

· 讲座 ·

乳腺浸润性筛状癌相关研究

魏莉 李志高

乳腺浸润性筛状癌(invasive cribriform carcinoma, ICC)是一种少见的浸润性乳腺癌类型,其发病率约占乳腺癌的0.3%~3.5%,1983年由Page等^[1]首次提出。随后ICC因其独特的病理学特点和良好的预后,逐渐受到学者们的关注,对ICC的流行病学和临床特点、病理学特征、诊断标准和治疗等方面已有较多共识,但也存在分歧。鉴于ICC特殊的生物学行为和病理学特点及良好的预后这一共识,2003年WHO新版《乳腺和女性生殖系统肿瘤病理学和遗传学》确认其为一种独立的病理类型^[2]。目前国内外关于ICC的研究及相关报道均较少,现结合国内外相关文献从定义、分型、临床表现、病理学特征、治疗方式及预后等方面对ICC进行概括分析。

1 定义

ICC是一种形态类似筛状型导管内癌的浸润性癌,可以混有少量的小管癌成分(<50%),其预后良好。ICC组织学特征为癌细胞巢呈筛状结构浸润性生长,外形多不规则且常成角,细胞核显示轻到中度多形性,核分裂象少见,预后良好^[2]。

2 分型

根据肿瘤内筛状结构所占的比例和伴发成分不同,最初Page等^[1]将ICC分为经典型和混合型。浸润性肿瘤结构均为筛状结构或主要以筛状结构为主,小管癌成分<50%为经典型;混合型指浸润性筛状结构占50%以上,并伴非小管癌成分<50%。2003年,WHO沿用了此分类方法,但对肿瘤成分所占的比例进行了调整:只要ICC的成分占90%以上也归为经典型,混合型中其他癌所占的比例调整为10%~40%^[2]。1990年,Venable

等^[3]将ICC分为单纯型及混合型,前者浸润性肿瘤成分均表现为筛状结构,后者指肿瘤部分区域表现为筛状结构,其他伴随成分可以是小管癌、乳头状癌、小叶癌或导管内癌。目前常用的分型标准为,单纯型:>90%的肿瘤成分为筛状结构为单纯型,若肿瘤以明显的筛状结构为主(>50%),同时伴有少量的小管癌成分(<50%)时也属于单纯型;混合型:肿瘤中以筛状结构为主(>50%)含有10%~49%的非小管癌的其他类型癌组织成分^[4]。

3 临床及病理学特征

3.1 ICC 临床特征

(1)好发年龄:常见于中老年绝经或未绝经女性^[5]。袁修学等^[6]报道了一例71岁的男性ICC患者。(2)临床表现:常表现为缓慢生长的无痛性肿块,最初常与增生结节相混淆,不易察觉,病史可达13年之久^[7]。(3)影像学特点:乳腺超声与一般乳腺癌(如浸润性导管癌)表现相似。Stutz等^[8]研究表明,ICC的超声表现与浸润性导管癌相似,约75%的ICC超声显像为形状欠规则或不规则,边界欠清或模糊,不伴有后方回声减弱的内部低回声结节。张雪梅等^[9]认为,ICC的病理学基础较为单一,主要是癌细胞巢呈筛状结构浸润性生长,间质成分少,故超声透声性好,内部为低回声,后方回声稍增强。由于ICC恶性程度较低,生长缓慢,无粗大血管供应,不同于其他恶性肿瘤的丰富血流,常伴有粗大的血管穿支进入肿瘤。袁瑞^[10]报道一例混合型筛状癌患者超声检查显示,混合性回声团块,以液性暗区为主,可见高回声团块及不规则增厚的隔样回声,内见双向彩色血流信号,与乳腺癌实性肿块不相符。考虑液性暗区可能为肿瘤侵犯到乳腺组织的小动脉,造成小动脉破裂,时间较长出现陈旧性积血。李婷婷等^[11]也曾报道超声为囊实性回声表现的筛状性乳腺癌一例。故临床医师对于乳腺囊实性肿物应予以重视尤其病史时间较长者,考虑筛状

癌的可能性。乳腺 X 线摄影检查与一般乳腺癌表现类似,常表现为密度增大的肿块,常伴微钙化^[12]。钙化形成的机制尚不完全清楚,盛洁等^[13]认为可能是组织坏死后钙盐析出沉积在坏死组织中形成,恶性程度越高,钙化越明显。

3.2 ICC 病理学特征^[14]

(1)浸润性癌巢呈规则岛屿状分布,巢内癌细胞围绕圆形腔隙排列成典型的筛孔状结构,呈圆形或椭圆形,大小不等,筛孔缘可有顶浆分泌胞突,其内有不同程度的黏液性分泌物,可见微钙化。李婷婷等^[11]认为:小胞突分泌黏液可起到细胞屏障的作用,而且癌细胞自身产生的黏液阻碍代谢,减轻了其侵袭性生物学行为。(2)癌细胞分化较好,细胞较小,核分裂相罕见,超微结构呈高分化状态。(3)癌巢周围间质有不同程度的胶原化,常有明显成纤维细胞和肌纤维母细胞的反应性增生,坏死成分较少或无明显坏死。(4)ICC 中癌巢周围可有残留的基底膜,但基底膜仅局限于肿瘤细胞周围。筛孔状结构围成的腔隙无基底膜存在。(5)ICC 仅由单一腺上皮细胞组成,P63 等肌细胞标志物一般不表达。(6)常伴有小管癌成分或筛状导管内癌成分^[15]。(7)免疫组织化学:ICC 属于 luminal A 型乳腺癌,即 ER 和(或) PR 表达阳性、HER-2 表达阴性、Ki67 低表达(<14%)的乳腺癌^[16]。研究表明:单纯型 ICC ER 阳性表达率为 100%,PR 阳性表达率为 86.7%,混合型 ICC ER 阳性表达率为 95.2%,PR 阳性表达率为 90.5%,两类型中 HER-2 均为阴性表达^[17]。在混合型 ICC 中 Ki67 指数高于单纯型 ICC,此特点可能是混合型 ICC 淋巴结转移率高于单纯型 ICC 淋巴结转移率的原因^[17]。(8)转移的淋巴结中可见筛状结构及微小钙化灶。

4 组织学来源

ICC 的真正来源及特殊结构的形成基础至今尚未完全明确。Page 等^[1]推测 ICC 偶尔可起源于小管癌或是小管癌的变异,但 Taylor 等^[18]认为在某些情况下小管可能是导管内癌和 ICC 的过渡性病变。郎志强等^[5]研究发现:8 例 ICC 中有 7 例伴有筛状型导管内癌,并且此类型导管内癌肿瘤细胞核均为低-中等核级,与 ICC 的细胞核级一致。由于在缺乏小管癌的情况下,ICC 与导管内癌并存,故其可以推测:ICC 直接起源于导管内

癌,导管内癌也可同时或单独演变为小管癌。小管癌是由异型性小的单层细胞形成单个腺管结构,其在分化上可能优于 ICC,这一结果似乎验证了 Taylor 等推论的合理性。但 Choi 等^[19]报道过 1 例伴有恶性叶状肿瘤的 ICC 的病例,这使得在 ICC 特殊结构来源的推测上增加了疑惑。但目前大多数学者认为:与 ICC 关系密切的癌型中,小管癌尤其值得关注,无论是在 ICC 的初次报道还是 WHO 乳腺癌分类标准中,小管癌均与 ICC 相伴出现,两者在癌细胞超微结构、受体水平、生存预后等方面也确实存在相似之处,但两者是否存在起源及发生发展上存在直接关系尚需大宗的临床病例数或其他更有效的鉴别方法进一步研究。

5 转移途径

ICC 同浸润性导管癌相似,常见的转移途径为淋巴系统、血液系统和直接浸润,其中最主要的转移途径为淋巴结转移。Venable 等^[3]曾报道不论是单纯型 ICC 还是混合型 ICC 腋窝淋巴结转移数最多不超 3 枚。Cong 等^[20]研究表明:9 例单纯型 ICC 中有 5 例出现淋巴结转移,其中只有一例淋巴结转移数超过 3 枚。二者的研究结果相一致。单纯型 ICC 伴骨转移病史长达 13 年的患者,腋窝淋巴结仅一枚出现转移^[7],一枚出现微转移,笔者是否可以推测 ICC 腋窝淋巴结转移情况与发病时间长短无太大的关系,主要与病理分型有关。曾有报道发现单纯型 ICC 发生乳房内部淋巴结转移^[21]。

6 诊断

ICC 的诊断关键是镜下典型的筛状结构,一般术中冰冻不能明确的诊断,需要术后 HE 染色和免疫组织化学进行明确诊断。Cong 等^[20]曾报道:9 例 ICC 中,只有 4 例术中冰冻给予明确诊断,而 HE 染色和免疫组织化学明确诊断出 9 例的病理类型。在进行分型诊断中,尽管混合型 ICC 淋巴结转移率一般高于单纯型 ICC,但淋巴结的转移情况不能作为分型的诊断依据^[8]。

7 鉴别诊断

ICC 镜下表现非常特殊,但仍需要与以下疾病进行鉴别^[22]:

(1)腺样囊性癌:具有与 ICC 非常相似的镜

下典型的筛状结构及良好的预后,但由于乳腺腺样囊性癌恶性程度低,因此临床上对其处理方式均为肿块局部切除或单纯乳腺切除不清扫腋窝淋巴结,而 ICC 的目前一般行乳腺癌改良根治术,术后辅助化疗,因此对 ICC 的准确诊断会影响其治疗方式的选择,诊断时需要仔细的鉴别^[23]。腺样囊性癌是一种组织类型类似于涎腺的肿瘤,筛状型是其最典型的形式,除具有囊性分泌物和基底膜样物外,一般由两种细胞构成,且一般不表达 ER、PR 及相关蛋白,可以从这两方面进行鉴别。

(2)筛状型导管内癌:导管内癌的一个亚型,镜下具有典型的筛状结构,且部分 ICC 中常伴有筛状导管内癌的成分,容易造成误诊,需鉴别判断。筛状型导管内癌具有较完整的导管结构,肌上皮完整,而 ICC 肌上皮缺失,因此可以引用肌上皮指标对二者进行染色,平滑肌肌动蛋白及 P63 可以清楚的显示导管内癌残存的肌上皮细胞核,可以作为二者的鉴别指标。

(3)胶原小体病:该良性病变位于终末小叶单位的终末导管或某些腺泡,低倍镜下病变腺管明显扩大,呈比较整齐的假腺样后筛孔状结构,但胶原小体的肌上皮标志物 P63 和平滑肌动蛋白等均均为阳性,有助于二者鉴别诊断。

(4)类癌和神经内分泌癌等,这两种均可以在电镜下观察到特殊的颗粒结构,可以用于与 ICC 的鉴别诊断。

8 治疗

8.1 手术治疗

目前外科手术治疗为 ICC 的首选治疗方式,但其手术方式未有明确的标准,一般采用同其他浸润性乳腺癌的方式,以乳腺癌改良根治术为主。Cong 等^[20]报道,9 例单纯型 ICC 患者中 4 例行改良根治术,5 例行保留乳房手术,6 例前哨淋巴结阴性,3 例前哨淋巴结阳性进一步行腋窝淋巴结清扫术,随访时间 38 个月,其中 1 例保留乳房患者出现局部复发,但未出见腋窝淋巴结及远处转移。鉴于乳腺 ICC 进展缓慢,腋窝淋巴结转移率低,前哨淋巴结活组织检查术可能更适用于此类型乳腺癌以减少手术引起的上肢水肿,有待进一步临床数据进行分析验证。

8.2 化疗

ICC 在方案及化疗药物的剂量均按照同期乳腺浸润性导管癌的标准进行选择,其中以一线化

疗方案为主,但究竟化疗对患者的预后是否有影响尚无定论。Cong 等^[20]报道:1 例单纯型乳腺 ICC 患者,行放射治疗及内分泌治疗,未进行化疗,随访 38 个月期间出现局部复发,由此推测化疗也许是必不可少的治疗。Cong 等^[20]曾报道 1 例单纯型 ICC 伴骨转移患者行 CAF(环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶)方案新辅助化疗 2 个周期后,乳腺肿物缩小,临床上可触及的两枚腋下淋巴结中:一枚变小,另外一枚淋巴结未触及到。但朱婧等^[14]报道显示:局部晚期 ICC 1 例,行 FEC(氟尿嘧啶+多柔比星+环磷酰胺)方案新辅助化疗 3 个周期后,肿瘤大小无明显变化,肿瘤标志物也只是轻微波动。梁春立等^[24]报道 1 例新辅助 ICC 患者在用含多西他赛(T)的化疗方案后,肿瘤标志物呈明显下降趋势,考虑紫杉类化疗方案对其有效。新辅助化疗是否对 ICC 有效、方案的选择、新辅助化疗周期数以及手术时机的选择,仍存在疑惑,需要大量的临床数据进行统计分析。

8.3 内分泌治疗

ICC 的免疫组织化学特点:ER 和(或)PR 表达高阳性率、HER-2 表达阴性。Colleoni 等^[25]主张对于组织分化较好如小管癌、筛状癌、黏液癌等 luminal 型乳腺癌可不给予化疗或只进行内分泌治疗。2011 年的 St. Gallen 乳腺癌共识将乳腺 ICC 与其他一般类型浸润性癌区别对待主张只使用内分泌治疗,不加用细胞毒性化疗药物,但仍需结合淋巴结状态和其他危险因素共同决定治疗方案^[16]。乳腺 ICC 虽然进展缓慢,预后良好,但仍有局部复发或远处转移的可能性,因此,对于高风险 ICC,化疗和内分泌治疗相结合也许优于单用内分泌治疗。目前关于乳腺 ICC 的内分泌治疗药物选择、内分泌药物的使用时间的研究较少,并没有明确的指南,其主要依据浸润性导管癌的内分泌的治疗标准。

8.4 放射治疗

根据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)》^[26],ICC 的放射治疗标准与同期浸润性导管癌相同,即早期乳腺癌保留乳房术后、原发肿瘤直径 ≥ 5 cm、胸肌筋膜受侵、腋窝淋巴结转移 ≥ 4 枚及手术切缘阳性的患者必须放射治疗。鉴于 ICC 的低恶性程度及腋窝淋巴结转移率低于乳腺浸润性导管癌,放射治疗剂量及周期是否可少于同期乳腺浸润性导管癌,值得放射治疗科医师进行相关研究。

8.5 靶向治疗

目前乳腺癌的靶向治疗药物主要用于 HER-2 表达阳性的患者,由于 ICC 无论是单纯型还是混合型,至今发现 HER-2 均为阴性,故目前国内外无相关文章报道靶向药物在 ICC 治疗方面的应用。

9 预后

ICC 由于其肿瘤直径小、腋窝淋巴结低转移率、ER 和 PR 高表达、HER-2 阴性表达,其预后是明显优于其他类型的浸润性乳腺癌。

Page 等^[1]报道经典型 ICC 35 例患者,其中 1 例失访,其他 34 例平均随访时间 14.5 年,仅 1 例死于其他类型的乳腺癌(术后 7 年对侧乳腺患有鳞癌,4 年后鳞癌扩散死亡),3 例死于其他原因,其余生存者中 1 例发生腋下及锁骨上淋巴结 ICC 转移;混合型 ICC 组(16 例),平均随访时间 12.5 年,6 例死于乳腺癌(其中 3 例生存时间超过 10 年),4 例死于其他原因。郑发著等^[27]研究发现混合型 ICC 10 年生存率为 75%,而一般浸润性癌仅 40%。据 Venable 等^[3]研究显示单纯型 ICC 5 年生存率为 100%,混合型 ICC 5 年生存率为 88%,乳腺浸润性导管癌组为 78.3%。长期随访显示单纯预后优于混合型 ICC,混合型 ICC 预后优于浸润性导管癌。

郎荣刚等^[28]报道乳腺 ICC 1 例,13 年病史,出现腋窝淋巴结及肺、骨转移,环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶(CAF)方案新辅助化疗 2 个周期后行乳腺癌改良根治术。朱珊珊等^[22]报道 ICC 24 例,随访时间 8 年,5 例出现淋巴结转移,包括做乳房再造术的 1 例在内,随访的 22 例 ICC 患者至随访结束时均健在。可见 ICC 进展缓慢,预后良好。

因单纯型 ICC 预后良好,而混合型 ICC 预后与前者比较相对较差,所以病理科医师要严格按照诊断标准,有必要分清单纯型或者是混合型。

ICC 是较为罕见的一种乳腺癌类型,其起源、特殊的病理特点以及标准的治疗方案尚未明确。2012 版《WHO 乳腺肿瘤分类》^[29]仍将乳腺 ICC 作为浸润性乳腺癌中的一种特殊类型单独列出,但《2013 版美国国立综合癌症网络(NCCN)乳腺癌综合治疗指南》^[30]及国内《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)》^[26]均未有针对该型乳腺癌的特殊治疗方案,故目前乳腺 ICC 治疗方案与非特殊类型浸润性癌无区别,即行乳腺癌

改良根治术,术后辅助化疗。对于局部晚期患者可新辅助化疗后行手术治疗。未来仍需要大量的临床试验进一步的研究,使此类型的乳腺癌患者更多的获益,提高生活质量。

【关键词】 乳腺肿瘤; 腺癌; 综合治疗; 预后

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] Page DL, Dixon JM, Aderson TJ, et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast [J]. Histopathology, 1983, 7(4): 525-536.
- [2] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors. Pathology & genetics, tumors of breast and female genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2003.
- [3] Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity [J]. Hum Pathol, 1990; 21(3): 333-338.
- [4] 龚西嫒,丁华野. 乳腺病理学[M]. 北京: 人民出版社, 2009: 328-330.
- [5] 郎志强,魏兵,李新军,等. 乳腺浸润性筛状癌临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2005, 21(4): 433-437.
- [6] 袁修学,袁静萍,杨月红,等. 男性乳腺浸润性筛状癌 1 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(5): 580-581.
- [7] Zhang W, Lin Z, Zhang T, et al. A pure invasive cribriform carcinoma of the breast with bone metastasis if untreated for thirteen years: a case report and literature review [J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 251.
- [8] Stutz JA, Evans AJ, Pinder S, et al. The radiological appearances of invasive cribriform carcinoma of the breast. Nottingham Breast Team [J]. Clin Radiol, 1994, 49(10): 693-695.
- [9] 张雪梅,刘波,邹荣莉,等. 乳腺浸润性筛状癌的超声表现及临床分析[J]. 中国临床医学影像学杂志, 2013, 24(4): 278-280.
- [10] 袁瑞. 乳腺混合型浸润性筛状癌超声表现 1 例[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(3): 285.
- [11] 李婷婷,张丽丽,赵丽荣. 乳腺巨大浸润性筛状癌超声表现 1 例[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(3): 482.
- [12] Nishimura R, Ohsumi S, Teramoto N, et al. Invasive cribriform carcinoma with extensive microcalcifications in the male breast [J]. Breast Cancer, 2005, 12(2): 145-148.
- [13] 盛洁,高洁,钱鹏飞. X 线钼靶与高频彩超对早期乳腺癌诊断的对比研究[J]. 中国临床医学影像学杂志, 2012, 23(3): 206-208.
- [14] 朱婧,朱大江,周东华,等. 局部晚期乳腺浸润性筛状癌一例[J]. 中华内分泌外科杂志, 2013, 7(4): 351-352.
- [15] Rosai J. 阿克曼外科病理学[M]. 回允中,译. 8 版. 沈阳: 辽宁教育出版社, 1999: 1607.
- [16] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of

- the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1736-1747.
- [17] Zhang W, Zhang T, Lin Z, et al. Invasive cribriform carcinoma in a Chinese population; comparison with low-grade invasive ductal carcinoma-not otherwise specified [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(3):445-457.
- [18] Taylor HB, Norris HJ. Well-differentiated carcinoma of the breast [J]. Cancer, 1970, 25(3):687-692.
- [19] Choi Y, Lee KY, Jang MH, et al. Invasive cribriform arising in malignant phyllodes tumor of breast; a case report [J]. Korean J Pathol, 2012, 46(2):205-209.
- [20] Cong Y, Ai E. Invasive cribriform carcinoma of the breast; a report of nine cases and a review of the literature [J]. Oncol Lett, 2015, 9(4):1753-1758.
- [21] Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Outcome of special types of luminal breast cancer [J]. Ann Oncol, 2012, 23(6):1428-1236.
- [22] 朱珊珊, 赵晶, 郭丰丽, 等. 24 例乳腺浸润性筛状癌临床病理分析 [J]. 中华普通外科杂志, 2013, 28(9):672-675.
- [23] 肖晓岚, 解娜, 李妹. 乳腺腺样囊性癌与浸润性筛状癌的状态及免疫组化比较 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(3):293-296.
- [24] 梁春立, 丁涵之, 崔峥, 等. 不可触及乳腺癌的诊断与治疗 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2012, 6(2):88-90.
- [25] Colleoni M, Russo L, Dellapasqua S. Adjuvant therapies for special types of breast cancer [J]. Breast, 2011, 20(3):153-157.
- [26] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2013 版) [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8):637-693.
- [27] 郑发著, 濮孟辉, 沈鸿彬, 等. 乳腺浸润性筛状癌临床研究 [J]. 河北医药, 2012, 34(1):71-73.
- [28] 郎荣刚, 傅西林, 付丽, 等. 乳腺浸润性筛状癌 1 例 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2005, 21(2):244-245.
- [29] 齐晓伟, 姜军. 2012 年第 4 版《WHO 乳腺肿瘤组织学分类》介绍 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2012, 6(5):62-64.
- [30] Theriault RL, Carlson RW, Allred C, et al. Breast cancer, version 3. 2013; featured updates to the NCCN guidelines [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(7):753-760.
- (收稿日期:2015-06-23)
(本文编辑:宗贝歌)

魏莉, 李志高. 乳腺浸润性筛状癌相关研究 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(6):398-402.