

摘要

乳腺导管原位癌伴微浸润的临床病理特点及预后分析

目的:

本研究旨在比较乳腺导管原位癌 (Ductal carcinoma in situ, DCIS)、乳腺导管原位癌伴微浸润 (Ductal carcinoma in situ with microinvasion, DCIS-MI)、T1a 期浸润性导管癌 (Invasive ductal carcinoma, IDC) 三组患者在临床病理特征、治疗方式、预后方面的差异, 分析 DCIS-MI 患者的临床病理特点和 DCIS 发生微浸润的危险因素, 探讨影响 DCIS-MI 患者无病生存期 (Disease-free survival, DFS) 的预后预测因素, 为临床医师进行个体化精准治疗提供客观依据。

方法:

回顾性分析 2011 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日于吉林大学中日联谊医院乳腺外科接受手术治疗并经过术后石蜡病理证实的 215 例 DCIS、144 例 DCIS-MI 和 154 例 T1a-IDC 患者。收集所有患者的临床病理资料和随访信息, 通过卡方检验或 Fisher 精确检验进行三组组间及组内差异性分析, 利用二元 Logistic 回归单因素分析和多因素分析探索 DCIS 发生微浸润的危险因素。本研究主要观察指标包括总生存期 (Overall survival, OS) 和 DFS, 应用 Kaplan-Meier 法计算 DCIS、DCIS-MI、T1a-IDC 组 5 年、10 年 OS 和 DFS, 并绘制三组的 OS、DFS 生存曲线, 通过 Log-Rank 检验确定组间差异。运用 COX 回归单因素分析及多因素分析探讨影响 DCIS-MI 患者 DFS 的预后预测因素。

结果:

三组患者在年龄、初潮年龄、人工流产史、绝经状况、乳房手术史、基础疾病史、乳腺癌家族史、体重指数 (Body mass index, BMI)、首发症状等方面无显著差异 ($P>0.05$); 与 DCIS 相比, DCIS-MI 肿物体积更大, 核分级更高, 激素受体 (Hormone receptor, HR) 阴性、人类表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性、细胞增殖核抗原 (Proliferation cell nuclear antigen Ki-67, Ki-67) 高表达可能性更大, 更易发生腋窝淋巴结转移 ($P<0.05$); 与 T1a-IDC 相比, DCIS-MI 仍保持着更可能为 HR 阴性、HER-2 阳性的特点 ($P<0.05$); DCIS 与 T1a-IDC 相比, DCIS 肿物体积较小、腋窝淋巴结转移率显著降低 ($P<0.05$)。DCIS 组、T1a-IDC 组均以 Luminal A 型为优势型, 而 DCIS-MI 组以 HER-2 阳性型为优势型。二元 Logistic 回归单因素分析表示, 肿物大小 (大于 1.75cm)、

高级别核分级、HR 阴性、HER-2 阳性、Ki-67 高表达、有淋巴结转移是 DCIS 发生微浸润的危险因素 ($P < 0.05$)，多因素分析进一步显示高级别核分级 ($OR = 18.035, P < 0.001$)、有淋巴结转移 ($OR = 10.443, P = 0.032$) 是独立危险因素。DCIS-MI 组保乳率显著低于 DCIS、T1a-IDC 组，腋窝手术构成比与 T1a-IDC 组无显著差异，腋窝淋巴结清扫术比例显著高于 DCIS 组，三组间放疗比例差异无统计学意义 ($P = 0.120$)。三组患者均预后良好，OS ($P = 0.311$) 及 DFS ($P = 0.313$) 无显著差异，COX 回归单因素分析表示放疗和有淋巴结转移是影响 DCIS-MI 患者 DFS 的预后预测因素 ($P < 0.05$)，多因素分析显示有淋巴结转移 ($HR = 9.310, 95\%CI 1.427 -60.759, P = 0.020$) 是独立预后预测因素，与较差的 DFS 相关。

结论:

1、与 DCIS 相比，DCIS-MI 肿物体积更大，核分级更高，HR 阴性、HER-2 阳性、Ki-67 高表达可能性更大，且更易发生腋窝淋巴结转移；与 T1a-IDC 相比，DCIS-MI 依旧保持着更可能是 HR 阴性、HER-2 阳性的特点。

2、核分级高级别、有淋巴结转移是 DCIS 发生微浸润的独立危险因素。

3、DCIS、DCIS-MI、T1a-IDC 患者均预后良好，三组患者 OS 和 DFS 无显著差异，有淋巴结转移是影响 DCIS-MI 患者 DFS 的独立预后预测因素。

4、推荐 DCIS-MI 患者优先选择保乳联合放疗，并常规行前哨淋巴结活检，根据前哨淋巴结活检结果决定是否行腋窝淋巴结清扫术。

关键词:

乳腺导管原位癌，乳腺导管原位癌伴微浸润，T1a 期浸润性导管癌，临床病理特征，预后

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
AJCC	American Joint Committee on Cancer	美国癌症联合委员会
ALND	Axillary lymph node dissection	腋窝淋巴结清扫术
BCSS	Breast cancer specific survival	乳腺癌特异性生存期
BMI	Body mass index	体重指数
CI	Confidence interval	置信区间
DCIS	Ductal carcinoma in situ	导管原位癌
DCIS-MI	Ductal carcinoma in situ with microinvasion	导管原位癌伴微浸润
DFS	Disease-free survival	无病生存期
ER	Estrogen receptor	雌激素受体
HER-2	Human epidermal growth factor receptor-2	人类表皮生长因子受体 2
HR	Hormone receptor	激素受体
IDC	Invasive ductal carcinoma	浸润性导管癌
Ki-67	Proliferation cell nuclear antigen Ki-67	细胞增殖核抗原
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	美国国家综合癌症网络
OS	Overall survival	总生存期
PR	Progesterone receptor	孕激素受体
Ref	Reference	参照值
ROC	Receiver operating characteristic curve	受试者工作曲线
SLNB	Sentinel lymph node biopsy	前哨淋巴结活检
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

目 录

第 1 章 引言	1
第 2 章 文献综述	3
2.1 定义	3
2.2 临床特征	4
2.3 诊断方法	4
2.3.1 影像学诊断	4
2.3.2 空芯针穿刺活检	6
2.4 病理特征	6
2.4.1 分型与分级	6
2.4.2 免疫组化指标	7
2.4.3 其他病理学特征	7
2.5 治疗方式	8
2.5.1 保乳术、乳房切除术的选择	8
2.5.2 腋窝手术	9
2.5.3 辅助治疗	10
2.6 预后	11
2.7 总结与展望	9
第 3 章 材料与方法	13
3.1 研究对象	13
3.1.1 病例来源	13
3.1.2 纳入标准	13

3.1.3	排除标准	13
3.2	临床病理资料收集	13
3.3	手术治疗	14
3.4	参照标准	14
3.4.1	病理诊断标准	14
3.4.2	肿瘤核分级标准	14
3.4.3	ER、PR 判定标准	15
3.4.4	HER-2 判定标准	15
3.4.5	Ki-67 判定标准	15
3.4.6	分子分型判定标准	15
3.5	随访情况	15
3.6	统计方法	16
第 4 章	结果	17
4.1	临床特征	17
4.2	病理特征	18
4.2.1	DCIS、DCIS-MI、T1a-IDC 病理特征比较	18
4.2.2	DCIS-MI 组单灶微浸润与多灶微浸润病理特征比较	20
4.2.3	DCIS-MI 组原位部分与浸润部分免疫组化指标一致性	22
4.3	DCIS 发生微浸润的危险因素分析	22
4.4	治疗方式	24
4.5	预后分析	26
4.5.1	DCIS、DCIS-MI、T1a-IDC 组生存情况	26

4.5.2	总生存分析	27
4.5.3	无病生存分析	28
4.5.4	影响 DCIS-MI 组 DFS 的预后预测因素	28
第 5 章	讨论	31
5.1	关于临床病理特点的讨论	31
5.2	关于治疗方式与预后的讨论	33
第 6 章	结论	37
	参考文献	38
	作者简介及科研成果	47
	致谢	48

第 1 章 引言

乳腺癌是目前全球最常见且女性致死人数最多的癌症,极大影响着女性群体的身心健康。全球最新癌症负担报告指出,2020 年乳腺癌患者新增 226 万,首次超越肺癌,成为全球新增人数最多的癌症。在我国,乳腺癌同样是对女性群体威胁最大的癌症,最新研究数据统计,全国乳腺癌新发病例约 42 万,位列全国癌症新发病例第 4 和全国女性癌症新发病例第 1,同年,约有 12 万患者死于乳腺癌,约占全国癌症死亡病例第 7 和全国女性癌症死亡病例第 4^[1]。随着女性群体乳腺癌筛查意识的增强以及乳腺影像学检查设备的更新,早期乳腺癌检出率逐渐上升,所占新发乳腺癌比例不断升高。

乳腺导管原位癌是一种局限于导管内的早期乳腺癌,癌细胞尚未突破基底膜,绝大多数患者经过治疗预后良好。乳腺浸润性导管癌是指癌细胞已经突破基底膜浸润到间质的乳腺癌,以非特殊型最多见,约占 80%,T1a-IDC 浸润灶最大直径大于 1mm 且不超过 5mm,属于早期浸润性癌的一种,预后较好。导管原位癌伴微浸润是一种特殊类型的乳腺癌,自 1982 年这一概念被提出,大量研究提出了不同的定义,目前定义标准已基本统一,即美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)提出的标准:DCIS-MI 是指癌细胞突破基底膜浸润到间质,且最大浸润灶直径不超过 1mm 的乳腺癌,当为多个微浸润灶时,以最大浸润灶为分期标准,而非所有浸润灶直径之和,同时要标明其多灶性,且浸润灶最大直径为 1.0—1.5mm 之间的肿瘤不采用四舍五入原则,T 分期归为 T1a 期^[2]。

早期,因诊断标准的不统一,相关研究少等原因,DCIS-MI 的生物学特点及预后特点存在巨大争议,也缺乏统一的治疗方案。近年 DCIS-MI 被纳入各大指南,但仍缺乏大量的临床试验研究,治疗方式依旧存在争议。有研究认为 DCIS-MI 与 DCIS 临床病理特点类似,应按照原位癌的标准进行治疗^[3-6],也有研究认为 DCIS-MI 预后与 T1a-IDC 相似,比 DCIS 差,应按照早期浸润癌的方式治疗^[7-10]。目前,中国抗癌协会乳腺癌治疗指南与规范指出 DCIS-MI 属于 T1 期癌症亚组,应按照 T1a 期乳腺癌治疗,但是对于淋巴结状态和免疫组织化学染色特殊者,仍推荐个体化治疗方案^[11],而 2020 版保留乳房治疗专家共识认为 DCIS 保乳术切缘的标准可以用于 DCIS-MI,考虑到 DCIS-MI 大部分为 DCIS,其全身治疗方案也应更类似于 DCIS,而非类似于浸润性导管癌^[12]。对于 DCIS-MI 临床病理特点、手术治疗范围的大小及后续是否进行相应辅助治疗,需要更多大规模临床研究进一步验证。

DCIS-MI 被认为是 DCIS 发展到 IDC 的中间阶段。但有研究认为 DCIS 发生浸润只是一种可能性,并不是必然的转归,有的 DCIS 可长期保持原位癌的状态并终身不转化为浸润性

癌，有的 DCIS 则在一段时间内发展为浸润性癌^[13]。目前有三种假说解释 DCIS 发生浸润这一过程。第一种是线性进展理论，认为乳腺癌进展遵循线性模式，先是低级别 DCIS，然后发展为高级别 DCIS，接着进展为浸润性癌^[14]。第二种为平行进展理论，DCIS 亚型倾向于对应发展为浸润性癌的特定亚型^[15]。第三种是分支进展理论，提出低级别 DCIS、高级别 DCIS、IDC 由不同的基因突变进化途径进化而来^[16]。那么，哪种 DCIS 更易发生浸润呢？Shaaban 等人认为高组织核级别与微浸润的发生有关^[17]，还有研究认为微浸润的发生与 HER-2、HR 激素受体的表达有关^[18]。DCIS 发展为 DCIS-MI 的危险因素需要进一步探讨，以利于病理医师更准确地诊断 DCIS 患者是否伴微浸润，减少误诊漏诊，使患者更好地接受治疗。

本研究以 2011 年 1 月至 2020 年 12 月期间于吉林大学中日联谊医院乳腺外科接受手术治疗的 513 例乳腺癌患者为研究对象，术后石蜡病理证实为 215 例 DCIS、144 例 DCIS-MI 及 154 例 T1a-IDC 患者，通过收集临床病理资料、治疗及随访资料等进行回顾性研究，分析三组患者的临床病理、治疗方式及预后差异，初步探讨 DCIS-MI 的临床病理学特点、DCIS 发生微浸润的危险因素、影响 DCIS-MI 患者 DFS 的预后预测因素，以期为临床医生进行个体化治疗提供客观依据。

第 2 章 文献综述

乳腺导管原位癌伴微浸润的研究近况

20 世纪中期以来，乳腺癌的发病率以每年约 0.5% 的速度不断上升^[19]，目前已超越肺癌成为全球新发病例人数第一的癌症。据美国癌症协会最新统计，2023 年女性乳腺癌新发病例预计占女性所有癌症新发病例的 31%，因人群自身健康意识的提高、乳腺超声钼靶检查的筛查等，早期乳腺癌检出率提高，以及乳腺癌治疗方法的改进等因素，乳腺癌死亡率自 1989 年达最高后逐年降低，现已下降约 42%^[20]。中国癌症中心报告，2020 年我国乳腺癌约有 42 万新发患者，发病率增长速度较欧美国家更快，乳腺癌发病率与死亡率均位于我国女性癌症前列^[1]。早期乳腺癌随着检出率的提高，新发患者不断增多，越来越受广大临床工作者关注。据统计，导管原位癌约占新发乳腺癌的 20%—25%，所有乳腺癌中约 10%—15% 为导管原位癌，约 1% 为导管原位癌伴微浸润^[21]。DCIS-MI 被认为是 DCIS 发展为 IDC 的中间阶段，但多项研究认为其具有独特的生物学行为特点。目前 DCIS-MI 的临床病理特点、治疗标准及远期预后尚存在争议。本综述旨在根据目前 DCIS-MI 的研究现状，更好地了解 DCIS-MI 生物学行为特点及预后，探讨 DCIS-MI 诊疗方案。

2.1 定义

DCIS 是指导管上皮细胞发生癌变，但尚未突破导管壁基底膜向外浸润生长的乳腺癌。T1a-IDC 是指癌细胞发生浸润，浸润灶最大直径为大于 1mm 但不超过 5mm 的乳腺癌。DCIS-MI 一般被认为是 DCIS 与 IDC 之间的过渡阶段。自 1982 年首次提出“微浸润”的概念^[22]，至今已有四十余年，学者们提出的诊断标准不一，对其界定标准有着不同的意见，例如：Rosner D 等人提出 DCIS-MI 为显微镜下显示总体 < 10% 的组织发生浸润的乳腺癌^[23]，De mascarel I 等人认为可以将 DCIS-MI 分为两个亚型，I 型为仅有不超过 15 个散在肿瘤细胞的微浸润灶，II 型为肿瘤细胞簇的微浸润灶^[24]，而 Solin LJ 等人则将 DCIS-MI 定义为最大浸润灶直径不超过 2mm 或浸润成分少于肿瘤总体的 10%^[25]，Silver SA 等人限定 DCIS-MI 浸润灶数量不超过 3 个且最大浸润灶直径不超过 1mm^[26]。目前来看，接受程度最广的是 AJCC 癌症分期手册提出的界定标准：将 DCIS-MI 定义为乳腺癌细胞突破导管基底膜浸润到间质，但浸润灶的最大直径不超过 1mm，若为多个微浸润灶，则以最大浸润灶的直径作为参考，而不是所有微浸润灶直径的和^[27]。此外，最新版 AJCC 癌症分期手册中特别指出，DCIS-MI 的所有浸润灶最大直径均不超过 1mm，浸润灶最大直径为 1.0—1.5mm 之间的肿瘤不采用四

舍五入原则，而是将浸润灶最大直径大于 1mm 而小于 2mm 的肿瘤统一报告为 2mm，T 分期为 T1a 期^[2]。总的来说，统一的诊断标准更利于对 DCIS-MI 的临床研究。

2.2 临床特征

几项纳入较多病例的研究表明，DCIS-MI 的中位年龄为 49-59 岁^[7,9,28-32]。其中，Sopik 等人研究显示 DCIS-MI 组 (N=13489, 58.8 岁) 与 DCIS 组 (N=161394, 58.8 岁) 年龄无显著差异^[9]，而 Wang 等人则提出，DCIS-MI 组患者较 DCIS 组似乎更加年轻，两组间诊断年龄小于 40 岁患者差异有统计学意义 (6.6% vs 4.8%, $P<0.001$)^[7]。刘静等人研究对比 240 例 DCIS 及 249 例 DCIS-MI 患者，结果显示年龄及绝经状况是 DCIS 伴微浸润的危险因素^[33]。在既往史方面，汪雯洁等人研究显示，基础疾病史、乳腺手术史、家族恶性肿瘤史及人工流产史与微浸润的发生无关^[34]。

DCIS-MI 在临床上通常表现为乳房肿块或乳头溢液，也可无任何临床症状，缺乏特异性。与 DCIS 相比，DCIS-MI 一般被认为与更大的肿瘤体积相关^[5,33,35,36]。研究显示，大范围 DCIS 与微小浸润性癌显著相关 ($<3.2\text{cm}$ vs $\geq 3.2\text{cm}$, 35% vs 61.8%, $P<0.001$)^[5]。乳腺导管原位癌伴微浸润组较无浸润组更易触及肿块^[37]。

此外，乳腺是雌激素、孕激素及催乳素等多种内分泌激素的靶器官，其中雌酮及雌二醇增高极可能与乳腺癌的发生直接相关，超重、过量摄取脂肪等可以加强或延长激素对乳腺的影响，从而增加乳腺癌发生的可能性。研究发现，DCIS-MI 组患者 BMI 超重者比 DCIS 组更常见，但总体上差异无统计学意义^[38]。

2.3 诊断方法

诊断乳腺癌的常见影像学检查方法包括乳腺 X 线摄影、乳腺彩色多普勒超声、乳腺磁共振，较少见的影像学检查方法有纤维乳管镜检查、PET-CT 等。此外，也可通过穿刺活检对肿瘤进行术前初步病理诊断，以便更好与患者沟通并制定手术计划或指导辅助治疗。

2.3.1 影像学诊断

乳腺 X 线摄影在乳腺导管原位癌伴微浸润的诊断中起着非常重要的作用，因其在诊断钙化方面具有独特的优势，且报道显示约 62%—66.3% 的 DCIS-MI 表现出微钙化^[39-41]。研究称，DCIS-MI 的发病机制可能与肿瘤的快速生长及活跃代谢有关，肿瘤中氧气和营养不足，导致局部缺血坏死及钙盐沉积发展，因而被检测出钙化^[42]。钙化与高核分级和坏死相关^[42,43]。与 DCIS 相比，DCIS-MI 在 X 线表现中微钙化更加常见^[39,40,44,45]。Zhang 等人比较 445 例 DCIS

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/067041135135006166>