

## 乳腺癌研究进展专题

## • 综述 •

## 乳腺导管内癌的影像学与病理学对照研究进展

路红 付丽

乳腺导管内癌(ductal carcinoma *in situ*, DCIS)是一种肿瘤性导管内病变,特征为上皮增生明显,伴有轻度至重度的细胞异型,具有可能发展成为浸润性乳腺癌的风险<sup>[1]</sup>。国内外学者通过对其临床、组织形态学、分子生物学和细胞基因学等方面的研究,认识到 DCIS 并非孤立性病变,而是由一组异质性疾病构成,在临床特征、组织学类型、生物学特征等方面都有所不同<sup>[2-3]</sup>。近年来,随着影像学技术的发展,乳腺导管内癌的检出率逐渐提高,在欧美国家 DCIS 占新确诊乳腺癌病例的百分率由 5% 上升到 20%~30%<sup>[4]</sup>。在中国,随着健康普查率的提高,导管内癌的检出率也显著增高,达到 7.8%~18.8%<sup>[5]</sup>。随着早期病例的增多和对其生物学特性了解不断深入,就如何看待和处理 DCIS 的问题产生了越来越多的争议。对 DCIS 研究的焦点在于分辨出哪种类型的病灶终将会发展为浸润性癌,这种浸润过程会在何时发生以及如何预防浸润的发生。本文结合文献就乳腺导管内癌的病理学、影像学 and 临床几方面的对照研究进行综述。

## 1 乳腺 DCIS 的病理学研究

乳腺 DCIS 的组织学定义在很长时间内未达成一致。最新的 WHO 乳腺癌组织学分类(2003 年版)亦未达成一致的浸润性癌前病变分型。中国病理学工作者根据瘤细胞的排列方式和组织结构将 DCIS 分为 5 型:粉刺型、实体型、低乳头型、筛状型和管状型,目前还在沿用。但是单独使用组织学分类,不论哪一种分类标准都不足以用于决定适当的治疗,单纯观察组织形态尚不能完全反映 DCIS 的生物学特性。DCIS 的异质性常常导致亚型的改变。观察介于中间状态的中等分化亚型的变化是一个难题。

2000 年斯坦福大学 Perou 等<sup>[6]</sup>通过基因表达芯片研究提出乳腺癌分子分型的观点。荷兰 Meijnen 等<sup>[7]</sup>于 2008 年开始探索免疫组织化学检测是否可以成为 DCIS 分型的途径,是否可用多种标记物建立与 Perou 等的浸润性

基金资助:教育部长江学者奖励计划乳腺癌创新团队(IRT0743)

作者单位:300060 天津,天津医科大学附属肿瘤医院放射科(路红);病理科 乳腺癌防治教育部重点实验室 天津市肿瘤防治重点实验室(付丽)

通信作者:付丽, E-mail:fulijyb@hotmail.com

乳腺癌分子分型相类似的 DCIS 免疫分型,以完善原有的形态学分类,增进对 DCIS 异质性的认识。Meijnen 等将 163 例高、中、低分化的 DCIS 标本制成组织芯片,用免疫组织化学法检测 16 种标记物。通过无监督层级聚类分析,作者提出根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、雄激素受体(Androgen, AR)、Bcl-2、P53 和人表皮生长因子-2 受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 6 种标记物的表达可将 DCIS 分成两大类型,即 ER/Bcl-2 阳性组(腺腔型)和 ER/Bcl-2 阴性组(非腺腔型),并且根据这 6 种标记物的表达情况再继续分 5 种亚类。中分化的 DCIS 免疫组织化学染色结果与高分化 DCIS 类似,二者与低分化 DCIS 比较差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ),推测在形态学上中分化 DCIS 的生物学特性更接近高分化 DCIS。

与乳腺癌有关的分子标记物是预后和治疗反应的指标。原位导管肿瘤分子标记物的表达频率在一定程度上反映了它们在浸润性乳腺癌中的表达情况。文献报道乳腺 DCIS 中 ER 和 PR 表达范围在 60%~78%,受体阳性表达与核分级呈负相关,在低分级中高表达,在高分级中低表达,与 HER-2 表达情况相反,这与浸润性病变相似<sup>[8]</sup>。HER-2 在正常乳腺组织和导管增生中不表达,在各类型 DCIS 中 HER-2 阳性表达为 21%~64%,浸润性导管癌 HER-2 阳性表达为 16%~40%<sup>[9]</sup>。乳腺导管内癌中 HER-2、ER、PR 阳性表达率与浸润性导管癌中表达率的差异无统计学意义<sup>[10]</sup>。在乳腺癌的发生过程中,低分级 DCIS 倾向于发展成低分级浸润性导管癌(Invasive ductal carcinoma, IDC),高分级 DCIS 倾向发展成高分级 IDC,以浸润性乳腺癌为特征的大多数分子变化在 DCIS 已经存在,而高级别 DCIS 的分子表达与中低级别 DCIS 存在差异<sup>[11]</sup>。乳腺 DCIS 与 IDC 两者的分子标记物 ER、PR、HER-2 表达相似,提示激素受体状态、癌基因表达在导管原位癌阶段即有所确定。而且分子水平的研究还表明,尽管 DCIS 的癌旁组织形态学看似正常,但部分可能同原发性癌一样已经出现了杂合丢失<sup>[12]</sup>。以上研究结果提示,按基因表型对乳腺癌进行的分类,与乳腺癌的治疗及预后有着更好的相关性。

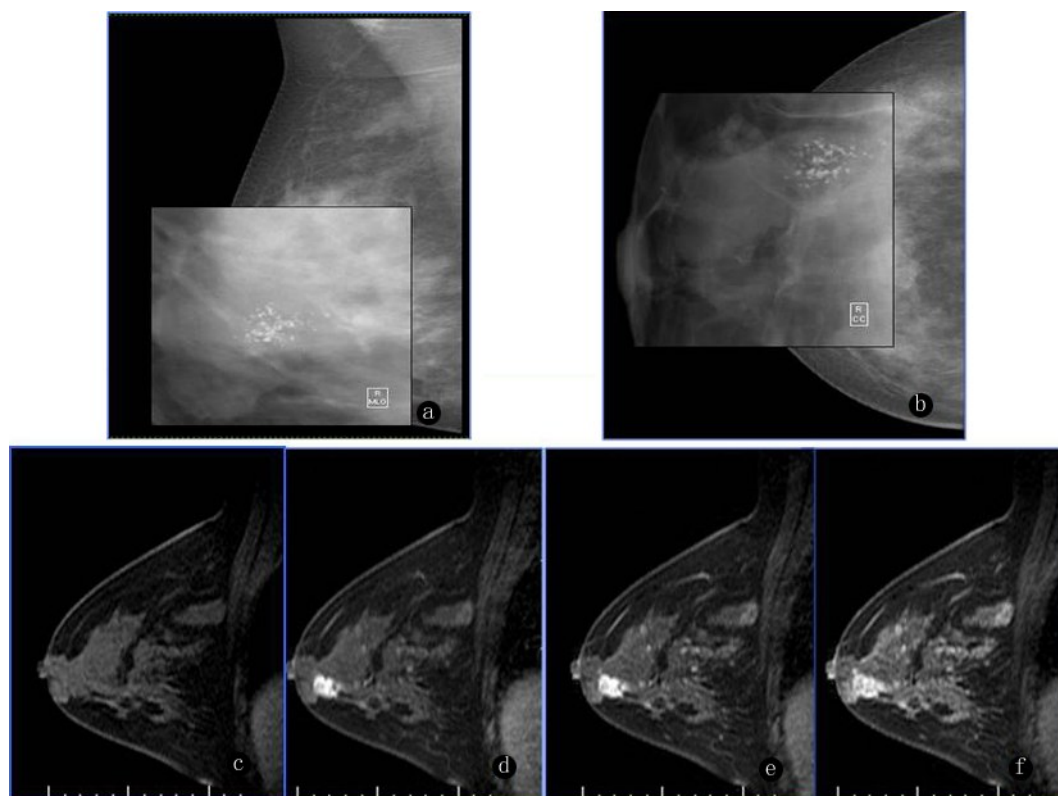
## 2 乳腺 DCIS 的影像学评价

### 2.1 乳腺 X 线摄影

乳腺 X 线摄影是乳腺肿瘤最常用的检查手段,它具有操作简便、费用较低、敏感度高和易于普及等优点。DCIS 的 X 线影像表现可分为钙化和非钙化两大类病变征象。

钙化是 DCIS 最常见的 X 线影像学表现。钙化颗粒多数由于乳腺导管内的癌细胞变性、坏死所致,是瘤灶内部营养不良、坏死,坏死区细胞溶解,核酸

分解出大量硝酸银,同时局部钙离子增加、碱性磷酸酶增加导致了磷酸钙盐沉着,也可因癌细胞阻塞导管导致分泌物淤积形成钙化<sup>[13-14]</sup>。与高分化相关的导管内癌的钙化灶通常为层状结晶性,类似沙砾,存在于肿瘤分泌物形成的裂隙内。与低分化相关导管内癌的钙化灶通常存在于肿瘤的坏死区<sup>[1]</sup>。可根据钙化的形态和分布特点判断其性质。DCIS 在 X 线影像上钙化的形态和分布范围可以相差较大,呈圆形或不规则形,分散分布呈多个小簇状,或呈线样、段性分布,但不管其呈何形状,大多位于某一象限内,提示肿瘤来源于一个导管束。因此,在乳腺 X 线摄影中对没有肿块的单纯钙化灶,如果钙化灶分布呈线样、段性或“V”形,对 DCIS 的诊断具有特征性;对位于某一象限内没有肿块的圆形、不规则形,甚至分散分布呈多个小簇状分布的钙化也要考虑 DCIS(图 1a、1b)。国内顾雅佳等<sup>[14]</sup>研究认为线样分支状钙化较易出现在高核分级(分化差)的 DCIS 中,且容易出现在粉刺型 DCIS 中,而单纯颗粒点状钙化更容易出现在非粉刺型低核分级(分化较好)的 DCIS 中。并非所有 DCIS 均会出现钙化,大多有坏死的 DCIS 更易出现钙化。因此,由钙化灶分布推断肿瘤范围,与 DCIS 的病理组织学类型密切相关。因粉刺型 DCIS 出现坏死,其肿瘤范围与钙化灶分布情况更接近。除钙化外,DCIS 在 X 线影像中还可以表现为



a, b: MLO 位及 CC 位乳腺 X 线及局部放大图像显示乳头后方细小簇状钙化,大小不一,具有多形性,部分呈小杆状及细线样;c-f:动态增强 MRI 显示乳头后方病变呈明显不均匀强化,病理证实为 DCIS,Ⅱ~Ⅲ级。

图 1 乳腺导管内癌的乳腺 X 线摄影及 MRI 图



密度模糊的结节、乳腺结构不良、高密度片状影、导管扩张等其他征象。在影像学表现上,粉刺型癌所表现的带微小钙化的高密度影或无钙化的双侧乳腺密度不对称等,并不一定是癌性浸润征象,而是一种围绕导管的炎性反应,它可以是水肿性、细胞性或纤维性的病理改变,但往往预示有较高的恶性度<sup>[15]</sup>。

虽然乳腺 X 线摄影是 DCIS 的首选检查手段,但其影像质量常受设备和加压器的影响存在一定局限性,如近胸壁处的肿块易漏诊、无钙化 DCIS 的软组织病变难于显示、致密型乳腺对比度差以及部分高分化 DCIS 在 X 线上表现为颗粒状或细砂样钙化难以与良性病变的钙化相鉴别等。故要提高 DCIS 的阳性检出率,还需借助超声、核磁共振等检查手段。

## 2.2 乳腺超声检查

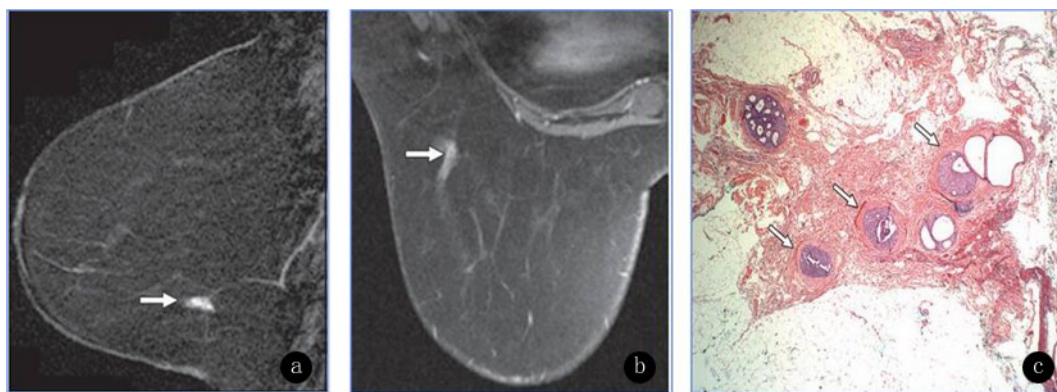
乳腺超声检查对软组织病变的诊断能力高于乳腺 X 线摄影,既不受致密型乳腺影响,又具有无电离辐射的优点,是 DCIS 又一重要的检查手段。在超声声像图上有阳性发现的 DCIS 灰阶声像图特征可分为肿块型和局部乳腺结构紊乱型。根据病灶彩色多普勒血流显像(color Doppler flow imaging, CDFI)所显示的血流丰富程度,将其分为无血流、中等血流和丰富血流。综合灰阶及 CDFI 声像图特征可作出常规超声诊断。近年来,随着超声仪器性能的提高,高频探头的广泛应用,使得乳腺超声检查实际分辨力可达到 0.4~0.6 cm,甚至更小。当 CDFI 血流分级>2 级、收缩期最高血流速度>17 cm/s、阻力指数>0.7 时,乳腺癌的可能性极大<sup>[16]</sup>。目前,乳腺超声弹性成像诊断 DCIS 的研究有了很大发展。与传统的灰阶超声形态学标准不同,超声弹性成像是通过测定组织机械特性,达到鉴别病变性质的目的。其有助于显示在常规超声声像图上模糊不清的病变,同时部分 DCIS 病变在弹性成像中显示为高硬度区域团状分布的“沙滩鹅卵石征”征象,可能在准确识别 DCIS 病变及鉴别诊断方面有着一定的意义<sup>[17]</sup>。

## 2.3 乳腺核磁共振检查

乳腺核磁共振检查(magnetic resonance imaging, MRI)具有良好的软组织分辨力,特别是高分辨快速扫描和对比增强技术的应用,已成为乳腺疾病术前检查和术后复查的重要手段。MRI 对 DCIS 和浸润性癌均很敏感,在显示乳腺导管内病变上具有优势(图 1c~f)。

粉刺型 DCIS 的 MRI 强化方式多表现为管状强化、段性强化或分支状强化,当伴有间质浸润时更加明显,此时管状强化的边缘多不规则,可表现为局限性增厚、中断或扭曲,其形态与乳腺导管的走行一致(图 2)。MRI 强化特点反映了肿瘤血管的分布方式。文献报道粉刺型 DCIS 周围肿瘤血管、微血管的分布有两种形式:一种围绕导管基底膜周围形成“血管套”,由肿瘤细胞分泌的血管生成因子诱导而成;另一种呈弥漫性间质血管化,为间质聚集的炎症细

胞分泌的促血管生成因子所致<sup>[18]</sup>。在 MRI 上,段性强化表现并不是 DCIS 的特异性表现,还可见于乳腺纤维囊性增生病改变、管状增生或发生于导管的纤维化等良性病变<sup>[19]</sup>,此时需结合患者的 X 线摄影结果。



a,b: 矢状位及横轴位脂肪抑制 3D 增强 MRI 图,导管内癌病灶呈局部管状强化与导管走行方向一致;c: 镜下导管内癌,Ⅱ级,呈线样排列(箭头),呈粉刺型、实性型及筛状型(HE 染色  $\times 40$ )。

图 2 乳腺导管内癌的磁共振成像图及病理对照图

非粉刺型 DCIS 多表现为均匀一致强化或环形强化,强化曲线为流入型及渐增型。这是由于肿瘤一般不发生坏死,肿瘤中心灌注区压力较高,微血管密度尚均匀,生长速度与其血供相当。而延迟环状强化与导管癌的进展性生长方式和高血管密度有关。因此,对 DCIS 的 MRI 表现应更加注重形态学分析,不能仅凭病变有无强化及强化曲线类型进行判断。国外学者的研究表明,DCIS 在 MRI 上的形态学表现和时间-信号强度曲线类型在不同核分级之间差异无统计学意义<sup>[20]</sup>。

目前,有关不同分子分型的 DCIS 所对应的影像学表现特点尚无文献报道,但在浸润性癌中已有初步研究。Uematsu 等<sup>[21]</sup>对 176 例三阴性乳腺癌进行病理学与影像学对照研究,结果表明高核分级、单发病灶、巨块型、边缘光整、边缘强化、持续强化,以及瘤体在 T2WI 上呈高信号均与三阴性乳腺癌有显著相关性,由此推测不同分子分型的 DCIS 也应具有一定的临床和影像学特点,如能在手术前有所诊断,将对临床个性化治疗提供重要的参考依据。

### 3 临床治疗

多年来,大多数乳腺 DCIS 患者的标准治疗是单纯乳房切除,虽然使乳腺癌的局部复发率和死亡率明显降低,但对许多患者来说无疑是过度治疗,降低了患者的生活质量。近 10 年来,对乳腺 DCIS 的综合治疗方法已引起重视和改善,包括从单纯肿块切除至各种类型的较大范围切除(区段切除、象限切除)的保乳手术,以及乳房单纯切除或同时乳房重建。所有接受保乳手术治疗的患者均被建议做术后放射治疗,所以对 DCIS 保乳手术的术后复发风险评估

非常重要。国外学者研究并提出一种 vanNuys 预后指标评估系统(vanNuys prognostic index, VNPI),即根据三项预后因素(组织病理、肿瘤大小、切缘距离)综合分析预测局部复发的危险<sup>[22]</sup>。该评估方法的临床使用价值还有待于大量的临床研究证实。乳腺 DCIS 治疗方案的选择既要考虑 DCIS 是一组复杂、生物学行为不同的病变,又要考虑患者的个体情况。所以,没有一种单一的固定治疗模式适合 DCIS 的所有类型。相信随着基础研究的不断深入和影像学技术的发展,对 DCIS 的认识会逐渐深入,有望实现 DCIS 的个性化诊断和治疗。

【关键词】 乳腺;导管内癌;影像学;病理学

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

#### 参考文献

- [1] 付丽,傅西林. 乳腺肿瘤病理学. 北京:人民卫生出版社,2008:120.
- [2] 陈健,张旭,田茹,等. 乳腺导管内癌分子分型应用研究. 临床与实验病理学杂志,2009,25:29-32.
- [3] 赵晶,付丽. 乳腺癌的分子分型. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3:35-38.
- [4] Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14:1008-1011.
- [5] 牛昀. 乳腺导管内癌的基础与临床研究:一个应倍加重视的领域. 中华乳腺病杂志:电子版,2008,2:626-633.
- [6] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406:747-752.
- [7] Meijnen P, Peterse JL, Antonini N, et al. Immunohistochemical categorization of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Cancer*, 2008, 98:137-142.
- [8] Collins LC, Schnitt SJ. HER-2 protein overexpression in estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ of the breast: frequency and implications for tamoxifen therapy. *Mod Pathol*, 2005, 18:615-620.
- [9] 黄宝俊,徐惠绵,李凯,等. 联合检测多基因在乳腺癌组织中的表达及其临床意义. 中国普通外科杂志,2005,14:247-252.
- [10] 刘新杰,周文斌,周冬仙,等. C-erbB-2, ER 及 PR 表达在乳腺导管内癌与浸润性导管癌的对照研究. 中国普通外科杂志,2008,17:1226-1228.
- [11] Steinman S, Wang J, Bourne P, et al. Expression of cytokeratin markers, ER-alpha, PR, HER-2/neu, and EGFR in pure ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with co-existing invasive ductal carcinoma (IDC) of the breast. *Ann Clin Lab Sci*, 2007, 37:127-34.
- [12] 杨德启译. 乳腺导管原位癌. 英国医学杂志中文版, 1999,2:128-132.
- [13] Feig SA. Ductal carcinoma in situ: implication for screening mammography. *Radiol Clin North Am*, 2000, 38:653-668.
- [14] 顾雅佳,王玖华,涂小矛,等. 乳腺导管原位癌的钼靶 X 线表现与病理对照研究. 中华放射学杂志,2002,36:240-244.
- [15] Kinkel K, Gilles R, Feger C, et al. Focal areas of increased opacity in ductal carcinoma in situ of the comedo type: mammographic-pathologic correlation. *Radiology*, 1994, 192:443-446.
- [16] 付志勇,万淑华,孙志芳. 彩色多普勒超声对乳腺癌诊断的价值. 中国超声杂志,2006,7:94-96.
- [17] 朱庆莉,姜玉新,刘赫,等. 常规超声结合超声弹性成像对乳腺导管内癌诊断的初步探讨. 中国医学影像技术,2008,24:683-686.
- [18] Moriya T, Hirakawa T, Suzuki T, et al. Ductal carcinoma in situ and related lesions of the breast: recent advances in pathology practice. *Breast Cancer*, 2004, 11:325-333.
- [19] Yuen S, Uematsu T, Masako K, et al. Segmental enhancement on breast MR images: differential diagnosis and diagnostic strategy. *Eur Radiol*, 2008, 18:2067-2075.
- [20] Schmidt RA, Karczmar GS. Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. *Radiology*, 2007, 245:684-691.

- [21] Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathology findings. Radiology, 2009, 250:638-647.
- [22] de Mascarel I, Bonichon F, MacGrogan G, et al. Application of the van nuys prognostic index in a retrospective series of 367 ductal carcinomas in situ of the breast examined by serial macroscopic sectioning: practical considerations. Breast Cancer Res Treat, 2000, 61:151-159.

(收稿日期:2009-10-16)

(本文编辑:范林军)

路红,付丽.乳腺导管内癌的影像学及病理学对照研究进展[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版, 2010,4(6):631-637.