

106例乳腺导管内原位癌与乳腺导管内原位癌伴浸润成分的临床分析

张硕 叶荆 王蓓

[摘要] 目的 分析乳腺导管内原位癌(DCIS)与乳腺导管内原位癌伴浸润(DCIS-IC)的临床特征及影响因素。方法 回顾性分析2011年6月至2015年6月浙江省中医院乳腺病中心DCIS及DCIS-IC患者的临床数据,比较临床特点、病理学及影像学资料,统计分析DCIS升级DCIS-IC的高危因素。结果 20.37%(11/54)患者粗针活检为DCIS但常规病理显示有DCIS-IC。单因素分析显示DCIS及DCIS-IC患者的肿块直径、钼靶显示、DCIS亚型、核分级、HR缺失方面比较,差异有统计学意义(χ^2 分别=5.48、12.80、15.10、56.80、48.70, P 均 <0.05)。而两组患者在年龄、体检触及包块、乳头溢血、病理显示伴坏死、人表皮生长因子受体(Her-2)、Ki-67、乳腺手术及腋窝术式方面比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.61、0.00、0.00、2.17、0.41、2.05、0.00、3.66, P 均 >0.05)。logistic多因素分析显示影像学评估肿块直径 ≥ 15 mm、钼靶显示成簇钙化、非粉刺型亚型、核级别为高级别、HR缺失是DCIS升级为DCIS-IC的危险因素(OR 分别=3.25、0.15、0.20、45.60、28.00, P 均 <0.05)。结论 肿块直径 ≥ 15 mm、钼靶显示成簇钙化、非粉刺型亚型、核级别为高级别、HR缺失是DCIS术后升级为DCIS-IC的危险因素。

[关键词] 乳腺导管内癌; 乳腺导管内癌伴浸润; 临床特征; 影响因素

Clinical analysis of 106 patients with breast ductal carcinoma in situ and breast ductal carcinoma in situ with invasive components ZHANG Shuo, YE Jing, WANG Bei. Breast Disease Centre, The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310018, China

[Abstract] **Objective** To analyze clinical characteristics and risk factors of DCIS and DCIS-IC. **Method** A retrospective analysis of the patients with DCIS or DCIS-IC from July 2011 to July 2015 registered in the breast disease centre of first affiliated hospital of Zhejiang Chinese medicine university were eligible. Clinical statistics, radiological and histopathological diagnosis methods were compared and the risk factors of DCIS developing to DCIS-IC were analyzed. **Results** 20.37%(11/54) patients that diagnosed with DCIS by a preoperative biopsy were showed DCIS-IC by pathology. Univariate analysis showed that diameter of lump, mammography, subtype of DCIS, calcifications, lack of hormone receptor expression were significantly different between DCIS and DCIS-IC patients ($\chi^2=5.48, 12.80, 15.10, 56.80, 48.70, P<0.05$) while the differences of age, masses, excreting blood from nipple, combined with necrosis, Her-2, Ki-67, breast surgeries and axillary surgeries choices between DCIS and DCIS-IC were not statistically significant ($\chi^2=0.61, 0.00, 0.00, 2.17, 0.41, 2.05, 0.00, 3.66, P>0.05$). The logistic analysis showed that diameter of lump larger than 15 millimeter, clusters calcification, non-acne type, high nuclear grade and lack of hormone receptor expression were the risk factors of DCIS developing to DCIS-IC ($OR=3.25, 0.15, 0.20, 45.60, 28.00, P<0.05$). **Conclusion** The diameter of lump larger than 15 millimeter, clusters calcification, non-acne type, high nuclear grade and lack of hormone receptor expression were the risk factors of DCIS developing to DCIS-IC.

[Key words] DCIS; DCIS-IC; clinical characteristics; risk factor

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.03.013

作者单位: 310018 浙江杭州, 浙江中医药大学附属第一医院乳腺病中心(张硕、王蓓); 浙江中医药大学第一临床医学院(叶荆)

通讯作者: 王蓓, Email: jhwbei@126.com

随着乳腺癌筛查技术的普及和提高,全世界导管内原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)的发病率逐年提升^[1],DCIS虽然无浸润性,但是初次确诊10年

内仍存在进展为浸润性癌的潜能。一项20年的随访研究显示DCIS保乳术后未接受任何后续治疗在8~10年内复发率为24%^[2]。美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(national surgical adjuvant breast and bowel project, NSABP)-24随机研究也显示与保乳术+放疗+他莫昔芬治疗组比较,只接受保乳手术治疗的组别中每年有1%的患者出现对侧乳腺复发,主要为浸润性癌。并且在保乳术后,患侧乳腺发生浸润性癌的危险度比对侧乳腺高3倍^[3,4]。

随着辅助检查及病理技术精准性提高,DCIS检出率会更高,但DCIS的穿刺活检有一定的假阴性率,确诊需要手术切除标本病理免疫组化。一些研究显示有50%的穿刺活检标本诊断为DCIS但术中切取标本为发现乳腺导管内癌伴浸润癌(ductal carcinoma in situ-invasive carcinomas, DCIS-IC)的情况^[3,4]。DCIS的乳腺手术分为单纯乳房切除和乳腺肿瘤切除,如果有发生浸润性癌的风险,一部分医师可能会增加腋窝分期手术的决策。对活检确诊的DCIS患者在术前行乳腺癌前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)预测DCIS-IC的价值是不确定的,如要进行腋窝手术明确淋巴结状态,应得到手术标本的肿瘤免疫组化结果再进行,即让穿刺诊断成为DCIS患者行腋窝分期手术的依据^[5-9]。因为这样的不确定性,使得这部分患者不仅不能从穿刺活检技术中获益,还可能会造成原本是单纯DCIS患者的过度治疗,特别是腋窝分期手术,也会增加这些患者的焦虑恐慌。

基于以上原因,本次研究结合国外预测模型,回顾性分析DCIS和DCIS-IC患者的临床资料,分析术前活检为单纯DCIS常规病理升级为DCIS-IC的高危因素。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择2011年6月至2015年6月浙江省中医院乳腺病中心收治的乳腺癌患者778例,最终纳入106例临床资料完整的DCIS及DCIS-IC的女性患者。所有患者均于术前行乳腺彩色多普勒超声或钼靶检查或乳腺磁共振成像检查。对有乳头溢液的患者,则另行乳管镜检查。排除:乳腺导管内癌伴微小浸润(DCIS with microinvasion, DCIS-MI)患者(定义为癌细胞突破基底膜并侵犯邻近组织,但病灶最大径不超过0.1 cm,分期为T1mic)、浸润性导管癌等浸润性乳腺癌患者。106例患者首次确诊的年龄为23~89岁,平均年龄(53.28±11.14)岁;肿块直

径6~50 mm,平均(18.57±9.65)mm。

1.2 方法 收集所有入组患者的临床资料,包括确诊年龄、肿块最大径、首次诊断的症状/主诉;影像学检查及病理资料。肿块大小采用DP6600全数字超声诊断仪(由Digi-Prince公司生产)测量。术前真空辅助活检均采用MHH8乳房活检与旋切系统(由美国强生公司生产),8G旋切刀,刀槽长度为2.2 cm。

1.3 免疫组化指标 术后常规病理免疫组化(immunohistochemistry, IHC)均由浙江省中医院病理中心完成。病理学指标包括亚型、核级别(高/中/低级别)、有无坏死(粉刺或点状坏死);生物学指标包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)及孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达、人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)、Ki-67增殖指数^[5]。IHC报告Her-2(3+)或荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)报告Her-2有扩增则认为Her-2阳性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。分类变量采用 χ^2 检验或Fisher确切概率计算法,并采用多因素logistic回归分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DCIS与DCIS-IC患者的临床初诊资料的分析 DCIS与DCIS-IC患者的首次诊断的症状/主诉以钼靶和乳腺超声发现居多。其中乳腺超声发现71例,占66.98%,描述为低回声、形态不规则、无包膜、内部回声不均的实性肿块,乳腺导管不规则扩张,局部腺体结构紊乱等;钼靶发现60例,占56.60%,描述为成簇(钙化点>5枚/cm²)、沙粒、细小点状的恶性钙化以及软组织块影,明显毛刺,病灶扭曲等。其次为自检触及包块、单侧乳头溢血,溢液为深褐色或鲜红色,其中伴乳头溃破1例。因表现为良性乳头溢液(双侧、多孔、淡清溢液)予乳管镜检查发现导管内癌的患者2例。术后最终常规病理诊断为DCIS及DCIS-IC的患者分别为59例及47例。21.37%(11/54)患者粗针活检为DCIS但常规病理显示有DCIS-IC。

2.2 DCIS与DCIS-IC患者的临床病理资料单因素分析见表1

由表1可见,DCIS和DCIS-IC两组患者在影像学评估DCIS及DCIS-IC患者的肿块直径、钼靶显示、DCIS亚型、核分级、HR缺失方面比较,差异有统计学意义(χ^2 分别=5.48、12.80、15.10、56.80、48.70, P 均<0.05)。而两组患者在年龄、体检触及包块、乳头溢

表1 DCIS与DCIS-IC患者的临床病理资料单因素分析

特征	DCIS (n=59)	DCIS-IC (n=47)	χ^2	P
年龄 / 例(%)				
<50岁	8(47.06)	9(52.94)	0.61	>0.05
≥50岁	51(57.30)	38(42.70)		
肿块直径 / 例(%)				
<15 mm	19(76.00)	6(23.00)	5.48	<0.05
≥15 mm	40(49.38)	41(50.62)		
体检触及包块 / 例(%)				
有	30(55.56)	24(44.44)	0.00	>0.05
无	29(55.77)	23(44.23)		
乳头溢血 / 例(%)				
有	10(55.56)	8(44.44)	0.00	>0.05
无	49(55.68)	39(44.32)		
钼靶 / 例(%)				
成簇钙化	36(45.57)	43(54.43)	12.80	<0.05
局部腺体纠集,明显毛刺或病灶扭曲	21(47.73)	23(52.27)		
DCIS亚型 / 例(%)				
非粉刺型	19(36.54)	33(63.46)	15.10	<0.05
粉刺型	40(74.07)	14(25.93)		
伴坏死 / 例(%)				
有	42(60.87)	27(39.13)	2.17	>0.05
无	17(45.95)	20(54.05)		
核分级 / 例(%)				
低 / 中级别	54(85.71)	9(14.29)	56.80	<0.05
高级别	5(11.63)	38(88.38)		
HR / 例(%)				
+	49(87.50)	7(12.50)	48.70	<0.05
-	10(20.00)	40(80.00)		
Her-2 / 例(%)				
+	13(61.90)	8(38.10)	0.41	>0.05
-	46(54.12)	39(45.88)		
Ki-67 / 例(%)				
≥14%	9(75.00)	3(25.00)	2.05	>0.05
<14%	50(53.19)	44(46.81)		
乳腺手术 / 例(%)				
保乳手术	30(50.85)	24(51.06)	0.00	>0.05
全乳切除术	29(49.15)	23(48.94)		
腋窝术式 / 例(%)				
ALND	5(23.81)	21(48.84)	3.66	>0.05
SLNB	16(76.19)	22(51.16)		

血、病理显示伴坏死、Her-2、Ki-67、乳腺手术及腋窝术式方面比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.61、0.00、0.00、2.17、0.41、2.05、0.00、3.66, P 均>0.05)。

2.3 DCIS与DCIS-IC患者的临床病理资料多因素分析见表2

表2 DCIS与DCIS-IC患者的临床病理资料多因素分析

因素	b	OR	95%CI	P
肿块直径	1.18	3.25	1.18 ~ 8.96	<0.05
钼靶	1.93	0.15	0.05 ~ 0.46	<0.05
DCIS亚型	-1.60	0.20	0.08 ~ 0.46	<0.05
核分级	3.82	45.60	14.20 ~ 146.83	<0.05
HR	3.33	28.00	9.77 ~ 80.20	<0.05

由表2可见,DCIS升级为DCIS-IC的影响因素为:肿块最大径≥15 mm、钼靶显示簇状钙化、非粉刺型亚型、核分级为高级别、HR表达(P 均<0.05)。

3 讨论

目前认为DCIS是浸润性乳腺癌的前驱病变、乳腺癌的早期发现和早期诊断对于改善乳腺癌患者预后非常重要。本次研究旨在预测DCIS升级为DCIS-IC的高危因素,提高高危患者I期乳腺癌手术率,并且让低风险患者仅接受单纯DCIS治疗,建立更加密切的随访。

本次研究结果显示,乳腺肿块直径大于15 mm、钼靶成簇钙化、免疫组化显示非粉刺型亚型、核级别为高级、HR缺失的DCIS患者,术后病理显示浸润的可能性更高,其中核级别为高级别与DCIS升级为DCIS-IC的关联度最高。Lee等^[5]研究结果也显示5个高危因素(术前未行粗针活检、肿块大小、非粉刺型亚型、核级别、HR表达缺失)是DCIS-IC的预测指标。本次研究中有87.23%DCIS-IC患者在影像学评估肿块直径≥15 mm,91.49%患者钼靶显示成簇钙化,说明影像学检查特别是钼靶的阳性发现对DCIS-IC是很好的预测工具手段。对于可触及肿块,因有临床症状可以早期得到治疗,对于不可触及的肿块伴有成簇钙化的DCIS,如患者能定时体检,钼靶也能及早发现。

本次研究发现Her-2、Ki-67标记与DCIS升级为DCIS-IC没有相关性,这可能与本次研究样本量较少有关。临床上ER、PR和Her-2是判断乳腺癌预后的重要指标,但其在DCIS进展为DCIS-IC的具体机制仍不十分清楚,病理免疫组化标志在DCIS与DCIS-MI相关性研究的结果也有争议。有研究报道,

DCIS-MI 中Her-2、Ki-67增殖指数表达比例明显高于DCIS, DCIS-MI导管内癌成分粉刺型的比例和细胞核分级明显高于DCIS^[6-10]。另外一些国内外相关研究显示, 病理免疫组化标志来预测DCIS-IC是不确定的, 可能是因为DCIS的生物学特性的认识仍然较为贫乏, 其发展为浸润癌也是一个复杂的过程。

据既往报道, 乳腺动态增强MRI能够反映病变的生物学信息, 能提示导管内癌的浸润成分, 体现在相对DCIS, DCIS-IC的最小表观弥散系数显著低, 表观弥散系数差异值显著高^[7,8], 快速强化、流出型曲线的比例高^[9,10]。本次研究发现乳腺动态增强MRI作为首次诊断主诉少, 均为在超声和钼靶无异常提示下进行补充检查, 表现为非肿块样强化包括导管样强化, 段状强化, 可能与国内乳腺动态增强MRI的应用较少有关。

总之, 肿块大小、钼靶成簇钙化、非粉刺型亚型核级别为高级及HR缺失的DCIS患者需要高度重视, 与DCIS-IC的相关性较高。但是至今为止, 国内外还未建立确实可靠的模型来指导穿刺活检为DCIS的临床决策, 需进一步研究。

参考文献

- Punglia RS, Schnitt SJ, Weeks JC, et al. Treatment of ductal carcinoma in situ after excision: would a prophylactic paradigm be more appropriate[J]. Natl Cancer Inst, 2013, 105(20):1527-1533.
- [No authors listed]. Treatment of ductal carcinoma in situ: an uncertain harm-benefit balance[J]. Prescrire Int, 2013, 22(144):298-303.
- Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an analysis of 255 cases[J]. Ann Oncol, 2011, 17(3): 223-229.
- Houssami N, Ambrogetti D, Marinovich ML, et al. Accuracy of a preoperative model for predicting invasive breast cancer in women with ductal carcinoma-in-situ on vacuum-assisted core needle biopsy[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(5): 1364-1371.
- Lee SK, Yang JH, Wang SY, et al. Nomogram for predicting invasion in patients with a preoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ of the breast[J]. Br J Surg, 2013, 100(13): 1756-1763.
- Chang WC, Hsu HH, Yu JC, et al. Underestimation of invasive lesions in patients with ductal carcinoma in situ of the breast diagnosed by ultrasound-guided biopsy: a comparison between patients with and without HER2/neu over-expression[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(6):935-941.
- Mori N, Ota H, Mugikura S, et al. Detection of invasive components in cases of breast ductal carcinoma in situ on biopsy by using apparent diffusion coefficient MR parameters[J]. Eur Radiol, 2013, 23(10):2705-2712.
- Hirano M, Satake H, Ishigaki S, et al. Diffusion-weighted imaging of breast masses: comparison of diagnostic performance using various apparent diffusion coefficient parameters[J]. Am J Roentgenol, 2012, 198(3):717-722.
- 郝雯, 赵斌, 王翠艳, 等. 乳腺MRI在预测导管内癌早期浸润中的价值[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(4): 102-106.
- Rahbar H, Partridge SC, Demartini WB, et al. (2012) In vivo assessment of ductal carcinoma in situ grade: a model incorporating dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted breast MR imaging parameters[J]. Radiology, 2012, 263(2):374-382.

(收稿日期 2015-11-06)

(本文编辑 蔡华波)