicopathological features of 121 cases of breast carcinoma in situ with minimal invasion

FENG Changyin, ZHENG Qiaoling, JIANG Yiting, YANG Yinghong

(Department of Pathology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinicopathological features of breast carcinoma in situ with microinvasion. **Methods:** The clinical data of 121 cases of breast carcinoma in situ with microinvasion (BCIS-Mi) were retrospectively collected, and the relationships among tumor size, histological grade, acne necrosis, tumor infiltrating lymphocytes, number of infiltrating lesions, type of infiltrating lesions and lymph node metastasis were analyzed. **Results:** All 121 cases of BCIS-Mi were female. 86.0% (104/121) of the cases had high-grade carcinoma in situ (1 case was apocrine adenocarcinoma in situ, 7 cases with Paget's disease and 2 cases with lobular carcinoma in situ) and 14.0% (17/121) were middle-grade carcinoma in situ (one case was solid papillary carcinoma in situ

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-01

通信作者 (Corresponding author): 杨映红, Email: 3613859334@qq.com

基金项目 (Foundation item): 福建省自然科学基金卫生联合项目 (2016J01556); 福建省卫生与计划生育委员会医学创新项目 (2016-CX-23)。

This work was supported by the Joint Health Project of Fujian Natural Science Foundation (2016J01556) and Medical Innovation Project of Fujian Health and Family Planning Commission (2016-CX-23), China.

and one case with lobular carcinoma in situ). 54.5% of cases showed acine necrosis, 63.6% had multiple infiltrating foci, 43% had TILs around the duct of carcinoma in situ, and 26.4% had rich TILs (lymphocyte/stroma >30%). The infiltrating foci were classified into 3 types according to size and morphology. Only 6.6% of 121 BCIS-Mi patients had lymph node metastasis, which was mainly concentrated in multiple invasive lesions with less TILs. **Conclusion:** Micro-infiltration is easy to occur in BCIS with high grade of breast, and multiple infiltration foci are easy to occur in case with mass >3.5 cm. The number of infiltrating foci and the number of TILs in stroma are risk factors for lymph node metastasis in BCIS-Mi.

Keywords microinvasive breast cancer; multifocal infiltration; tumor infiltrating lymphocytes

近年来随着人们健康意识的提高, 乳腺钼靶和彩色超声技术的广泛应用于乳腺癌的普查, 加之乳腺穿刺活检技术的应用, 越来越多的乳腺癌早期病变被发现。临床工作中遇到的乳腺原位癌 (breast carcinoma in situ, BCIS) 和原位癌伴微小浸润 (breast carcinoma in situ with microinvasion, BCIS-Mi) 越来越多。美国癌症联合会 (AJCC)^[1] 将浸润灶 ≤ 1 mm 定义为微小浸润, 根据浸润灶的形态又分为 I 和 II 型^[2]。

本文收集了 121 例乳腺 BCIS-Mi 患者的临床资料, 着重探讨 BCIS-Mi 病理形态学特征, 包括肿瘤大小、原位癌的级别、粉刺样坏死、浸润灶数量、浸润灶类型、原位癌周围肿瘤浸润淋巴细胞 (tumour-infiltrating lymphocytes, TILs) 数量、浸润灶中 TILs 数量以及腋窝淋巴结状态等, 进一步加强对该肿瘤的认识, 以期提高病理医师对该类疾病的识别。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入福建医科大学附属协和医院 2016 年 1 月至 2018 年 12 月病理诊断为 BCIS-Mi 的患者 121 例。患者的乳腺肿物均根据规范全部取材制片, 经 2 位经验丰富的高年资病理医师复诊, 诊断标准参照 2012 年 WHO 乳腺肿瘤病理学与遗传学^[3]。对于有争议的患者由第 3 位病理医师判定。患者临床资料均来自医院电子病历。本研究经福建医科大学附属协和医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 组织标本处理

标本均经 10% 中性甲醛固定。肉眼检查乳腺肿物, 每个肿物均制成大小 2.0 cm × 1.5 cm × 0.2 cm 的组织块。全部组织块经脱水、浸蜡处理, 石蜡包埋。石蜡组织块制成 4 μ m 切片, 行 HE 染色。HE 切片检查可疑的浸润病灶均行肌上皮免疫组织

化学染色以进一步明确。免疫组织化学染色采用 EnVision 法, 一抗 p63, SMMHC, SMA 购自福州迈新生物技术开发有限公司。

1.3 浸润灶的计数方法

计数所有切片中浸润灶的数量, 不同切片中的浸润灶定义为不同的浸润灶, 同一切片中位于不同原位癌周围的浸润灶定义为不同的浸润灶。根据数量计分, 1 分为单病灶, 2 个及以上为多病灶。

1.4 TILs 评估方法

根据文献[4]评估原位癌导管周围及微小浸润灶中淋巴细胞的数量, 评估肿瘤间质中淋巴细胞所占面积比例, 0~9% 为 0 分, 10%~29% 为 1 分, 30%~49% 为 2 分, 50%~100% 为 3 分。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计数资料的比较采用卡方检验, 多因素分析采用 logist 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

121 例 BCIS-Mi 患者均为女性, 年龄 29~84 (中位数 47) 岁。年龄 ≤ 50 岁者 52 例 (42.9%), 年龄 > 50 岁者 69 例 (57.1%); 左侧乳腺 68 例 (56.2%), 右侧乳腺 53 例 (43.8%)。肿瘤大小 (3.41 ± 1.78) cm, 最大为 10 cm, ≤ 3.5 cm 者 82 例 (67.8%), > 3.5 cm 者 39 例 (32.2%), 每例蜡块数量 6~110 个, 平均 48 个蜡块。

2.2 病理检查

肉眼观: 乳腺肿物切面灰白, 质地中等, 部分患者导管内可见粉刺样坏死。周围乳腺切面灰

白灰黄相间, 部分患者周围乳腺可见编织状结节或大小不等的囊腔。

显微镜检查: 均见导管原位癌, 周围肌上皮可见(p63, SMMHC阳性); 其中中级别原位癌17例(14.0%), 高级别原位癌104例(86.0%); 66例(54.5%)可见粉刺样坏死; 1个病灶者45例(37.2%), 2个病灶者11例(9.1%), >2个病灶者65例(53.7)。原位癌导管周围TILs数量0分者69例(57.0%), 1分者48例(39.7%), 2分者3例(2.5%), 3分者1例(0.8%)。

微小浸润灶多数以单个细胞、小簇状、出芽状或实性团块状的形式存在, 这部分微小浸润灶难以行组织学分级。另外有一小部分患者(27.3%)微小浸润灶可以形成导管结构, 组织学分级为1级。微小浸润灶中TILs数量0分38例(31.4%), 1分51例(42.1%), 2分18例(14.9%), 3分14例(11.6%)。

乳腺癌的其他病变: 3例可见微小浸润癌灶侵犯神经纤维, 1例可见间质脉管瘤栓。1例为原位实性乳头状癌, 1例为大汗腺型原位癌。7例伴有乳头Paget病, 3例伴有小叶原位癌(图1~4)。

周围乳腺病变: 6例纤维囊性变, 6例硬化性腺病, 8例纤维腺瘤, 11例导管内乳头状瘤。

所有患者均送检前哨淋巴结, 6.6%患者淋巴结见肿瘤细胞, 其中4例见孤立性肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITC), 3例见微转移, 1例见宏转移。

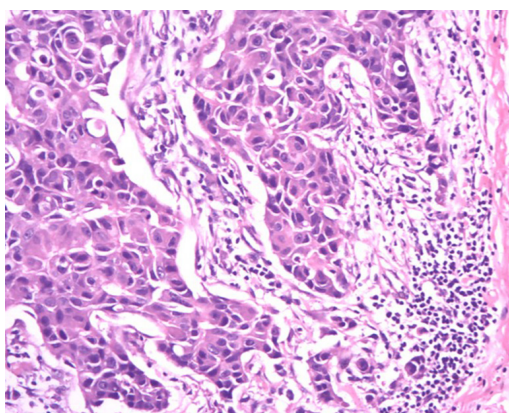


图1 乳腺原位癌伴微小浸润, 微小浸润灶癌细胞呈出芽、单个分布, 间质见中等量浸润淋巴细胞(HE, ×400)
Figure 1 Breast carcinoma in situ with microinvasion. The cancer cells in the microinvasion area are budding and single distributed, and the stroma shows medium amount of infiltrating lymphocytes (HE, ×400)

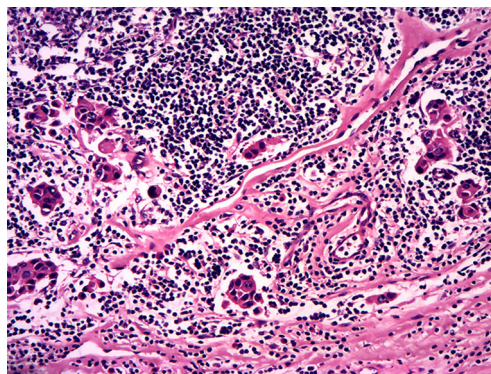


图2 乳腺原位癌伴微小浸润, 浸润灶癌细胞呈实团状、簇状, 间质见大量浸润淋巴细胞(HE, ×400)
Figure 2 Breast carcinoma in situ with microinvasion. The tumor cells in the infiltrating focus are solid and clustered, and a large number of infiltrating lymphocytes are seen in the stroma (HE, ×400)

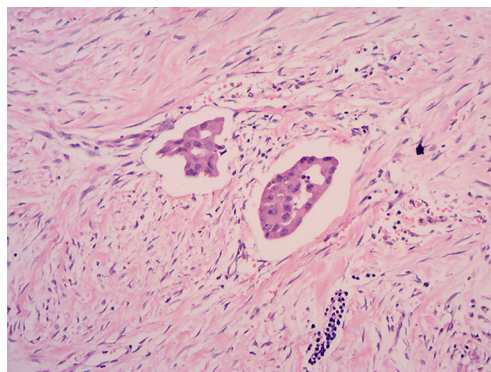


图3 乳腺原位癌伴微小浸润, 脉管内见癌栓(HE, ×400)
Figure 3 Breast carcinoma in situ with microinvasion. Cancer thrombus is found in the vessel (HE, ×400)

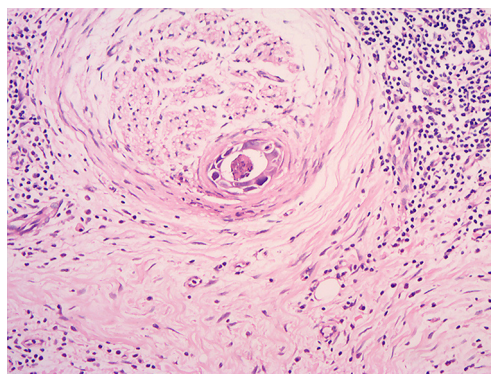


图4 乳腺原位癌伴微小浸润, 可见1个癌性腺体浸润神经纤维束(HE, ×400)
Figure 4 Breast carcinoma in situ with microinvasion with a nerve fiber bundle infiltrated by cancerous gland (HE, ×400)

2.3 微浸润灶数量与临床病理学指标的关系

根据BCIS导管周围TILs评分, 将患者分成2组: 无, 0分; 有, 1~3分。根据微浸润病灶的数量将所有患者分成单病灶组和多病灶组。根据浸润灶中TILs数量将患者分成两组: 少量组, 0~1分; 多量组, 2~3分。单因素卡方检验发现: 微浸润灶数量与肿瘤大小、原位癌的级别、浸润灶类型及浸润灶中TILs数量有关, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表1)。肿瘤直径 > 3.5 cm伴有灶微浸润

的比例达76.9%。多因素logist回归分析显示: 肿瘤大小和原位癌分级是影响微浸润灶数量的独立危险因素($P = 0.046$, $P = 0.017$; 表1)。

2.4 微浸润灶与淋巴结转移状态关系

在所有患者中, 仅有7例在前哨淋巴结中发现肿瘤细胞, 其中6例乳腺肿物具有多个微小浸润灶。提示微小浸润灶中TILs数量较少的患者更容易出现肿瘤细胞淋巴结转移(表2)。

表1 121例BCIS-Mi患者浸润灶的数量与患者临床病理学参数的关系

Table 1 Relationship between the number of invasive foci and clinicopathological parameters in 121 cases of breast carcinoma in situ with microinvasive carcinoma

临床病理参数	总计/[例(%)]	微浸润灶/[例(%)]		P
		单病灶	多病灶	
性别				—
男	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
女	121 (100.0)	45 (36.4)	76 (63.6)	
年龄/岁				0.250
≤ 50	81 (66.9)	33 (40.7)	48 (59.2)	
> 50	40 (33.1)	12 (30.0)	28 (70.0)	
部位				0.178
左侧	68 (56.2)	25 (36.8)	43 (63.2)	
右侧	53 (43.8)	20 (37.3)	33 (62.3)	
肿瘤大小/cm				0.027
≤ 3.5	82 (67.8)	36 (43.9)	46 (56.1)	0.046 [#]
> 3.5	39 (32.2)	9 (23.1)	30 (76.9)	
原位癌级别				0.002
中	17 (14.0)	12 (70.6)	5 (29.4)	0.017 [#]
高	104 (86.0)	33 (31.7)	71 (68.3)	
粉刺样坏死				0.336
无	55 (45.5)	23 (41.8)	32 (52.2)	
有	66 (54.5)	22 (33.3)	44 (66.7)	
原位癌TILs				0.205
无	69 (57)	29 (42.0)	40 (58.0)	
有	52 (43.0)	16 (30.8)	36 (69.2)	
微浸润灶TILs				0.037
少量	89 (73.6)	38 (42.7)	51 (57.3)	
多量	32 (26.4)	7 (21.9)	25 (78.1)	

[#]多因素Logist回归分析P值。

[#]P value of multivariate logistic regression analysis.

表2 121例BCIS-Mi患者浸润灶与淋巴结转移状态的关系

Table 2 Relationship between infiltrative focus and lymph node metastasis in 121 cases of breast carcinoma in situ with microinvasion

临床病理参数	淋巴结状态 / 例				P
	无	ITC	微转移	宏转移	
微浸润灶数量					0.428
单病灶	44	1	0	0	
多病灶	69	3	3	1	
微浸润灶中淋巴细胞					0.379
少量	81	4	3	1	
多量	32	0	0	0	

3 讨论

乳腺癌的发生经历了导管上皮不典型增生、原位癌、浸润癌等过程, 而BCIS-Mi是其中间过渡阶段^[5-6]。新乳腺癌指南^[1]将BCIS-Mi定义为浸润灶的最大径 ≤ 1 mm; 存在多个浸润灶的, 每个浸润灶的最大径均应 ≤ 1 mm, 不能累加。在临床的实际工作, BCIS的肿瘤常常比较大, 因此充分取材和仔细阅片十分重要。

多项研究^[7-8]发现: BCIS-Mi的患者肿瘤尺寸比单纯的原位癌患者肿瘤尺寸更大。陈擎等^[9]认为乳腺导管原位癌肿瘤直径 >3.15 cm的患者容易发生间质浸润。王一澎等^[10]发现乳腺导管原位癌肿瘤直径 >2.5 cm是间质浸润的危险因素。在本研究中, 75%的患者肿瘤直径 >2.1 cm。建议病理医师重视BCIS肿瘤直径 >2 cm的患者, 应该充分取材以免遗漏微浸润病灶。而对于肿瘤直径 >3.5 cm的患者, 更容易出现多个浸润灶, 因此更应该充分取材, 以免遗漏最大的浸润病灶而造成肿瘤分期降低。

具有高级别导管原位癌的乳腺肿瘤更容易发生微浸润。郭瑶等^[11]认为原位癌病理为高级别、伴有粉刺样坏死是原位癌发生浸润的危险因素。李爽等^[12]发现: 与单纯的导管原位癌相比, 导管原位癌伴微侵袭性癌的病理核分级更高。本研究结果显示: 高级别原位癌不仅容易发生微小浸润, 且高达68.3%的患者具有多个微小浸润灶。在Kim等^[8]的研究中, 136例BCIS-Mi中41例(30%)为多个浸润灶, 单个浸润灶患者与多个浸润灶相比, 两者临床病理特征无差别。而在本研究中, 多灶微浸润的患者所占比例更高(63.6%), 与单浸润灶患者相比, 前者肿瘤体积更大。

乳腺浸润性癌中TILs对患者的预后及治疗反应有很大影响, 并且可以作为免疫治疗反应的预测指标^[13]。然而TILs在位癌及微浸润癌中的作用尚未阐明。Beguinot等^[4]分析了96例乳腺纯的原位癌和35例微浸润癌, 发现微浸润癌具有更多的TILs, 富有TILs的BCIS(TILs $\geq 30\%$)其生物学行为与BCIS-Mi类似, 原位癌导管周围浸润淋巴细胞是肿瘤发生浸润的危险因素。本研究还发现TILs与微小浸润灶的数量有关, 多个微浸润具有更多的TILs。

文献[10,14]报道微浸润性乳腺癌淋巴结的转移发生率为5.5%~12.0%。本研究结果与之类似: 患者的淋巴结转移率为6.6%(8/121), 且发生淋巴结转移的患者具有多个微小浸润灶。发生淋巴结转移的患者其原发灶中微浸润灶的TILs均很少, 这可能因为肿瘤细胞没有刺激机体的免疫系统, 从而造成肿瘤更易转移。

目前临床上还有许多关于BCIS-Mi的分子特征的分析^[8,12,15-16], 如具有微小浸润的BCIS往往是激素受体阴性、Her-2过表达、p53突变等。本文仅从组织形态学的角度分析的BCIS-Mi的特征, 特别是具有多个浸润灶肿瘤的特征。肿瘤范围大、级别高的肿瘤易发生微浸润, 多个浸润灶患者肿瘤更大、TILs更多。多个浸润灶的患者更易发生淋巴结转移, 但是TILs越少的患者反而更易转移。本研究样本量有限, 未来仍需深入进行多中心、大样本的研究。

参考文献

1. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer

- staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4): 290-303.
2. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pélissier S, et al. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas[J]. *Cancer*, 2002, 94(8): 2134-2142.
 3. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2012.
 4. Beguinot M, Dauplat MM, Kwiatkowski F, et al. Analysis of tumour-infiltrating lymphocytes reveals two new biologically different subgroups of breast ductal carcinoma in situ[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 129.
 5. Okumura Y, Yamamoto Y, Zhang Z, et al. Identification of biomarkers in ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 287.
 6. Zhang W, Gao EL, Zhou YL, et al. Different distribution of breast ductal carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ with microinvasion, and invasion breast cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 262.
 7. Dória MT, Maesaka JY, Soares de Azevedo Neto R, et al. Development of a model to predict invasiveness in ductal carcinoma in situ diagnosed by percutaneous biopsy-original study and critical evaluation of the literature[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(5): e805-e812.
 8. Kim M, Kim HJ, Chung YR, et al. Microinvasive carcinoma versus ductal carcinoma: a comparison of clinicopathological features and clinical outcomes[J]. *J Breast Cancer*, 2018, 21(2): 197-205.
 9. 陈擎, 莫淋, 杨阳, 等. 乳腺导管原位癌的间质微浸润危险因素分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(13): 567-570.
CHEN Qing, MO Lin, YANG Yang, et al. Risk factors of microinvasion in breast ductal carcinoma in situ[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 43(13): 567-570.
 10. 王一澎, 郭文青, 张丽华, 等. 从原位癌到微小浸润: 乳腺肿瘤的临床病理分析及对外科治疗的影响[J]. *癌症进展*, 2016, 14(5): 423-428.
WANG Yipeng, GUO Wenqing, ZHANG Lihua, et al. Clinicopathologic characteristics of the breast carcinoma in situ and their correlations with microinvasion[J]. *Oncology Progress*, 2016, 14(5): 423-428.
 11. 郭瑶, 权毅. 乳腺导管原位癌发生微浸润的影响因素分析[J]. *山东医药*, 2017, 57(24): 86-88.
GUO Yao, QUAN Yi. Analysis of the influencing factors of microinvasion in ductal carcinoma in situ[J]. *Shandong Medical Journal*, 2017, 57(24): 86-88.
 12. 李爽, 郎冠天, 余科达, 等. 乳腺导管原位癌和乳腺导管原位癌伴微浸润的分子分型差异性研究[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(5): 383-388.
LI Shuang, LANG Guantian, YU Keda, et al. Different distribution of breast cancer subtypes in breast ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion[J]. *China Oncology*, 2018, 28(5): 383-388.
 13. Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(4): 228-241.
 14. Costarelli L, Cianchetti E, Corsi F, et al. Microinvasive breast carcinoma: an analysis from ten Senonetwork Italia breast centres[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(2): 147-152.
 15. Wan ZB, Gao HY, Wei L, et al. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and Ki-67 in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(44): e13055.
 16. Di Cesare P, Pavesi L, Villani L, et al. The Relationships between HER2 Over expression and DCIS Characteristics[J]. *Breast J*, 2017, 23(3): 307-314.

本文引用: 冯昌银, 郑巧灵, 蒋逸婷, 杨映红. 121例乳腺原位癌伴微小浸润临床病理特征[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(10): 2511-2516. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.001

Cite this article as: FENG Changyin, ZHENG Qiaoling, JIANG Yiting, YANG Yinghong. Clinicopathological features of 121 cases of breast carcinoma in situ with minimal invasion[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(10): 2511-2516. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.001