

· 专家论坛 ·

关于乳腺“具有髓样特征的癌”的讨论

阚秀 沈丹华 陈定宝

关于乳腺髓样癌,2012 年版《WHO 乳腺肿瘤组织学分类》^[1]在浸润性癌中明确列出一类肿瘤,称“具有髓样特征的癌(carcinoma with medullary features,也被译成伴髓样特征的癌)”。其定义包括:髓样癌、不典型髓样癌、非特殊型(non-specific type, NST)浸润性癌的某亚型。这一新的定义带来不少新变化,内容更加丰富,同时问题也更加复杂。在此,笔者就一些相关问题进行探讨。

1 何为髓样癌?

乳腺癌分为有腺腔的腺癌和没有腺腔的实性癌,在乳腺大多为后者。实性癌又被分成三种状态:即实质细胞丰富者质软,似髓,故曰“髓样癌”(medullary carcinoma, MC);纤维性间质多,实质细胞少则硬,故称“硬癌”(scirrhous carcinoma);而居中者,间质成分与实质细胞比例相近,曾被命名为“单纯癌”(carcinoma simplex)。髓样癌一词就此产生。

80% 以上乳腺浸润性癌是髓样癌、硬癌或单纯癌。1968 年《WHO 乳腺肿瘤组织学分类》(第 1 版),将髓样癌、硬癌和单纯癌这 3 种类型归入非特殊型浸润性癌类^[2]。按此理解,髓样癌应属较常见类型。根据 20 世纪 80 年代全国乳腺癌病理研究协作组(14 家大医院及肿瘤专科医院合作)的统计:具有 10 年以上随访的国内乳腺癌病理资料显示^[3],4836 例患者中髓样癌有 434 例,约占 10%。髓样癌的预后较一般类型浸润癌好。髓样癌 5 年生存率为 67.3% (292/434),10 年生存率为 44.1%,较一般乳腺浸润性癌总生存率 60.3% (5 年)和 39.5% (10 年)稍好^[3]。

按照传统认识,乳腺髓样癌体积较大,多呈圆形,边界较清楚,质地柔软。镜下表现:瘤细胞丰富,弥漫呈片状分布,纤维间质少。细胞体积较大,异型程度可有不同,大多异型明显,核分裂相多见;细胞界线可不清楚呈合体状,间质中可有多少不等

的淋巴细胞浸润。凡此种均属髓样癌的特点。

2 关于乳腺典型髓样癌与非典型髓样癌

1981 年《WHO 乳腺肿瘤组织学分类》(第 2 版)出版^[4],髓样癌、单纯癌和硬癌等名称一律被摒弃,统称为浸润性导管癌非特殊型(invasive ductal carcinoma, non-specific type)。在特殊型浸润癌类中仍保留着“伴有淋巴细胞浸润的髓样癌”(MC with infiltrative lymphocyte)一类。当时,中国乳腺癌病理研究协作组统计的乳腺癌病理资料已进入总结阶段,其中仍保留了“髓样癌”一词,为了与“伴有淋巴细胞浸润的髓样癌”区分,将此一般的髓样癌称之为“不典型髓样癌”(atypical MC)。因此,“伴有淋巴细胞浸润的髓样癌”就成为了典型髓样癌(classical MC)。可见,由此就有了“典型髓样癌”和“不典型髓样癌”之分。

时至 1997 年,《中华病理学杂志》召开了乳腺病理专题研讨会,由刘彤华院士主持,会议制定了关于“乳腺癌分类的推荐意见”(简称推荐意见)(1997·舟山)^[5]。该推荐意见取消了非典型髓样癌、硬癌、单纯癌的名称,取而代之采用了浸润性导管癌的诊断名称,并且髓样癌就仅指典型髓样癌,即所谓伴有淋巴细胞浸润的髓样癌。至此,非典型髓样癌一词自然就无处可用,再少被提及了。

2003 年《WHO 乳腺肿瘤组织学分类》(第 3 版)^[6],明确髓样癌是指“典型髓样癌”,并明确提出诊断髓样癌的 5 项经典组织学特征:(1)合体细胞结构占肿瘤组织 $\geq 75\%$;(2)全部肿瘤组织不具有腺样或管状结构(实性癌);(3)间质中弥漫的淋巴细胞、浆细胞浸润为其显著特点;(4)瘤细胞多呈圆形,胞质丰富,泡状核,核异型明显,呈 2、3 级,核分裂多见;(5)低倍镜下,肿瘤组织边界清楚,呈推挤状,肿瘤外周有纤维带。同时,该版有说明,当肿瘤有明显的合体细胞特征,但未满足所有上述 5 项标准,仅具有其中 2 项或 3 项标准时通常被诊断为非典型髓样癌。至此,又有非典型髓样癌之说,并倾向于将其归类为具有髓样特征的浸润性导管癌一类。

表 1 各型“具有髓样特征的癌”的不同预后

病理组织学	免疫组织化学	分类	预后
典型髓样癌	非三阴性	典型髓样癌	较好
	三阴性 [ER(-)、PR(-)、HER-2(-)]	基底细胞样型癌	差
不典型髓样癌 ^a	非三阴性	不典型髓样癌	高核级 差 低核级 较好

a: 不典型髓样癌包括具有髓样特征的非特殊型(NST)浸润性癌

3 乳腺“具有髓样特征的癌”与基底细胞样型癌

2012 年新版《WHO 乳腺肿瘤组织学分类》(第 4 版)^[1]明确提出“具有髓样特征的癌”,并单列一类。值得注意的是,此定义涵盖了几种肿瘤,包括髓样癌、不典型髓样癌和浸润性癌 NST 的某亚型。新版描述该类肿瘤的组织形态为部分或全部具有如下特征:边缘界清或呈推挤状,合体细胞结构占肿瘤的 75% 以上,不形成腺管,细胞呈高核级,核分裂多见,伴有明显的淋巴细胞浸润。

新版(2012)之所以提出“不典型髓样癌”或“具有髓样特征的癌”名称,是因为有些肿瘤不完全具备前述所有 5 项标准,完全按照上述标准进行诊断有一定困难,并且病理医师之间的诊断可重复性差。故推荐将经典型髓样癌、不典型髓样癌、具髓样特征的浸润癌非特殊型统统归入“具髓样特征的癌”类。

这又出现一新问题:该类型癌的免疫组织化学栏注明,这组肿瘤的 ER、PR 和 HER-2 大多表现为阴性,即所谓“三阴性”。显然,“三阴性(triple negative phenotype)”乳腺癌以及基底细胞样型(basal-like subtype)乳腺癌也被包括在内(“三阴性”癌中大部分是基底细胞样型癌)。

基底细胞样型乳腺癌是以乳腺癌分子生物学为基础的分型,约占全部肿瘤的 7% 左右,除具备上述免疫组织化学表达三阴性特点外,其 CK5/6 及 EGFR 表达为阳性^[7]。基底细胞样型肿瘤具有明显的临床病理特征,即 100% 属于组织学分级高级别,核分裂指数高, Ki67 增殖指数高, 74% 有地图样坏死。这些肿瘤常常呈实性生长,细胞间质少,多数细胞间质有淋巴细胞浸润,肿瘤呈推挤样边缘。由此可见,其组织学形态极似髓样癌,常与髓样癌重叠,必须进行鉴别,其鉴别点依赖于免疫组织化学检查呈“三阴性”。

另外,大多数乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)1 家族突变患者的肿瘤具有髓样癌的特征。但是,“具有髓样特征的癌”

仅有 13% 证实有 BRCA1 家族突变。在这些肿瘤中可见体细胞突变和 BRCA1 启动子甲基化,提示此类基因可能在肿瘤的发生中起作用^[1]。

4 结语

综上所述,笔者认为髓样癌必须具备两个基本条件:首先,必须是实性癌,不形成腺腔或腺管;其次,一定是肿瘤实质细胞丰富,呈合体细胞结构,纤维性间质少(质软)。具备上述全部 5 项条件者,为典型(经典型)髓样癌,即髓样癌(MC);只具备上述两项基本条件,不具备全部 5 项条件者,属不典型髓样癌,或伴有髓样特征的非特殊型(NST)浸润癌;不管是哪种“具有髓样特征的癌”,只要是免疫组织化学表型为“三阴性[ER(-)、PR(-)、HER-2(-)]”,即可按分子生物学分类划归于三阴性乳腺癌或是基底细胞样型乳腺癌范畴。

追忆历史,这一概念一直存在变化和争论。笔者认为:在实际应用中,对乳腺“具有髓样特征的癌”至少应该分清三种概念,即典型髓样癌、不典型髓样癌和非特殊类型浸润性癌;在进行了免疫组织化学染色后,还可确定是否为“基底细胞样型乳腺癌”。这些乳腺“具有髓样特征的癌”预后不尽相同(表 1),临床治疗上会有所差异。因此,建议病理报告一定要明确注明是哪型“具有髓样特征的癌”,病理概念应当有较为明确的界定。

【关键词】 乳腺肿瘤; 病理学

【中图法分类号】 R730.2;R737.9 【文献标志码】 A

参考文献

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ. WHO classification of tumours of the breast[M]. 4 ed. Lyon: IARC Press, 2012; 46.
- [2] Scarff RW, Torloni H. Histological typing of breast tumors [M]. Geneva: World Health Organization, 1968.
- [3] 王德延,傅西林,潘俐,等. 乳腺癌组织学类型与预后的研究[J]. 临床肿瘤, 1985, 12(3): 135-140.
- [4] Azzopardi JG. Histological typing of breast tumours[M]. Geneva: World Health Organization, 1981.
- [5] 中华病理学杂志社编辑委员会(刘彤华 廖松林 阚秀等整

- 理). 乳腺增生症及乳腺癌的组织学分类(推荐方案)[J]. 中华病理学杂志, 1997, 26(6): 325-326.
- [6] Tavassoli FA, Devilee P, World Health Organization. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC press, 2003: 24.
- [7] 杨光之, 皋岚湘, 丁华野. 基底细胞样乳腺癌与免疫组化三联阴性乳腺癌[J]. 诊断病理学杂志, 2009, 16(1): 6-8.
- (收稿日期: 2013-08-07)
(本文编辑: 罗承丽)

阙秀, 沈丹华, 陈定宝. 关于乳腺“具有髓样特征的癌”的讨论[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(5): 314-316.

