

· 论著 ·

乳腺导管/小叶混合型癌的临床病理分析

吕赤 张忻平 李瑾 张成 蒋会勇 张雪峰

【摘要】 目的 比较分析乳腺导管/小叶混合型癌(mixed ductal/lobular carcinoma)与乳腺浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)的临床病理特征。**方法** 回顾性分析 2009 年 7 月至 2012 年 12 月沈阳军区总医院普外科收治的 35 例乳腺导管/小叶混合型癌及 86 例 IDC 的临床病理资料,比较二者的临床病理特征。计数资料采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法,等级资料采用非参数检验,多因素分析采用二分类非条件 Logistic 回归分析。**结果** 单因素分析显示 ER、PR 阳性表达率及 E-cadherin 阴性表达率混合型癌组显著高于 IDC 组($\chi^2 = 4.169, 8.860, 12.392$; $P = 0.041, 0.003, 0.000$),多因素回归分析提示 PR 和 E-cadherin 是混合型癌与 IDC 的独立危险因素[Exp(B) = 2.957, 95% CI = 1.250 ~ 6.991, $P = 0.014$; Exp(B) = 0.255, 95% CI = 0.104 ~ 0.623; $P = 0.003$]。但发病年龄、月经情况、腋窝淋巴结转移、HER-2 与 Ki67 阳性表达、TNM 分期两组差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.442, 0.979, 0.455, 0.010, 2.364$, $P = 0.230, 0.323, 0.500, 0.920, 0.124$; $Z = -0.197, P = 0.844$)。**结论** 乳腺导管/小叶混合型癌是兼有 IDC 与浸润性小叶癌临床病理特征但却独立的一种类型。

【关键词】 乳腺肿瘤; 癌,导管,乳腺; 病理学,临床

【中图分类号】 R737.3

【文献标志码】 A

Clinicopathologic analysis of mixed ductal/lobular carcinoma of breast LVU Chi, ZHANG Xin-ping, LI Jin, ZHANG Cheng, JIANG Hui-yong, ZHANG Xue-feng. Department of General Surgery, General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang 110840, China

Corresponding author: ZHANG Xue-feng, Email: cfan426@163.com

【Abstract】 Objective To analyze and compare the clinicopathological characteristics between mixed ductal/lobular carcinoma and invasive ductal carcinoma (IDC) of the breast. **Methods** We retrospectively analyzed the data of patients treated in Department of General Surgery, General Hospital of Shenyang Military Region from July 2009 to December 2012, including 35 cases of mixed ductal/lobular carcinoma of the breast and 86 cases of IDC and compared clinicopathologic characteristics between the two groups. Chi-square test and Fisher's exact probability were used for enumeration data, non-parametric test for ranked data. Multivariate analysis was performed using Logistic regression analysis. **Results** Univariate analysis showed that the positive rate of ER and PR and negative expression of E-cadherin in mixed carcinoma group were significantly higher than those in IDC group ($\chi^2 = 4.169, 8.860, 12.392$; $P = 0.041, 0.003, 0.000$). Multivariate regression analysis showed that PR and E-cadherin were independent risk factors in mixed carcinoma and IDC [Exp(B) = 2.957, 95% CI = 1.250 ~ 6.991, $P = 0.014$; Exp(B) = 0.255, 95% CI = 0.104 ~ 0.623; $P = 0.003$]. But onset age, menstruation, axillary lymph node metastasis, HER-2 and Ki67 expression and TNM stage showed no statistically significant difference between the two groups ($\chi^2 = 1.442, 0.979, 0.455, 0.010, 2.364$, $P = 0.230, 0.323, 0.500, 0.920, 0.124$; $Z = -0.197, P = 0.844$). **Conclusion** The mixed ductal/lobular carcinoma is a distinctive clinicopathologic type incorporating some features of both invasive lobular carcinoma and IDC.

【Key words】 Breast neoplasms; Carcinoma, ductal, breast; Pathology, clinical

浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)和浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma, ILC)是最常见的两种乳腺癌组织学类型,分别占浸润性乳腺癌的 72%~80% 和 5%~15%^[1],而乳腺导管/小叶混合型癌(IDC+ILC)则相对少见,占浸润性乳腺癌的 3%~5%^[2]。研究显示,IDC 的发病率仍然稳定,而 ILC 和混合型癌的发病率却在增加,尤其是绝经后女性^[3]。目前关于混合型癌的生物学和临床特征的文献相对较少,本文回顾性分析了沈阳军区总医院普外科 2009 年 7 月至 2012 年 12 月收治的混合型癌和 IDC 病例,以期加深对混合型癌临床病理特征的认识,提高乳腺癌诊治水平。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入 2009 年 7 月至 2012 年 12 月沈阳军区总医院普外科收治并经病理学证实的不混杂其他病理成分的乳腺导管/小叶混合型癌(IDC+ILC)患者 35 例,以及同时期 IDC 患者 86 例。回顾性分析患者的临床资料,包括:年龄、月经史、家族史、肿瘤直径、腋窝淋巴结转移、组织学类型、TNM 分期、ER、PR、HER-2、E-cadherin 与 Ki67 表达等。所有患者术前均未进行新辅助化疗,均无远处转移,手术方式为改良根治术或保留乳房手术,标本均经病理学诊断证实,并进行相应免疫组织化学检测。

1.2 统计分析

应用 SPSS 13.0 统计软件包进行数据分析,

计数资料采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法,等级资料采用非参数检验,多因素分析采用二分类非条件 Logistic 回归分析,赋值情况见表 1,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

表 1 多因素回归分析赋值表

变量	赋值
ER	阴性=0;阳性=1
PR	阴性=0;阳性=1
E-cadherin	阴性=0;阳性=1

2 结果

所有患者均为女性。混合型乳腺癌组平均年龄 53.35 岁(31~76 岁),IDC 组平均年龄 53.41 岁(21~76 岁),差异无统计学意义($t=0.418$, $P=0.677$)。混合型癌组发病年龄小于 50 岁者占 42.9%(15/35),IDC 组 31.4%(27/86),差异无统计学意义($\chi^2=1.442$, $P=0.230$)。混合型癌组绝经者占 54.3%(19/35),IDC 组 64.0%(55/86),差异无统计学意义($\chi^2=0.979$, $P=0.323$)。TNM 分期以 II 期居多,在混合型癌组占 65.7%(23/35),在 IDC 组占 65.1%(56/86)。混合型癌组 17 例有腋窝淋巴结转移(48.6%,17/35),IDC 组有 36 例有腋窝淋巴结转移(41.9%,36/86),差异无统计学意义($\chi^2=0.455$, $P=0.05$,表 2)。

病理学特征方面,混合型癌组与 IDC 组差异比较明显,其中混合型癌组 ER、PR 表达阳性率显著高于 IDC 组($\chi^2=4.169$, $P=0.041$; $\chi^2=8.860$, $P=0.003$);能够反应肿瘤细胞增殖和侵袭能力的 Ki67 表达阳性率在混合型癌组为 71.4%(25/35),

表 2 混合型癌与 IDC 患者临床病理特征比较

组别	例数	发病年龄[例(%)]		绝经[例(%)]		家族史[例(%)]		腋窝淋巴结转移[例(%)]		ER[例(%)]	
		<50岁	≥50岁	是	否	有	无	有	无	阳性	阴性
混合型癌组	35	15(42.9)	20(57.1)	19(54.3)	16(45.7)	0(0)	35(29.4)	17(48.6)	18(51.4)	25(71.4)	10(28.6)
IDC组	86	27(31.4)	59(68.6)	55(64.0)	31(36.0)	2(100)	84(70.6)	36(41.9)	50(58.1)	44(51.2)	42(48.8)
检验值		1.442		0.979				0.455		4.169	
P值		0.230		0.323			1.000 ^a	0.500		0.041	

组别	例数	PR[例(%)]		HER-2[例(%)]		E-cadherin[例(%)]		Ki67[例(%)]		TNM分期[例(%)]		
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	1	2	3
混合型癌组	35	23(65.7)	12(34.3)	20(57.1)	15(42.9)	18(51.4)	17(48.6)	25(71.4)	10(28.6)	6(17.1)	23(65.7)	6(17.1)
IDC组	86	31(36.0)	55(64.0)	50(58.1)	36(41.9)	71(82.6)	15(17.4)	72(83.7)	14(16.3)	14(16.3)	56(65.1)	16(18.6)
检验值		8.860		0.010		12.392		2.364		-0.197 ^b		
P值		0.003		0.920		0.000		0.124		0.844 ^b		

a: Fisher 确切概率法; b: 采用非参数统计, 检验值为 Z 值; 其余均为卡方检验; IDC: 浸润性导管癌

IDC 组为 83.7% (72/86), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.364$, $P = 0.124$); 混合型组中, E-cadherin 阳性表达率 (51.4%, 18/35) 低于 IDC 组 (82.6%, 71/86) ($\chi^2 = 12.392$, $P = 0.003$, 表 2)。将单因素分析中两组差异有统计学意义的指标 ER、PR 和 E-cadherin 作为协(自)变量进一步通过 Logistic 回归进行多因素相关分析, 结果显示: PR 和 E-cadherin 是影响混合型癌与 IDC 的独立危险因素(表 3)。

表 3 PR 和 E-cadherin 与组织分型差异性表达的多因素 Logistic 回归分析

变量	B 值	SE	Wald	df	P 值	Exp(B)	95% CI
PR	1.084	0.439	6.095	1	0.014	2.957	1.250 ~ 6.991
E-cadherin	-1.368	0.456	8.995	1	0.003	0.255	0.104 ~ 0.623
Constant	-0.514	0.449	1.311	1	0.252	0.598	

3 讨论

IDC 是浸润性乳腺癌最常见的类型, 发病年龄以中年为主, ER、PR 与 HER-2 阳性表达率较高、腋窝淋巴结转移常见、远处转移少见及预后较好^[4]。ILC 是组织学分型上第二常见的浸润性乳腺癌类型, 临床生物学行为不同于 IDC, 包括发病年龄较高, 肿瘤较大, 组织学分级较低, 很少淋巴血管浸润, E-cadherin 表达低, 有更高的激素受体阳性表达率, 但 HER-2 阳性率低于 IDC, 腋窝淋巴结转移率高于 IDC, 对化疗不敏感, 更容易发生同时性或异时性对侧乳腺癌, 更容易发生多中心癌变及远处转移, 标志着其总体预后较 IDC 差很多^[5]。目前为止, 仅少数研究报道了一些乳腺肿瘤在组织学上表现出导管和小叶相混合的形态, 但对其临床和生物学特征却知之甚少^[6]。

乳腺癌是激素依赖性肿瘤^[7]。ER 存在于肿瘤细胞核与胞质中, 参与肿瘤细胞的增殖、侵袭, 而其表达缺失会导致乳腺癌组织生长不依赖雌激素, 产生更强的侵袭性并抵抗内分泌治疗。因此 ER 阴性患者存活率要低于 ER 阳性患者。PR 是 ER 重要的下游调节因子, PR 转录水平高低与肿瘤侵袭性成正相关, 即 PR 阴性意味着肿瘤具有更高的侵袭性。因此 ER、PR 是判断乳腺癌预后与内分泌治疗效果的重要预测因子^[8]。HER-2 基因参与肿瘤细胞增殖过程, 通过增加细胞分裂能力, 分泌更多蛋白水解酶使肿瘤细胞生长更快,

从而具有更高的侵袭与转移能力, 是乳腺癌预后的指标^[8-9]。

本研究结果证实相比于 IDC, 混合型癌具有较高 ER 和 PR 阳性表达率 (71.4% vs 51.2%, $P = 0.041$; 65.7% vs 36.0%, $P = 0.003$), 提示该类型患者接受内分泌治疗的敏感性可能相对更高。HER-2 表达阳性率在混合性癌组与 IDC 组差异无统计学意义, 而文献报道与出现三阴性 (ER、PR、HER-2 均阴性) 的 IDC 相比, 混合型癌具有较好的预后结果^[10]。

Ki67 是一种细胞增殖相关抗原, 除了 G₀ 期外在细胞增殖周期各个阶段均有表达, 是评估肿瘤增殖能力最常见并最广泛应用的标志物。Ki67 高表达通常意味着肿瘤增殖活跃, 患者的预后相对较差^[11]。本研究中, 混合型癌组与 IDC 组其 Ki67 阳性表达率差异无统计学意义 (71.4% vs 83.0%, $P = 0.124$), 提示混合型癌的预后可能与 IDC 相似, 但不可否认的是实际上肿瘤预后由多方面因素综合决定。

E-cadherin 是一类介导同种细胞互相黏附的钙依赖性跨膜糖蛋白, 其表达降低或缺失与肿瘤的去分化和转移潜能增加相关^[12], 对细胞间的稳定黏附起着至关重要的作用。在 IDC 中 E-cadherin 多为阳性表达, 相反在 ILC 中, 因 E-cadherin 缺失率很高, 故阴性表达更为常见。病理学上 E-cadherin 是鉴别 IDC 和 ILC 的有效指标。本研究中混合型癌组 E-cadherin 表达缺失率 48.6% 较 IDC 组 17.4% 高 ($\chi^2 = 12.392$, $P = 0.000$), 说明在形态学上混合型癌确实具备导管与小叶两种组分, 二者的构成比例差异决定了 E-cadherin 表达的不同, 进一步说明了混合型癌是不完全等同于 IDC 与 ILC 的一类特殊类型, 在一定程度上解释了混合型癌表现出介乎于 IDC 与 ILC 之间临床病理特征的现象。其占主导地位的组成成分决定了混合型癌的特征是更偏向于 IDC 或是更接近于 ILC。正因如此, Esposito 等^[13]将混合型癌称作“具有小叶形式的导管癌”。

根据上述结果, 很难将混合型乳腺癌完全归为 IDC 或是 ILC 的某个亚型, 其临床病理特征同时兼有 IDC 与 ILC 的特点, 因此可以把它当作一个独特的临床病理群体。同时这也恰恰暴露了乳腺癌组织学分型的局限性——根据组织学分型选择治疗方案, 其治疗敏感性和预后并不相同。不

同类型之间治疗敏感性和预后可能相似,相同的类型其治疗敏感性和预后也可能差别很大。面对这一尴尬局面,研究人员已经认识到乳腺癌的生物学行为模式由肿瘤的分子特征所决定^[14]。伴随人类基因组计划的完成以及分子生物学技术的应用,以肿瘤形态学结合基因表达特征的分子分型概念也被提出^[15],这为临床医师确定个体化方案提供了更为科学的依据。

本研究中,两组在患者发病年龄、月经情况、淋巴结转移、TNM 分期以及 HER-2 与 Ki67 阳性表达方面差异无统计学意义,笔者推测可能是由于样本量较少等原因,但希望以此为契机,开启对混合型乳腺癌这一特殊类型的认识过程。相信随着日后样本量的积累,以及针对其术后辅助治疗、复发与转移、生存率等方面的研究,对混合型乳腺癌的认识将越来越深入,从而提高乳腺癌的诊治水平。

参考文献

- [1] Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome[J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(3):R149-R156.
- [2] Bharat A, Gao F, Margenthaler JA. Tumor characteristics and patient outcomes are similar between invasive lobular and mixed invasive ductal/lobular breast cancers but differ from pure invasive ductal breast cancers[J]. *Am J Surg*, 2009, 198(4): 516-519.
- [3] Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(15):1152-1161.
- [4] Wasif N, Maggard MA, Ko CY, et al. Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(7):1862-1869.
- [5] Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(1):73-83.
- [6] Li CI, Daling JR, Malone KE, et al. Relationship between established breast cancer risk factors and risk of seven different histologic types of invasive breast cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(5):946-954.
- [7] 吕明丽,张晟,刘红,等. 双侧原发性乳腺癌 ER、PR 及 HER-2 表达特征及其与预后的关系 [J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2009, 3(1): 32-40.
- [8] Caldarella A, Crocetti E, Bianchi S, et al. Female breast cancer status according to ER, PR and HER2 expression: a population based analysis [J]. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17(3):753-758.
- [9] Bashir MA, Ali NA, Shaban S, et al. Young women in the UAE have higher incidence of HER2 positive breast cancer [J]. *Breast J*, 2012, 18(6): 637-638.
- [10] Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA, et al. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1):R3.
- [11] MacCallum DE, Hall PA. The location of pKi67 in the outer dense fibrillary compartment of the nucleolus points to a role in ribosome biogenesis during the cell division cycle [J]. *J Pathology*, 2000, 190(5):537-544.
- [12] Turashvili G, Bouchal J, Ehrmann J, et al. Novel immunohistochemical markers for the differentiation of lobular and ductal invasive breast carcinomas [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2007, 151(1):59-64.
- [13] Esposito NN, Chivukula M, Dabbs DJ. The ductal phenotypic expression of the E-cadherin/catenin complex in tubulolobular carcinoma of the breast: An immunohistochemical and clinicopathologic study [J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(1):130-138.
- [14] Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(9): 3108-3114.
- [15] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. *Nature*, 2000, 406(6797):747-752.

(收稿日期:2013-06-04)

(本文编辑:刘军兰)

吕赤,张忻平,李瑾,等. 乳腺导管/小叶混合型癌的临床病理分析 [J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2013, 7(5): 351-354.