

乳腺导管原位癌伴早期浸润 79 例临床分析

罗 扬, 王文娜, 徐兵河, 李 青, 张 频, 袁 芃, 王佳玉, 马 飞, 樊 英,
蔡锐刚, 陈闪闪, 李 俏
(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘 要: [目的] 探讨乳腺导管原位癌伴早期浸润(DCIS-Ei)的临床特征和预后。[方法] 回顾性收集 1999 年 1 月至 2005 年 12 月收治的 79 例不伴腋窝淋巴结转移的乳腺 DCIS-Ei 患者的临床资料, 应用单因素分析影响预后的因素。[结果] 中位随访时间为 10.3 年, 3 例患者出现乳腺癌相关复发(BCRR), 包括 1 例区域淋巴结转移, 1 例同时出现区域淋巴结和远处转移, 1 例对侧原发性乳腺癌。10 年累积 BCRR 率为 5.3%。单因素预后分析结果显示, 病灶>5.0cm ($P=0.004$)和原位癌成分内分泌受体(HR)阴性($P=0.011$)是显著增加 BCRR 的因素。[结论] 乳腺 DCIS-Ei 的长期预后良好, 很少出现 BCRR, 病灶>5.0cm 和 HR 阴性者容易发生 BCRR。

关键词: 导管原位癌; 早期浸润; 预后; 治疗

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)02-0140-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.02.A013

Breast Ductal Carcinoma in Situ with Early Invasion: Clinical Analysis of 79 Cases

LUO Yang, WANG Wen-na, XU Bing-he, et al.

(National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To explore the clinical characteristics and prognosis of breast ductal carcinoma in situ with early invasion (DCIS-Ei). [Methods] In this retrospective study, the clinical data of 79 DCIS-Ei patients with axillary node-negative were collected between January 1999 and December 2005. Univariate analysis was used to examine the prognostic factors. [Results] Median follow-up was 10.3 years, 3 of the 79 patients had breast cancer-related recurrence(BCRR), with 1 case of regional nodal recurrence, 1 case of concurrent regional nodal/distant recurrences, and 1 case of contralateral primary breast cancer. The 10-year cumulative BCRR rate was 5.3%. In univariate analysis, lesion size>5.0cm ($P=0.004$) and hormonal receptor (HR) negative of the in situ component ($P=0.011$) were significantly associated with an increased risk of BCRR. [Conclusions] DCIS-Ei has a favorable prognosis with few BCRR after a long period of follow-up. Those patients with lesion size>5.0cm and HR negative are more likely to have BCRR.

Key words: ductal carcinoma in situ; early invasion; prognosis; treatment

1997 年《中华病理学杂志》编委会^[1]提出将乳腺癌分成非浸润性、早期浸润性及浸润性癌三类, 并定义早期浸润为癌的浸润成分<10%。张继增^[2]进一步指出导管癌的早期浸润是指癌突破管壁癌实质在导管周围呈芽状浸润尚未离开管壁。2003 年 WHO 乳腺肿瘤组织学分类提出乳腺微浸润癌^[3], 其含义类似于我国 1997 分类中的早期浸润性癌, 但对其诊断

标准仍有争论。

随着人们对乳腺癌的认识水平和诊断技术的提高, 乳腺导管原位癌伴早期浸润(ductal carcinoma in situ with early invasion, DCIS-Ei) 的检出率逐渐增高, 但仍只占全国新诊断乳腺癌患者的 1%^[4], 其临床特征以及治疗方法, 尚未得到充分研究, 尤其是缺乏长期随访的结果。现回顾性总结我院 1999~2005 年间收治的 DCIS-Ei 患者的临床病理资料, 探讨其临床特征和预后。

收稿日期: 2016-07-03; 修回日期: 2016-09-17

通讯作者: 徐兵河, E-mail: bhxu@hotmail.com

1 资料与方法

1.1 研究对象

中国医学科学院肿瘤医院自 1999 年 1 月至 2005 年 12 月经手术病理确诊为早期浸润乳腺癌患者 94 例,排除 3 例存在腋窝淋巴结转移者,6 例手术时年龄 ≥ 70 岁者,5 例病理为导管内乳头状瘤癌变伴早期浸润和 1 例小叶原位癌伴早期浸润者,共收集 79 例不伴有腋窝淋巴结转移、年龄 <70 岁的 DCIS-Ei 患者的临床及病理资料。早期浸润定义参照 1997 年《中华病理学杂志》编委会的标准。

1.2 临床病理资料

收集患者的临床资料包括主诉、术前的超声和钼靶表现、手术方式、病灶大小、是否存在多灶早期浸润及脉管瘤栓、原位癌成分的内分泌受体(hormonal receptor,HR)情况、辅助治疗方法等(Table 1)。

1.3 治疗

所有患者均经手术治疗,66 例(83.5%)接受改良根治术,13 例(16.5%)行保乳手术联合前哨淋巴

结活检或腋窝淋巴结解剖;所有接受保乳手术的患者及病灶 $>5.0\text{cm}$ 者均行辅助放疗。63 例(79.7%)患者接受术后辅助化疗 4~6 个周期。54 例原位癌成分 HR 阳性者接受辅助内分泌治疗 5 年,内分泌药物包括他莫昔芬或芳香化酶抑制剂。

1.4 随访及统计学处理

患者随访截止至 2015 年 12 月,了解患者的生存状况及肿瘤情况。乳腺癌相关复发(breast cancer-related recurrence,BCRR)定义为乳腺癌复发转移或对侧原发乳腺癌。发生其他原发肿瘤或非乳腺癌相关死亡按删失计算。

采用 SPSS12.0 统计分析软件。采用 Kaplan-Meier 法进行 BCRR 分析,生存曲线比较采用 Log-Rank 检验,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

79 例患者均为女性,年龄 30~69 岁(中位年龄 48 岁),初诊时 64 例(81.0%)主诉扪及乳腺结节(其中 4 例同时伴有乳头溢液);7 例(8.9%)单纯乳头溢液;2 例(2.5%)乳头糜烂溃疡;6 例(7.6%)无不适。60 例患者术前在我院接受了超声检查,51 例超声诊断恶性或可疑恶性;47 例患者术前我院接受了钼靶检查,43 例诊断恶性或可疑恶性。

2.2 患者的肿瘤特征及生存状况

中位随访时间为 10.3 年。共 3 例患者出现 BCRR,其中 2 例复发转移(1 例为锁骨上淋巴结转移,1 例同时发现锁骨上、纵隔淋巴结转移和胸骨转移),转移患者均有锁骨上淋巴结穿刺细胞学证实;1 例对侧原发乳腺癌。10 年累积 BCRR 率为 5.3%。另有 3 例非乳腺第二原发肿瘤,包括 2 例卵巢癌,1 例肺癌。全组无乳腺癌相关死亡,1 例患者死于肺癌。

2.3 病理特征与复发转移的关系

①病灶大小:全组患者手术时病理显示乳腺癌病灶大小为 0.4~6.5cm(中位 2.2cm),乳腺癌病灶 $>5.0\text{cm}$ 者 BCRR 显著增高($P=0.004$)(Figure 1)。②多灶:早期浸润灶呈多灶分布对 BCRR 的影响无统计学意义($P>0.05$)。③只有 2 例患者病理报告存在脉管瘤栓,均未出现 BCRR,因病例数过少未进行统计学

Table 1 The clinicopathological characteristics of patients with DCIS-Ei(n=79)

Indexes	N	%
Age(years)		
<40	17	21.5
40~	37	46.8
50~	14	17.7
≥ 60	11	13.9
Menopausal status		
Premenopausal	56	70.9
Post-menopausal	23	29.1
Lesion diameter(cm)		
≤ 2.0	41	51.9
2.0~5.0	35	44.3
>5.0	3	3.8
Multiple foci of early invasion	13	16.5
Lymphovascular invasion	2	2.5
HR status		
Positive	54	68.4
Negative	25	31.6
HER2 status*		
Positive	17	21.5
Negative	45	57.0
Unclassified	17	21.5

Note:*.HER2 status:IHC score of 3+ and/or a positive FISH for HER2 amplification were considered evidence of HER2 positivity, IHC score of - and 1+ were regarded as negative, 2+ was regarded as unclassified.

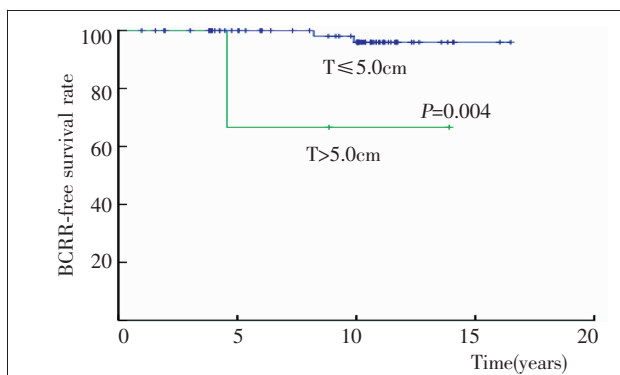


Figure 1 The effect of the lesion size on BCRR

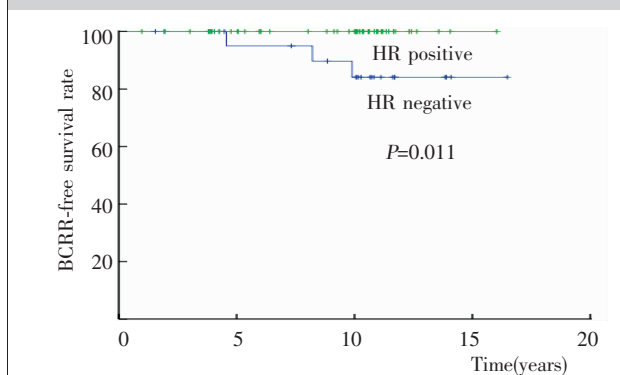


Figure 2 The effect of HR status on BCRR

Table 2 The risk factors for BCRR

Indexes	N	5-year BCRR-free rate (%)	10-year BCRR-free rate (%)	χ^2	P
Menopausal status					
Premenopausal	56	100.0	95.7	0.139	0.709
Post-menopausal	23	100.0	91.7		
Lesion diameter(cm)					
≤5.0	76	100.0	96.1	8.189	0.004
>5.0	3	66.7	66.7		
Multiple foci of early invasion					
Yes	13	91.7	91.7	0.516	0.473
No	66	100.0	95.4		
HR status					
Positive	54	100.0	100.0	6.410	0.011
Negative	25	95.0	84.1		
HER2 status					
Positive	17	92.9	92.9	0.666	0.717
Negative	45	100.0	96.4		
Unclassified	17	100.0	92.3		
Surgery					
Mastectomy	66	98.2	96.0	0.445	0.505
BCS*+RT	13	100.0	100.0		
Ajuvant CT					
Yes	63	98.1	93.2	0.848	0.357
No	16	100.0	100.0		

Note: *, BCS; breast conserving surgery.

分析。④原位癌成分 HR:原位癌成分 HR 阴性者的 BCRR 显著高于 HR 阳性者,差异有统计学意义($P=0.011$)(Figure 2)。⑤原位癌成分人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2):原位癌成分 HER2 状态对 BCRR 的影响未达到统计学意义($P>0.05$)(Table 2)。

2.4 治疗手段与复发转移的关系

手术方式和辅助化疗对 BCRR 的影响差异未达到统计学意义($P>0.05$)。但是接受辅助化疗和未化疗两组患者之间不平衡,接受辅助化疗的患者中病灶>2cm 者显著多于未接受辅助化疗者($P=0.038$)(Table 3)。

3 讨论

乳腺 DCIS-Ei 的发病率低,预后好,所以既往对其预后相关因素,尤其是治疗的关注很少,而任何治疗的过量或不及都需要用长期的临床随访结果来验证,尤其是预后良好的乳腺癌患者可能出现远期复发,所以 10 年以上的随访对于描述这类预后较好疾病的全貌至关重要。就目前为止,本文是唯一 DCIS-Ei

随访中位时间长于 10 年的病例分析。虽然我院 2008 年起已和国际接轨,不再报告早期浸润,而是按照微浸润的统一标准报告,但是总结分析获得中位 10 年以上随访的 DCIS-Ei 病例仍具有重要的临床应用价值。本研究在选择病例时排除了手术时年龄 ≥ 70 岁的患者,主要因为本组病例的中位随访时间 10 年, ≥ 70 岁患者的生存受其他因素影响过大;同时也排除了病理为小叶原位癌早期浸润和导管内乳头状瘤癌变伴早期浸润的患者和伴有腋窝淋巴结转移者,因为小叶原位癌早期浸润和导管内乳头状瘤癌变伴早期浸润均是具有独特临床特征的疾病,而已发生淋巴结转移患者的预后等同淋巴结转移的浸润癌。

乳腺癌钼靶筛查的开展使得早期乳腺癌的比例增加,导管原位癌占新诊断乳腺癌病例的 20%左右,而其中 5%~10%的导管原位癌存在微浸润^[5]。刘鹏等^[6]分析

Table 3 The effect of BCRR risk factor on the selection of ajuvant CT

Indexes	Ajuvant Chemotherapy	No adjuvant Chemotherapy	χ^2	P
HR				
Positive	40	14	3.400	0.065
Negative	23	2		
Lesion diameter(cm)				
≤2.0	29	12	4.289	0.038
>2.0	34	4		

了 DCIS-Ei 典型的钼靶和超声表现,钼靶特征性表现为成簇的、>15 枚/cm² 的钙化,或有高密度毛刺状结节影,超声检查表现为形态不规则、边界欠清、回声不均匀、伴有微小钙化或后壁衰减的实性占位。本文中 92.4% 的患者可以扪及乳腺结节和/或主诉乳头溢液或乳头糜烂溃疡,85.0% 和 91.5% 的患者在超声和钼靶检查中有特征性的恶性表现,提示大多数的 DCIS-Ei 患者可以通过自我查体和钼靶超声检查发现。通常认为钼靶摄片在乳腺癌的非创伤性检查中的诊断价值最大。近年来随着乳腺磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)的发展,尤其是 MRI 动态增强扫描技术、功能与代谢成像等新进展,使得 MRI 诊断乳腺癌的灵敏度和特异性大为提高。Schouten 等^[7]报道 MRI 诊断乳腺导管原位癌微浸润的特异性高达 83%(10/12)。

因为缺少大规模的前瞻性临床试验,DCIS-Ei 在局部与全身治疗方式上存有争议。对于局部处理目前比较公认的方式为乳房保留术联合全乳放疗以及应用前哨淋巴结活检代替腋窝淋巴结解剖,如果患者因各种原因不能接受放疗,则可以选择乳房全切术。Lyons 等^[8]报道了 112 例导管原位癌微浸润患者,2.7% 存在腋窝淋巴结宏转移,另有 10% 存在腋窝淋巴结微转移,因此对于导管原位癌微浸润患者,进行前哨淋巴结活检用以评价腋窝淋巴结状态仍是必要的,虽然小型单中心回顾性研究显示微浸润的范围是腋窝淋巴结转移的预测因素^[9],但是否能据此选择性对低危患者免除前哨淋巴结活检的研究仍在进行中。

基于 NSABP B-24 试验^[10]的结果,NCCN 指南在 2004 年首次提议导管原位癌术后应推荐患者接受他莫昔芬辅助内分泌治疗,因其可以减少导管原位癌浸润性复发的危险且能降低术后对侧乳腺浸润

性癌的发生。NSABP B-35^[11]和 IBIS- II^[12]两项研究进一步证实了在绝经后导管原位癌患者术后辅助内分泌的治疗中,阿那曲唑和他莫昔芬有同样的疗效,而两者的不良反应表现不同,在临床中,可以根据药物的不良反应谱和患者的身体条件来选择。因此推论针对 HR 阳性的 DCIS-Ei 患者,选择他莫昔芬或芳香化酶抑制剂均是合理的。本组中原位癌成分 HR 阳性的患者均接受了内分泌治疗。DCIS-Ei 是否需要辅助化疗尚缺乏循证医学证据。Lyons 等^[8]的回顾性分析结果显示单纯内分泌治疗、单纯化疗和内分泌治疗联合化疗 3 组间的复发率差异无统计学意义。本组中是否接受辅助化疗对 DCIS-Ei 患者 BCRR 的影响无统计学差异,但是辅助化疗组中,肿块>2.0cm(P=0.038)患者显著多于未化疗组。是否辅助化疗能给高危的 DCIS-Ei 患者带来益处,只有大型的多中心随机对照研究才能给予明确的答案。

Parikh 等^[13]对 72 例导管原位癌微浸润患者行乳房保留术后进行长达 7.2 年的随访,得出导管原位癌微浸润患者的 10 年无复发生存率为 90.7%,10 年生存率为 95.7%。本文结果与其相仿,单因素分析结果显示,肿块>5.0cm 和 HR 阴性的患者易出现 BCRR。

不伴腋窝淋巴结转移的 DCIS-Ei 患者的预后好,应根据患者的具体情况尽可能给予患者保乳手术和前哨淋巴结活检联合放疗,原位癌成分 HR 阴性患者应给予内分泌治疗,低危患者不应给予辅助化疗,而对于高危患者,是否给予辅助化疗仍不明确,有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] Liu TH,Liao SL,Kan X,et al. Histologic classification of breast hyperplasia and breast cancer (recommendation)[J]. Chinese Journal of Pathology,1997,26(6):325-326.[刘彤华,廖松林,阚秀,等. 乳腺增生症及乳腺癌的组织学分类(推荐方案)[J].中华病理学杂志,1997,26(6):325-326.]
- [2] Zhang JZ. Further discussion of WHO classification of breast tumor histology [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology,1999,15(2):167-168.[张继增.乳腺癌组织学分类的再探讨 [J]. 临床与实验病理学杂志,1999,15(2):167-168.]
- [3] Kan X. The interpretation of new WHO(2003) classification of breast tumor histology[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology,2004,11(3):135-137.[阚秀.读 WHO(2003)乳

- 腺肿瘤组织学新分类[J]. 诊断病理学杂志, 2004, 11(3): 135-137.]
- [4] Wang L, Zhang W, Lyu S, et al. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast[J]. Tumour Biol, 2015, 36(4): 2241-2248.
 - [5] Sue GR, Lannin DR, Killelea B, et al. Predictors of microinvasion and its prognostic role in ductal carcinoma in situ[J]. Am J Surg, 2013, 206(4): 478-481.
 - [6] Liu P, Yang DQ, Qiao XM, et al. Control study of mammography and ultrasonography for diagnosis of breast cancer in situ with early infiltration [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2007, 34(1): 48-51. [刘鹏, 杨德启, 乔新民, 等. 乳腺钼靶与超声诊断乳腺原位癌伴早期浸润的对照研究[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(1): 48-51.]
 - [7] Schouten van der velden AP, Boetes C, Bult P, et al. The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma [J]. Am J Surg, 2006, 192(2): 172-178.
 - [8] Lyons JM 3rd, Stempel M, Van Zee KJ, et al. Axillary node staging for microinvasive breast cancer; is it justified? [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(11): 3416-3421.
 - [9] Kapoor NS, Shamonki J, Sim MS, et al. Impact of multifocality and lymph node metastasis on the prognosis and management of microinvasive breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(8): 2576-2581.
 - [10] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial[J]. Lancet, 1999, 353(9169): 1993-2000.
 - [11] Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial[J]. Lancet, 2016, 387(10021): 849-856.
 - [12] Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10021): 866-873.
 - [13] Parikh RR, Haffty BG, Lannin D, et al. Ductal carcinoma in situ with microinvasion: prognosis implications, long-term outcomes, and role of axillary evaluation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1): 7-13.

《中国肿瘤》稿约

《中国肿瘤》杂志创办于1986年。1992年经国家科委批准公开发刊。创刊号上, 卫生部陈敏章部长亲笔题词: “交流肿瘤防治经验, 推广肿瘤科技成果, 促进肿瘤防治事业的发展”。陈部长的题词高度概括了《中国肿瘤》的宗旨与任务。《中国肿瘤》杂志主要栏目有: 专题报道、癌情监测、医院管理、防治工作、研究进展、论著等, 以研究肿瘤控制为特点。有关撰稿要求如下:

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论据充足, 结论明确。文字通顺、准确和简练、重点突出, 层次清楚。
2. 文稿作者顺序请自行排列, 并注明前3位作者以及通讯作者的单位名称、邮政编码以及详细的联系方式、邮箱等。
3. 需附中英文摘要和关键词, 结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四部分。英文摘要务必与中文摘要一一对应。英文摘要前需加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在地名及邮政编码。作者列出前3位后加“et al”。关键词3~8个。

3. 凡文字能表达清楚的内容不必另列图表。图表设计应正确、合理, 数字用阿拉伯数字。务请稿件中图表的所有内容均中英文各一份。

4. 所列参考文献为作者亲自阅读的已发表的近5年内主要文献, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在文内引用处右上角以[]号注明序号; 并且文献需采用中英文对照。具体格式如下:

期刊: [序号] 作者(3位以下全部写出, 姓名中间加逗号; 3位以上时只写前3位于后加“等”)。文题[J]. 刊名, 年, 卷(期): 起页-止页。

书籍: [序号] 作者. 书名[M]. 卷(册)次. 版本. 出版地: 出版者, 年. 起页-止页。

例如: Chen WQ, Zhang SW, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010 [J]. China Cancer, 2014, 23(1): 1-10. [陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.]

5. 《中国肿瘤》已启用稿件远程处理系统, 只接受网上投稿, 不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《中国肿瘤》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

6. 网上投稿成功后, 请将单位介绍信、基金项目批文复印件邮寄至编辑部。本刊对所有来稿一律不收审稿费。

7. 编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。自作者接到收稿回执后6个月内未接到退稿通知, 作者欲改投它刊, 请函告编辑部。

8. 来稿一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志2册。