

# 多病灶乳腺癌临床病理特征分析

胡乐<sup>1</sup> 陈旭<sup>1</sup> 楼龙泉<sup>1</sup> 于子溢<sup>1</sup> 王聪<sup>2</sup> 刘晓安<sup>1</sup> 王水<sup>1</sup> 肇毅<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 探讨多病灶乳腺癌不同病灶临床病理特点的异同,以便更好地指导临床治疗。**方法** 回顾性分析2014年11月至2016年8月南京医科大学第一附属医院乳腺外科收治的41例多病灶乳腺癌患者的临床病理资料。分析多病灶乳腺癌不同病灶的常规病理、免疫组织化学检测结果及分子亚型的异同,并采用 $\chi^2$ 检验比较多病灶乳腺癌与同期150例单病灶乳腺癌的病灶直径、组织学分级、淋巴结状态和脉管内癌栓状况。**结果** 41例多病灶乳腺癌患者中,有2处病灶者32例,3处病灶者8例,4处病灶者1例;病灶直径 $\leq 2$  cm者18例, $> 2$  cm者23例;不同病灶病理类型相同者33例(80%),不同者8例(20%);不同病灶组织学分级相同者38例(93%),不同者3例(7%);不同病灶免疫组织化学标志物ER、PR、HER-2、Ki67表达水平不同者分别为3例(7%)、6例(15%)、5例(12%)、3例(7%);分子亚型不同者5例(12%)。多病灶乳腺癌与单病灶乳腺癌患者相比,组织学分级3级、淋巴结转移及脉管内癌栓分布的差异均有统计学意义[51% (21/41)比32% (48/150),  $\chi^2 = 5.154$ ,  $P = 0.023$ ; 59% (24/41)比41% (61/150),  $\chi^2 = 4.163$ ,  $P = 0.041$ ; 29% (12/41)比8% (12/150),  $\chi^2 = 13.257$ ,  $P < 0.001$ ],但病灶直径的差异无统计学意义[56% (23/41)比56% (84/150),  $\chi^2 = 0.001$ ,  $P = 0.991$ ]。**结论** 多病灶乳腺癌不同病灶可存在不同的临床病理结果,因此,不同病灶均应进行常规病理与免疫组织化学检测,以便完整提供患者病理信息,选择最佳治疗方案。多病灶乳腺癌更易发生淋巴结转移及脉管内癌栓,提示可能预后较差。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 病理学; 免疫组织化学; 分子亚型

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标志码】** A

**Clinicopathological characteristics of multifocal breast cancer** Hu Le<sup>1</sup>, Chen Xu<sup>1</sup>, Lou Longquan<sup>1</sup>, Yu Ziyi<sup>1</sup>, Wang Cong<sup>2</sup>, Liu Xiaolan<sup>1</sup>, Wang Shui<sup>1</sup>, Zhao Yi<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Breast Surgery, <sup>2</sup>Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhao Yi, Email: doctorzhaoyi@sina.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the clinicopathological characteristics of different lesions in multifocal breast cancer patients and provide the guidance for clinical treatment. **Methods** The clinical data of 41 multifocal breast cancer patients in the Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from November 2014 to August 2016 were retrospectively analyzed. Conventional pathological findings, immunohistochemical results and molecular subtypes between different lesions in multifocal breast cancer patients were analyzed.  $\chi^2$  test was used to compare the lesion size, histological grade, lymph node status and intravascular tumor thrombus between 41 multifocal breast cancer patients and 150 unifocal breast cancer patients enrolled in the same period. **Results** Among 41 multifocal breast cancer patients, 32 were detected with 2 lesions, 8 with 3 lesions, 1 with 4 lesions. The maximum diameter of the lesion was no less than 2 cm in 18 cases, more than 2 cm in 23 cases. The different lesions of one patient belonged to the same pathological type in 33 cases (80%), different pathological types in 8 cases (20%). The different lesions of one patient had the same histological grade in 38 cases (93%), different histological grades in 3 cases (7%). The different lesions of one patient presented the different expression levels of ER, PR, HER-2 and Ki67 in 3 cases (7%), 6 cases (15%), 5 cases (12%) and 3 cases (7%), respectively. Five cases (12%) had the different molecular subtypes. There were significant differences in histological grade 3 [51% (21/41) vs 32% (48/150),  $\chi^2 = 5.154$ ,  $P = 0.023$ ], lymph node metastasis [59% (24/41) vs 41% (61/150),  $\chi^2 = 4.163$ ,  $P = 0.041$ ] and intravascular tumor thrombus [29% (12/41) vs 8% (12/150),  $\chi^2 =$

13.257,  $P < 0.001$ ] between multifocal and unifocal breast cancer patients, while the lesion size showed no significant difference [56% (23/41) vs 56% (84/150),  $\chi^2 = 0.001$ ,  $P = 0.991$ ]. **Conclusions** Clinicopathological results may vary in the lesions of multifocal breast cancer, so routine pathological and immunohistochemical examination should be carried out in all lesions so as to provide accurate and comprehensive pathological evidence for the optimal treatment. Multifocal breast cancer is prone to lymph node metastasis and intravascular tumor thrombus, indicating a poor prognosis.

**【Key words】** Breast neoplasms; Pathology; Immunohistochemistry; Molecular subtypes

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1-2]</sup>。随着影像诊断水平和临床诊治精细化程度的不断提高,越来越多的多病灶乳腺癌被检出。多病灶乳腺癌指同一乳腺内有 2 个或 2 个以上独立癌灶的乳腺癌<sup>[3]</sup>。一般认为,多病灶乳腺癌包括多灶性乳腺癌和多中心性乳腺癌。多灶性乳腺癌为多个病灶位于同一象限,多中心性乳腺癌为多个病灶位于不同象限<sup>[4]</sup>。文献报道,多病灶乳腺癌发生率占有所有乳腺癌的 9%~30%<sup>[5]</sup>。尽管多病灶乳腺癌在临床实践中并非少见,但关于同一患者不同病灶间临床病理特点的研究报道较少,而不同的病理特点决定了治疗方案的不同。因此,对该类型乳腺癌临床病理特点进行比较研究有利于更好地指导临床实践。现将南京医科大学第一附属医院乳腺外科收治的多病灶乳腺癌患者临床病理资料进行总结分析,现报告如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

回顾性分析 2014 年 11 月至 2016 年 8 月南京医科大学第一附属医院乳腺外科收治的 41 例多病灶乳腺癌以及 150 例单病灶乳腺癌患者的临床病理资料。纳入标准:经手术治疗且术后病理检查确诊为单病灶或多病灶乳腺癌患者。排除标准:男性乳腺癌患者,失去手术时机的晚期乳腺癌患者。本研究经医学伦理委员会认可且符合临床诊疗常规。患者均知情同意。

### 二、观察指标及分类标准

一般指标包括患者月经状态、病灶直径(记录最大病灶直径)、病灶数量、病理类型、组织学分级(记录最大病灶)、淋巴结状况和脉管内癌栓情况。免疫组织化学指标包括 ER、PR、HER-2 及 Ki67,其中 HER-2-/+ 视为 HER-2 基因无扩增,HER-2++ 行 FISH 检测确定 HER-2 基因是否扩增,HER-2+++ 视为基因扩增<sup>[6]</sup>。分子亚型分类标准参照 2013 年 St. Gallen 国际乳腺癌会议专家共识:luminal A 型(ER、PR 均阳性,HER-2 基因无扩增, Ki67  $\leq 14\%$ ); luminal B 型包括 HER-2 阴性和 HER-2 阳性 2 种亚型, luminal B (HER-2 阴性)即 ER 阳性、HER-2 阴

性、Ki67 高表达或 PR 阴性或水平较低, luminal B (HER-2 阳性)即 ER 阳性、HER-2 基因扩增、任何水平 Ki67、任何水平的 PR; HER-2 阳性型,即 HER-2 基因扩增, ER、PR 均阴性; basal-like 型,即 ER、PR 均阴性, HER-2 基因无扩增<sup>[7]</sup>。

### 三、统计学分析

采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。多病灶乳腺癌与单病灶乳腺癌患者年龄呈正态分布,组间比较采用  $t$  检验。多病灶乳腺癌与单病灶乳腺癌临床病理特征(病灶直径、组织学分级、淋巴结状态、脉管内癌栓等)比较,以及多病灶乳腺癌的临床病理特征分析,均采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.050$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、多病灶乳腺癌临床病理特征及其与单病灶乳腺癌比较

41 例多病灶乳腺癌患者中,多灶性乳腺癌 32 例,多中心性乳腺癌 9 例;有 2 处病灶者 32 例,3 处病灶者 8 例,4 处病灶者 1 例;病灶直径  $\leq 2$  cm 者 18 例,  $> 2$  cm 者 23 例;出现淋巴结转移者 24 例,出现脉管内癌栓者 12 例。

多病灶乳腺癌患者年龄为  $(48.0 \pm 9.9)$  岁(年龄范围为 30.0~79.0 岁),而单病灶乳腺癌患者年龄为  $(51.0 \pm 9.4)$  岁(年龄范围为 31.0~71.0 岁),两者相比,差异无统计学意义( $t = 1.369$ ,  $P = 0.171$ )。2 组患者年龄具有可比性。并且,多病灶乳腺癌与单病灶乳腺癌患者相比,组织学分级 3 级、淋巴结转移及脉管内癌栓分布的差异均有统计学意义,但病灶直径的差异无统计学意义(表 1)。

### 二、多病灶乳腺癌中不同病灶的常规病理及免疫组织化学特点

41 例多病灶乳腺癌病理类型、组织学分级、ER、PR、HER-2 状态、增殖指数(Ki67)及分子亚型情况详见表 2。其中,不同病灶病理类型相同者 33 例(30 例均为浸润性导管癌,2 例均为 DCIS,1 例均为黏液腺癌),不同者 8 例(6 例 2 个病灶分别为浸润性导管癌与 DCIS,1 例 3 个病灶分别为浸润性导管癌、浸润性导管癌和 DCIS,1 例 2 个病灶分别为黏液

表1 多病灶乳腺癌与单病灶乳腺癌临床病理特征比较[例(%)]

临床病理特征	多病灶乳腺癌 (n=41)	单病灶乳腺癌 (n=150)	$\chi^2$ 值	P 值
病灶直径				
≤2 cm	18(44)	66(44)	0.001	0.991
>2 cm	23(56)	84(56)		
组织学分级				
1~2	20(49)	102(68)	5.154	0.023
3	21(51)	48(32)		
淋巴结转移				
阳性	24(59)	61(41)	4.163	0.041
阴性	17(41)	89(59)		
脉管内癌栓				
是	12(29)	12(8)	13.257	<0.001
否	29(71)	138(92)		

腺癌与 DCIS),并且,不同病灶组织学分级相同者 38 例(1~2 级 17 例,3 级 21 例),不同者 3 例(2 个病灶组织学分级分别为 1~2 级与 3 级)。

另外,在 41 例多病灶乳腺癌中,分子亚型相同者 36 例(luminal A 型 6 例, luminal B 型 16 例, HER-2 阳性型 7 例, basal-like 型 7 例),不同者 5 例。分子亚型不同者详细情况如下:病例 1 的病灶 1 为 basal-like 型,病灶 2 为 HER-2 阳性型,为多灶性乳腺癌;病例 2 的病灶 1 为 luminal B(HER-2 阴性),病灶 2 为 HER-2 阳性型,为多中心性乳腺癌;病例 3 的

病灶 1 为 luminal B(HER-2 阴性),病灶 2 为 luminal B(HER-2 阳性),为多灶性乳腺癌;病例 4 的病灶 1 为 luminal B(HER-2 阴性),病灶 2 为 HER-2 阳性型,为多灶性乳腺癌;病例 5 的病灶 1 为 basal-like 型,病灶 2 为 HER-2 阴性型,为多灶性乳腺癌(表 3)。

## 讨 论

随着影像学和病理学技术的发展,多病灶乳腺癌的检出率越来越高,但其起源与发展的机制尚不完全清楚<sup>[8-10]</sup>。目前尚未明确多病灶乳腺癌的不同病灶是由同一原始肿瘤转移发展所致,抑或是由不同的原始祖细胞独立生长而来<sup>[5]</sup>。有关不同病灶的病理学特点是否相同的研究较少,且尚无定论<sup>[11-12]</sup>。Middleton 等<sup>[13]</sup>研究了 32 例多病灶乳腺癌患者,发现其中 24 例不同病灶的病理类型均为浸润性导管癌,7 例不同病灶的病理类型均为浸润性小叶癌,1 例 2 个病灶的病理类型分别为浸润性导管癌和 DCIS,且发现 32 例不同病灶的免疫组织化学标志物 ER、PR、HER-2 均相同。Choi 等<sup>[14]</sup>对 65 例多病灶乳腺癌不同病灶的免疫组织化学标志物进行研究发现,ER、PR、HER-2 及分子亚型在不同病灶中状态不同者分别占 3%、11%、6%、8%。而病理学特点对于临床治疗方案的选择至关重要。因此,笔者进行了多病灶乳腺癌不同病灶临床病理特点的比较研究。

表2 多病灶乳腺癌中各病灶常规病理及免疫组织化学检测结果[例(%)]

类别	例数	病理类型		组织学分级		ER 状态		PR 状态		HER-2 状态		增殖指数(Ki67)		分子亚型	
		相同	不同	相同	不同	相同	不同	相同	不同	相同	不同	相同	不同	相同	不同
多病灶乳腺癌	41	33(80)	8(20)	38(93)	3(7)	38(93)	3(7)	35(85)	6(15)	36(88)	5(12)	38(93)	3(7)	36(88)	5(12)
多中心乳腺癌	9	7(7/9 <sup>a</sup> )	2(2/9 <sup>a</sup> )	7(7/9 <sup>a</sup> )	2(2/9 <sup>a</sup> )	8(8/9 <sup>a</sup> )	1(1/9 <sup>a</sup> )	7(7/9 <sup>a</sup> )	2(2/9 <sup>a</sup> )	8(8/9 <sup>a</sup> )	1(1/9 <sup>a</sup> )	7(7/9 <sup>a</sup> )	2(2/9 <sup>a</sup> )	8(8/9 <sup>a</sup> )	1(1/9 <sup>a</sup> )
多灶性乳腺癌	32	26(81)	6(19)	31(97)	1(3)	30(94)	2(6)	28(86)	4(14)	28(86)	4(14)	31(97)	1(3)	28(86)	4(14)

注:<sup>a</sup>分母例数不足 20,不宜计算百分数;ER 为雌激素受体;PR 为孕激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2

表3 5 例多病灶乳腺癌各病灶分子亚型不同者的临床特征

病例	病灶	病灶直径(cm)	病理类型	组织学分级	ER	PR	HER-2(FISH)	Ki67(%)	分子亚型	类别
病例 1	1	2.6	相同	相同	阴性	阴性	阴性	40	basal-like	多灶性乳腺癌
	2	1.0			阴性	阴性	阳性	10	HER-2 阳性	
病例 2	1	2.7	相同	相同	阳性	阳性	阴性	50	luminal B(HER-2 阴性)	多中心乳腺癌
	2	1.7			阴性	阴性	阳性	50	HER-2 阳性	
病例 3	1	1.6	相同	相同	阳性	阳性	阴性	50	luminal B(HER-2 阴性)	多灶性
	2	1.5			阳性	阳性	阳性	14	luminal B(HER-2 阴性)	
病例 4	1	2.0	不同	相同	阳性	阳性	阴性	70	luminal B(HER-2 阴性)	多灶性
	2	1.2			阴性	阴性	阳性	70	HER-2 阳性	
病例 5	1	1.8	相同	相同	阴性	阴性	阴性	60	basal-like	多灶性
	2	1.5			阳性	阳性	阴性	60	luminal B(HER-2 阴性)	

注:ER 为雌激素受体;PR 为孕激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2;FISH 为荧光原位杂交



本研究与 Middleton 等<sup>[13]</sup>的研究结果不同。在本研究中,多病灶乳腺癌不同病灶可存在不同的病理类型。41 例多病灶乳腺癌患者中,有 8 例(20%)患者的不同病灶常规病理类型不同,3 例(7%)患者各个病灶组织学分级不同。因此,如果仅对单个病灶进行病理分析,可能会低估患者的疾病严重程度,进而影响治疗方案的选择,对患者预后造成不利影响。另外,本研究将 41 例多病灶乳腺癌与同期 150 例单病灶乳腺癌进行对比发现,多病灶乳腺癌组织学分级 3 级者更多[51% (21/41) 比 32% (48/150),  $\chi^2=5.154, P=0.023$ ], 出现淋巴结转移[59% (24/41) 比 41% (61/150),  $\chi^2=4.163, P=0.041$ ]和脉管内癌栓[29% (12/41) 比 8% (12/150),  $\chi^2=13.257, P<0.001$ ]的概率较大。曾有学者对这些与预后相关的因素进行统计学分析,结果提示多病灶乳腺癌患者可能存在较差的预后<sup>[15]</sup>。本研究还发现,在 41 例多病灶乳腺癌患者中,各病灶 ER、PR、HER-2、Ki67 表达水平不同者分别有 3 例(7%)、6 例(15%)、5 例(12%)、3 例(7%),并且,分子亚型不同者也有 5 例(12%),说明多病灶乳腺癌不同病灶的 ER、PR、HER-2、Ki67 等分子标志物以及分子亚型同样可能存在差异。如果仅将其中单个病灶进行免疫组织化学分析及分子分型,部分患者将不能接受内分泌治疗和分子靶向治疗,其治疗方案将不完善,并且,部分患者化疗方案选择也可能不恰当。另外,因本研究收集的多病灶乳腺癌中,多灶性乳腺癌与多中心性乳腺癌不同病灶常规病理及免疫组织化学检测结果表达不同的总病例数相对较少,两者数据初步对比分析,差异暂无统计意义,有待后续收集更多病例资料进行进一步详细研究。

综上所述,多病灶乳腺癌在临床上并非少见,其不同病灶可能存在不同的临床病理特点,因此,不同病灶均应进行常规病理与免疫组织化学检测,并根据免疫组织化学结果进行分子分型,这样才能完整提供患者的病理信息,以便选择最佳治疗方案。另外,与单病灶乳腺癌相比,多病灶乳腺癌病理组织学分级更高,淋巴结转移及脉管内癌栓发生率更高,提示可能存在较差预后,这有待今后进行更大样本量的随访研究加以证实。同时,多病灶乳腺的起源及发生、发展机制仍不完全清楚,是否为多中心或单中心发生后乳腺内转移,值得进一步研究。

## 参 考 文 献

[1] 赵平,陈万青. 2009 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学

出版社, 2010: 26-37.

- [2] 中华人民共和国卫生部,陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008:10-22.
- [3] Bendifallah S, Werkoff G, Borie-Moutafoff C, et al. Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications [J]. Surg Oncol, 2010, 19(4):e115-123.
- [4] Eeles R, Knee G, Jhavar S, et al. Multicentric breast cancer: clonality and prognostic studies[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 129(3):703-716.
- [5] Jain S, Rezo A, Shadbolt B, et al. Synchronous multiple ipsilateral breast cancers: implications for patient management [J]. Pathology, 2009, 41(1):57-67.
- [6] 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(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9):692-754.
- [7] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2206-2223.
- [8] Boros M, Podoleanu C, Georgescu R. Multifocal/multicentric breast carcinomas showing intertumoural heterogeneity: a comparison of histological tumour type and Nottingham histological grade of primary tumour and lymph node metastasis [J]. Pol J Pathol, 2015, 66(2):125-132.
- [9] Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard [J]. AJR Am J Roentgenol, 2004, 183(4):1149-1157.
- [10] Girardi V, Carbognin G, Camera L, et al. Multifocal, multicentric and contralateral breast cancers: breast MR imaging in the preoperative evaluation of patients with newly diagnosed breast cancer[J]. Radiol Med, 2011, 116(8):1226-1238.
- [11] Ilić IR, Petrović A, Živković VV, et al. Immunohistochemical features of multifocal and multicentric lobular breast carcinoma [J]. Adv Med Sci, 2017, 62(1):78-82.
- [12] Sjöström-Mattson J, Von Boguslawski K, Bengtsson NO, et al. The expression of p53, bcl-2, bax, fas and fasL in the primary tumour and lymph node metastases of breast cancer[J]. Acta Oncol, 2009, 48(8):1137-1143.
- [13] Middleton LP, Vlastos G, Mirza NQ, et al. Multicentric mammary carcinoma: evidence of monoclonal proliferation[J]. Cancer, 2002, 94(7):1910-1916.
- [14] Choi Y, Kim EJ, Seol H, et al. The hormone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and molecular subtype status of individual tumor foci in multifocal/multicentric invasive ductal carcinoma of breast [J]. Hum Pathol, 2012, 43(1):48-55.
- [15] Wolters R, Wöckel A, Janni W, et al. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8935 patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 142(3):579-590.

(收稿日期:2016-12-12)

(本文编辑:罗承丽)

胡乐,陈旭,楼龙泉,等. 多病灶乳腺癌临床病理特征分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(3):146-149.