

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.08.042

◇临床医学◇

乳腺多形性浸润性小叶癌的临床病理特征和预后

李丽,张秀珊

作者单位:合肥市滨湖医院病理科,安徽 合肥 230601

摘要:目的 研究乳腺多形性浸润性小叶癌(invasive pleomorphic lobular carcinoma,P-ILC)的临床病理特征及其预后。方法 选用2007年1月至2017年12月合肥市滨湖医院和安徽医科大学第一附属医院同期诊治的86例经典型浸润性小叶癌(classic invasive lobular carcinoma,C-ILC)和29例乳腺P-ILC病人的临床病理资料,回顾性分析研究P-ILC的临床病理特征及其预后因素。结果 与C-ILC相比,P-ILC病人TNM分期($\chi^2=3.902, P=0.048$),肿瘤组织学分级($\chi^2=18.752, P<0.001$),脉管浸润阳性率(27.6%比11.6%, $\chi^2=4.183, P=0.044$),Ki-67增殖指数($\chi^2=14.551, P=0.001$)和人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2,HER-2)阳性率($\chi^2=9.135, P=0.015$)均较高。单因素分析显示,P-ILC与C-ILC的无病生存率和总生存率均差异有统计学意义($P=0.047, P=0.038$)。多因素分析显示淋巴结状态和TNM分期具有独立预后意义($P=0.038, P=0.031$)。P-ILC与C-ILC的无病生存率和总生存率差异无统计学意义($P=0.532, P=0.481$)。结论 与C-ILC相比,P-ILC病人TNM分期、肿瘤组织学分级、脉管浸润阳性率、Ki-67增殖指数和HER-2阳性率均较高。P-ILC具有较差的预后,需要更进一步的研究指导临床选择治疗策略。

关键词:乳腺肿瘤; 浸润性小叶癌; 原位癌; 肿瘤浸润; Ki-67抗原; 受体,表皮生长因子; 病理学,分子; 预后

Clinicopathologic characteristics and prognosis of invasive pleomorphic lobular carcinoma of the breast

LI Li,ZHANG Xiushan

Author Affiliation:Pathology,Hefei Binhu Hospital,Hefei,Anhui 230601,China

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological characteristics and the prognosis of invasive pleomorphic lobular carcinoma. **Methods** A retrospective analysis on 29 patients with invasive pleomorphic lobular carcinoma and 86 classical invasive lobular carcinoma admitted to Hefei Binhu Hospital and The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2007 to December 2017 was performed in order to analysis the histological features and the clinical outcomes of invasive lobular carcinoma. **Results** Compared with C-ILC,the TNM staging ($\chi^2=3.902, P=0.048$),the tumor histological grade ($\chi^2=18.752, P<0.001$),the positive rate of vascular invasion (27.6% vs. 11.6%, $\chi^2=4.183, P=0.044$),the Ki-67 proliferation index ($\chi^2=14.551, P=0.001$) and the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) positive rate ($\chi^2=9.135, P=0.015$) were higher among P-ILC patients. A statistically significant difference in the outcome was observed at univariate analysis for patients with pleomorphic ($P=0.047$ for disease-free survival and $P=0.038$ for overall survival) versus patients with classical invasive lobular carcinoma. Multivariate analysis showed that lymph node status and staging had independent prognostic significance. The disease-free survival difference between the invasive pleomorphic lobular carcinoma and the classical invasive lobular carcinoma was not significant ($P=0.532$),and the overall survival rates were not statistically different between the two groups ($P=0.481$). **Conclusion** Compared with C-ILC,P-ILC patients has higher TNM stage,tumor histological grade,vascular infiltration positive rate,Ki-67 proliferation index and HER-2 positive rate. P-ILC has a poor prognosis. And further studies are certainly needed in order to clarify the clinical options and strategies.

Key words:Breast neoplasms; Invasive lobular carcinoma; Carcinoma in situ; Neoplasm invasiveness; Ki-67 antigen; Receptor,epidermal growth factor; Pathology,molecular; Prognosis

乳腺浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma, ILC)是最常见的一种特殊类型的乳腺癌,其特征为缺乏粘附性的生长模式和常常缺乏细胞粘附分子E-cadherin表达^[1-2]。多形性小叶癌(pleomorphic lobular carcinoma,PLC)作为ILC的一种变异型是在1982年由Dixon等^[3]首次命名的。PLC被分为两种

组织学亚型,即乳腺多形性浸润性小叶癌(P-ILC)和原位PLC。在所有ILC病例中,PLC占15%。它是一类少见但具有重要临床意义的小叶癌。PLC除了具有和经典型浸润性小叶癌(classic invasive lobular carcinoma,C-ILC)相似的生长方式和分子改变(例如CDH1基因的突变)外,与经典型小叶癌相

比,PLC 具有其独特的生物学特征^[4]。C-ILC 的细胞学特征包括分化良好的小上皮细胞分布在致密的间质中,细胞核具有轻微的不规则性或为圆形细胞核,而 P-ILC 有明显多形性和异型性的细胞核和嗜酸性细胞质,通常表现为浆细胞样或组织细胞样。这可能代表一种更具侵袭性的类型^[5]。

早期对诊断为 P-ILC 的病人小数据的研究表明,与 C-ILC 相比,它与复发率、无病生存率(disease-free survival,DFS)和总生存率(overall survival,OS)的相关性更高,P-ILC 临床表现为较差的预后,因为病人常出现较高组织学分级,肿瘤较大、淋巴管血管浸润和淋巴结转移的比率较高^[6]。且在先前报道的研究中,与 C-ILC 病人相比,P-ILC 病人似乎发现了更多的远处转移,更高的复发率和更差的总体生存率^[7]。与这些报告相反,最近的研究却表明,PLC 与增加死亡率并没有关系,与其他变异型 ILC 相比,生存率差异无统计学意义^[4,8]。因此,PLC 的临床表现和预后仍存有争议。本研究旨在探讨 P-ILC 与 C-ILC 相比较的临床特征,并探讨在这些肿瘤类型 OS 和 DFS 的差异,以指导治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 1 月至 2017 年 12 月合肥市滨湖医院和安徽医科大学第一附属医院同期诊治的 86 例 C-ILC 和 29 例 P-ILC 女性病人。临床病理资料包括病人的年龄,组织学分级,肿瘤大小,脉管浸润,肿瘤 TNM 分期,雌激素受体(ER)表达、孕激素受体(PR)表达、人类表皮生长因子受体 2(HER-2)表达,Ki-67 增殖指数,腋淋巴结状态,治疗方式,DFS 和 OS。排除既往有转移性疾病或者恶性肿瘤病史、接受过新辅助化疗以及临床病理资料缺失的病例。病人或其近亲属对所受治疗知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

乳腺癌根据 WHO (2012) 乳腺肿瘤组织学分类^[9]。P-ILC(图 1)细胞的异型性、多形性明显,P-ILC(图 2,3)与小叶癌其他类型一样,丧失了细胞粘附分子 E-cadherin 的表达,并且 P120 蛋白从细胞膜移位到细胞质。

组织学分级采用诺丁汉组织学评分系统(Scarff-Bloom-Richardson 评分系统的 Elston-Ellis 修正版)^[10],主要从以下 3 个方面进行评估:腺管形成的程度;细胞核的多形性;核分裂计数。每项评分从 1 分至 3 分,然后将 3 类分数相加, G_x 为无法评估,3~5 分为 G_1 ,6~7 分为 G_2 ,8~9 分为 G_3 。

1.2 方法 组织切片采用 HE 染色及免疫组化染

色,免疫组化染色用 MaxVision 法。所有标本均经 10% 中性甲醛固定,脱水及石蜡包埋,连续 4 μm 厚切片。

1.3 结果判断 已知阳性的乳腺癌组织切片作为阳性对照,用 PBS 代替一抗作为阴性对照。ER、PR 大于 1% 的肿瘤细胞核着色定为阳性。HER-2 染色评分 3+ 判定为阳性,Ki-67 免疫组化染色阳性定位于细胞核,随机选取 5 个高倍视野阳性细胞数计数,取其平均值作为判定依据。

1.4 随访 随访从手术的第 1 天开始至肿瘤复发、转移或者死亡日期结束,随访截止日期为 2018 年 3 月 10 日。所需治疗效果主要通过电话、门诊检查和信件收集。DFS 为手术后的第 1 天至第 1 次局部复发或远处转移的时间,OS 为从手术日起至最后一次随访时间或死亡止。

1.5 统计学方法 所有资料均用 SPSS 16.0 统计软件进行分析。P-ILC 与 C-ILC 临床病理特征的组间比较采用 χ^2 检验;DFS 和 OS 曲线用 Kaplan-Meier 法估计;单因素分析用 Log-rank (Mantel-Cox) 法,多因素分析用 Cox 回归分析,自变量筛选的方法选择前向法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床病理特征 115 例 ILC 中 86 例为 C-ILC (73.5%),29 例为 P-ILC (26.5%)。C-ILC 和 P-ILC 的 DFS 中位随访时间分别为 73 个月(0~130 个月)和 64 个月(0~120 个月),OS 中位随访时间分别为 75 个月(0~130 个月)和 66 个月(0~120 个月)。

根据文献[11],本研究选用内分泌治疗、放疗、化疗等临床及病理资料进行分析。P-ILC 和 C-ILC 的临床病理特征见表 1。与 C-ILC 相比,P-ILC 病人 TNM 分期、肿瘤组织学分级、脉管浸润阳性率较高、Ki-67 增殖指数和 HER-2 阳性率均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 生存率分析 与 P-ILC 相比,P-ILC 病人的 DFS 和 OS 均低于 C-ILC 病人,均差异有统计学意义($P = 0.047, P = 0.038$)(图 4,5)。

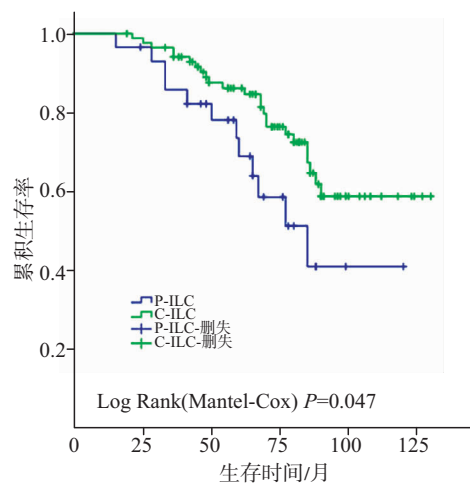
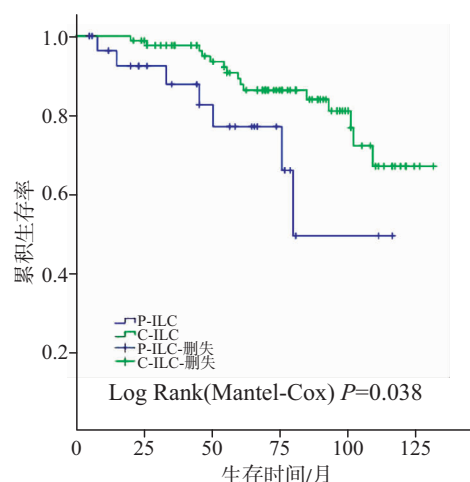
2.3 预后影响因素 单因素分析显示,P-ILC 肿瘤直径($> 2 \text{ cm}$)、HER-2 阳性、有脉管浸润、淋巴结阳性、TNM 分期较高的病人预后更差(表 2,3)。多因素分析中,淋巴结状态和 TNM 分期是病人独立的预后因素(表 4,5)。

3 讨论

回顾性分析表明,86 (73.5%) 例为 C-ILC,29 (26.5%) 例为 P-ILC。P-ILC 具有较高的组织学分级,更高的 TNM 分期,更易伴有脉管浸润,Ki-67 增

表 1 多形性浸润性小叶癌(P-ILC)和经典型浸润性小叶癌(C-ILC)的临床病理特征/例(%)

临床病理参数	C-ILC(<i>n</i> = 86)	P-ILC(<i>n</i> = 29)	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄			1.336	0.176
<50 岁	34(39.5)	8(27.6)		
≥50 岁	52(60.5)	21(72.4)		
TNM 分期			3.902	0.048
I	40(46.5)	8(27.6)		
II	31(36.1)	12(41.4)		
III + IV	15(17.4)	9(31.0)		
组织学分级			18.752	<0.001
G1	23(26.7)	3(10.3)		
G2	60(69.8)	17(58.6)		
G3	3(3.5)	9(31.1)		
肿瘤直径			0.859	0.651
≤2 cm	40(46.5)	11(37.9)		
>2~5 cm	38(44.2)	14(48.2)		
>5 cm	8(9.3)	4(13.9)		
脉管浸润			4.183	0.044
阴性	76(88.4)	21(72.4)		
阳性	10(11.6)	8(27.6)		
腋淋巴结转移状态			2.311	0.098
阴性	58(67.4)	15(51.7)		
阳性	28(32.6)	14(48.3)		
ER			2.062	0.168
阴性	3(3.5)	3(10.4)		
阳性	83(96.5)	26(89.6)		
PR			0.158	0.515
阴性	8(9.3)	2(7.0)		
阳性	78(90.7)	27(93.0)		
Ki-67 增殖指数			14.551	<0.001
≤14%	68(79.1)	12(41.4)		
>14%	18(20.9)	17(58.6)		
HER-2			9.135	0.015
0~2+	86(100.0)	26(89.7)		
3+	0(0.0)	3(10.3)		
内分泌治疗			0.073	0.493
否	26(30.3)	8(27.6)		
是	60(69.7)	21(72.4)		
化疗			0.231	0.397
否	40(46.6)	12(41.4)		
是	46(53.4)	17(58.6)		
放疗			0.003	0.565
否	42(41.9)	14(48.3)		
是	44(58.1)	15(51.7)		

**图 4** 多形性浸润性小叶癌(P-ILC)和经典型浸润性小叶癌(C-ILC)的无病生存曲线**图 5** 多形性浸润性小叶癌(P-ILC)和经典型浸润性小叶癌(C-ILC)的总生存曲线**表 2** 多形性浸润性小叶癌(P-ILC)预后影响因素的单因素分析

变量	DFS			
	HR(95% CI)	β 值	SE 值	<i>P</i> 值
肿瘤直径 >2 cm vs. ≤2 cm	0.373(0.168~0.828)	-0.986	0.407	0.015
HER-2 阳性 vs. 阴性	2.367(0.891~6.285)	0.861	0.498	0.084
脉管浸润 是 vs. 否	2.770(0.982~7.814)	1.019	0.529	0.054
淋巴结阳性 是 vs. 否	0.404(0.191~0.852)	-0.906	0.381	0.017
TNM 分期 II~IV vs. I	0.423(0.198~0.900)	-0.862	0.386	0.025

殖指数较高和 HER-2 阳性率较高。这与之前报道是一致的^[12]。在我们的研究中,两组病人尽管诊断时的 TNM 分期和组织学分级明显差异有统计学意义,但肿瘤大小和淋巴结状态差异无统计学意义,

表3 多形性浸润性小叶癌(P-ILC)预后影响因素的单因素分析

变量	OS			
	HR(95% CI)	β 值	SE 值	P 值
肿瘤直径 >2 cm vs. $\leq$ 2 cm	1.157(0.704~1.899)	0.146	0.253	0.565
HER-2 阳性 vs. 阴性	0.385(0.160~0.930)	-0.954	0.450	0.034
脉管浸润 是 vs. 否	0.325(0.119~0.889)	-1.124	0.513	0.029
淋巴结阳性 是 vs. 否	0.420(0.250~0.706)	-0.866	0.265	0.001
TNM 分期 II~IV vs. I	3.676(0.604~22.379)	1.302	0.922	0.158

表4 浸润性小叶癌(ILC)预后影响因素的多因素分析

变量	DFS			
	HR(95% CI)	β 值	SE 值	P 值
组织学分型 多形性 vs. 经典型	1.261(0.609~2.612)	0.331	0.571	0.532
肿瘤直径 >2 cm vs. $\leq$ 2 cm	1.416(0.377~5.323)	0.133	0.258	0.606
HER-2 阳性 vs. 阴性	1.682(0.794~3.565)	-0.597	0.440	0.175
脉管浸润 是 vs. 否	1.140(0.519~2.505)	0.194	0.544	0.744
淋巴结阳性 是 vs. 否	2.104(1.025~4.322)	0.993	0.495	0.043
TNM 分期 II~IV vs. I	2.418(1.110~5.267)	0.603	0.273	0.026

表5 浸润性小叶癌(ILC)预后影响因素的多因素分析

变量	OS			
	HR(95% CI)	β 值	SE 值	P 值
组织学分型 多形性 vs. 经典型	2.191(0.247~19.451)	0.348	0.494	0.481
肿瘤直径 >2 cm vs. $\leq$ 2 cm	1.179(0.426~3.264)	0.128	0.412	0.751
HER-2 阳性 vs. 阴性	1.861(0.680~5.092)	0.620	0.506	0.226
脉管浸润 是 vs. 否	1.424(0.456~4.446)	0.278	0.492	0.543
淋巴结阳性 是 vs. 否	3.090(1.067~8.952)	0.808	0.393	0.038
TNM 分期 II~IV vs. I	3.344(1.116~10.020)	1.591	0.732	0.031

这表明综合肿瘤大小、淋巴结状态和组织学分级、TNM 分期进行分析比任何一项单因素分析要更有预后价值。

P-ILC 的 ER 表达稍低于 C-ILC,这可能与顶浆分泌有关,PR 表达类似,但差异无统计学意义。C-ILC 组中 18 例(20.9%) Ki-67 增殖指数 > 14%, P-ILC 组中 17 例(58.6%) Ki-67 增殖指数 > 14%。C-ILC 组中无 HER-2 阳性表达, P-ILC 组中 HER-2

阳性表达率为 10.3%,与之前文献报道相似^[12],另有文献报道 HER-2 阳性率多为(20%~25%)^[13]。ILC 变异型的激素受体表达的差异可能与组织学分型有关^[7-8]。文献时有报道,两组病人的治疗方面,内分泌治疗、化疗及放疗差异无统计学意义^[14]。我们发现 C-ILC 病人脉管浸润较少,为 10 例(11.6%);P-ILC 组中较高,8 例(27.6%)伴有脉管浸润。有些学者认为,因为 P-ILC 和乳腺浸润性癌——非特殊类型的形态学及免疫组化特点有相似表现,P-ILC 为 E-cadherin 表达缺失的高级别乳腺浸润性癌-非特殊类型^[15],对于 P-ILC 的起源有争议。另有分子研究表明,P-ILC 和 C-ILC 具有相似的分子特点,如 E-cadherin 表达和细胞间的粘附性等,P-ILC 的进展可能和 C-ILC 有相似的分子途径^[16]。

单因素分析显示,P-ILC 肿瘤直径(>2 cm)、HER-2 阳性、淋巴结阳性、TNM 分期较高、有脉管浸润的病人预后更差。多因素分析表明,淋巴结状态和 TNM 分期是病人独立的预后因素。我们还发现,组织学分型不同的病人 DFS 和 OS 差异无统计学意义,这可能是因为受到样本大小的限制,因为绝大部分肿瘤是激素受体阳性的。生存率分析中,与 P-ILC 相比,C-ILC 病人有更好的预后($P=0.047$, $P=0.038$)。

大部分的研究显示 P-ILC 有较差的预后和更具有侵袭性的特点,有些研究还包括了 P-ILC 与原位 PLC 的比较,P-ILC 比 C-ILC 有更多的远处转移与更高的复发风险^[7,15]。目前 P-ILC 病人新辅助治疗的临床意义还没有研究。我们了解到侵袭性高的乳腺癌,比如 HER-2 阳性或者三阴型乳腺癌病人新辅助治疗获益最大,并且已经证实经过新辅助治疗后,这些侵袭性高的肿瘤类型病人的生存率已经接近其他类型^[17]。

尽管临床试验结果认为 P-ILC 有更差的预后,但相关研究较少而且相互矛盾,其预后价值仍不清楚。但是两者的治疗方案还是相似的。我们相信更积极的化疗和外科手术疗法应该被应用于 P-ILC,因为它是一种具有多种不良预后因素的类型,比如更高组织学分级,更高 TNM 分期,更高 HER-2 表达,更多的脉管浸润等。仍需要大样本的试验证实我们的结果。

本研究的局限为我们的样本量较小。需要更多的大样本的、不同种族的病人研究来评价 P-ILC 和 C-ILC 的预后和阐述他们对生存率的影响。

(本文图 1~3 见插图 8-5)