

· 综 述 ·

乳腺浸润性小叶癌的研究进展*

李崖青 郭晓静 刘芳芳 傅西林 综述 付 丽 审校

摘要 乳腺浸润性小叶癌是一种较常见的乳腺癌类型,通常表现出显著的形态学、分子特征、以及独特的临床行为,其发生率也在逐年递增,近年来对小叶癌变异型的认识亦逐步加深。同时基于对乳腺癌基因特征的研究,发现除了E-cadherin基因外,其他基因也表现出差异性表达。本文综述了乳腺浸润性小叶癌的临床病理学特征以及分子病理学等方面的最新研究进展。

关键词 乳腺癌 浸润性小叶癌 临床病理学 分子病理学

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.03.013

Progress in the Invasive Lobular Carcinoma of the Breast

Yaqing LI, Xiaojing GUO, Fangfang LIU, Xilin FU, Li FU

Correspondence to: Li FU, E-mail: fulijyb@hotmail.com

Laboratory of Mammary Onco-pathology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

This work was supported by The Major Project of the National 863 Plan (No. 2006AA02A249), the National Natural Science Foundation of China (No. 30930038), and The Ministry of Education Yangtze River Scholar Program for Innovative Research Team of Breast Cancer (No. IRT0743)

Abstract Invasive or infiltrative lobular carcinoma (ILC) of the breast is a common type of breast cancer with distinctive morphology, molecular features, and peculiar clinical manifestations. The morbidity of the disease progressively increases annually. Over the past years, the variants of ILC gradually gained recognition. Moreover, based on the studies on the features of the breast cancer gene, differential expression of other genes were found in addition to the E-cadherin gene. The progress in the studies on the clinicopathologic features and molecular pathology of ILC of the breast was reviewed in this article.

Keywords Breast cancer; Invasive lobular carcinoma; Clinical pathology; Molecular pathology

对乳腺浸润性小叶癌(invasive/infiltrative lobular carcinoma, ILC)的认识始于1946年,由Foote等^[1]首次提出,是在1941年认识小叶原位癌之后进一步研究发现的。至1976年,Wheeler等^[2]对ILC经典型的定义及诊断标准作出了较完整的阐述,此后,ILC各种变异型的特征也逐渐被描述和研究。2003年WHO乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学^[3]将ILC分为经典型(classical pattern)和变异型(variant pattern)。

ILC的分子特征:在蛋白水平上通常表现为缺乏细胞间的黏附分子E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,E-cadherin的表达缺失有助于了解癌细胞间的黏附性缺乏现象和浸润形式等特征。在基因水平上,ILC有高频的1q扩增,16q缺失(90%)及位于16q22.1位置上的E-钙黏蛋白基因的缺失等^[4-5]。

本文就ILC的流行病学、临床、病理形态学、组织学分级、分子分型、分子特征及预后和对治疗的反应等情况进行综述。

1 ILC的流行病学及临床特征

据报道ILC的高发年龄为51~61岁,中位年龄较非特殊型浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, not otherwise specified, IDC-NOS)患者高1~3岁。在浸润性乳腺癌中,ILC占5%~15%^[6-7],在绝经后妇女中的发病率升高,这可能与长期联合使用激素替代治疗有关。Li等^[8]对190 458例浸润性乳腺癌的数据进行整理统计后,证实了混合有导管成分的ILC,即浸润性导管-小叶癌(invasive mixed ductal-lobular carcinoma, IDLC)发生率在浸润性乳腺癌中占4%~5%。另外,与浸润性乳腺癌的其他类型相比,ILC具有多灶性(跳跃性)病灶、双侧发生及多中心发生的

作者单位:天津医科大学附属肿瘤医院乳腺病理研究室,乳腺癌防治教育部重点实验室(天津市300060)

*本文课题受国家高技术研究发展计划(编号:2006AA02A249)、国家自然科学基金(编号:30930038)和教育部长江学者乳腺癌创新团队发展计划(编号:IRT0743)资助

通信作者:付丽 fulijyb@hotmail.com

特点。在对浸润性乳腺癌的双侧发病和多中心病灶的研究中发现,ILC的双侧发生率接近IDC-NOS的2倍^[9]。且有报道,经典型ILC患者双侧发病率比变异型高^[10]。

通常ILC的大小很难通过X线、临床或大体病理学检查得到精确测量。大多数患者在临床就诊时表现为乳腺存在可触及的边界欠清的肿块;由于ILC生长方式可以不破坏正常的组织结构及较少引起继发性纤维化改变,某些患者可能表现为边界不清的局限性腺体增厚,在X线检查中表现为局部结构扭曲、排列紊乱,超声检查主要呈结构紊乱区^[11]。

2 ILC的病理学特征

2.1 细针吸取细胞学特点

细针吸取细胞学检查(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)发现,ILC癌细胞数量较少,体积较小,大小形态均一,排列散在或成巢,细胞离散程度较高,但异型常不明显,条索内细胞间轻度融合,界限不清,条索两侧细胞排列光滑整齐,可呈列兵样排列。诊断结果的准确性与ILC的类型密切相关,经典型ILC更易产生假阴性和怀疑性的诊断结果,而对大多数变异型ILC诊断的准确率则较高。

2.2 粗针穿刺组织学特点

与FNAB相比,粗针穿刺活检(needle core biopsy, NCB)更适合用于非肿块型ILC的诊断。光镜下可观察到ILC数种生长方式,癌细胞可呈单排或细长条索状结构,可围绕导管或小叶呈同心圆样靶环状排列,亦可表现为散在、不规则灶状生长方式,且偶可伴有显著的淋巴细胞反应^[12]。低倍镜下,这种小细胞易与纤维化或脂肪内的淋巴细胞或浆细胞相混淆。ILC常同时伴有小叶原位癌(lobular carcinoma in situ, LCIS)成分,细胞角蛋白(CK)免疫组织化学染色有助于发现LCIS周围隐匿性浸润成分的存在。

2.3 病理组织学特点

ILC的典型病例大体为不规则肿块,界限常不明显,病变区域质地硬,切面呈纤维性外观;部分病例肿物不明显,有沙砾感;部分病例大体无明显改变,易与良性病变混淆。

ILC包括经典型和变异型,已经从组织学和细胞学角度进行了阐述^[13],后者常见腺泡型(alveolar variant)、实性型(solid variant)、多形型(pleomorphic variant, PLC)、管状小叶型(tubule-lobular carcinoma, TLC)和混合型,其中混合型定义为经典型与一种或几种变异型共存,占浸润性乳腺癌的3%~5%^[8]。按照上述分型,经典型和混合型小叶癌共约占ILC的75%^[14],是其重要的组成部分。

2.3.1 经典型 大量小而一致的癌细胞,缺乏黏附

性,在纤维间质中单个散在弥漫浸润或呈单行线状排列,肿瘤背景结构紊乱,宿主反应较轻。因多数经典型ILC与小叶不典型增生(atypical lobular hyperplasia, ALH)及LCIS相关,故常表现出相似的细胞学特征^[15]。细胞核呈圆形或卵圆形,染色质较细、分布均匀,无显著核仁,核分裂象少见。细胞质少,嗜酸性或淡染,可见细胞质内空腔,用黏液卡红和奥辛蓝染色可显示出这些空腔内的黏液。此外,变异型ILC的浸润方式和某些细胞形态也可能具有上述相似的特点^[16]。

2.3.2 腺泡型 由20个以上癌细胞聚集成小巢状或腺泡状,并由薄层纤维间质分隔开。

2.3.3 实性型 癌细胞呈弥漫片状或实性巢状排列,细胞小到中等大小,形态多样,分布松散,核分裂象多见。

2.3.4 多形型 癌细胞常较大,核深染,嗜酸性细胞质丰富,表现出明显的异性和多形性,并可有浆细胞样、组织细胞样及印戒样的分子特征。

2.3.5 管状小叶型 这种低级别的小叶癌亚型同时具有经典型小叶癌和小管癌(tubular carcinoma)的组织学和分子特征。表现为小细胞单行线状排列和单层上皮小管状结构的形态混合存在。

3 ILC的组织学分级

尽管组织学分级对患者预后的评估已被病理工作者应用到对IDC-NOS的常规病理学诊断中,但对ILC是否需要组织学分级仍存争议。产生分歧的主要原因如下:1)ILC(除TLC)缺少腺管状结构,细胞相对一致,核分裂象少见,而这三项恰好为评价组织学分级的重要依据;2)由于缺乏对ILC分级的评定标准或应用了不同的分级系统,使观点不能统一;3)部分研究表明ILC的组织学分级I、II级与预后无明显相关^[17]。但最近应用Nottingham组织学分级系统对大样本ILC进行组织学分级与临床病理学特征、生物标记表型和患者的预后等方面评价分析后表明,组织学分级可作为判断ILC总生存率和无病生存率的预后的独立指标^[14]。

4 ILC的分子病理学

4.1 ILC的免疫表型和分子分型

通过免疫组织化学检测(immunohistochemistry, IHC)发现,80%~95%的ILC表现为ER阳性,其中腺泡型的表达率最高,多形型(约10%)表达率最低;PgR的阳性表达率为65%~82%之间^[7,9]。AR的阳性表达率约占87%^[18]。HER-2/neu基因的过表达或扩增较少见,但在高达80%的PLC中却存在HER-2/neu基因的过表达。并且,ILC中p53、EGFR常为阴性表达,但可有Ki-67表达且低于IDC-NOS。

近年来基于对乳腺癌的免疫表型和基因特征的研究,一些学者提出采用分子诊断技术对乳腺癌进行分子分型。常用的分子分型包括:管腔A型、管腔B型、HER-2过表达型、基底细胞样型和正常乳腺型。研究发现,ILC大多数表现为管腔A型,但也存在其他分子亚型^[19]。

4.2 ILC的分子标记物及分子机制

在ILC中最重要的相关基因改变是16号染色体长臂缺失,而E-cadherin基因(CHD1)恰好定位于16q22.1^[4-5],因此,区别低级别的ILC和IDC-NOS最重要和最显著的分子特征即为CHD1基因缺失和E-cadherin蛋白表达缺失所引起的E-cadherin的功能异常。

某些对比性研究发现,低级别的ILC与IDC-NOS具有相似的分子图谱,可以形成一个疾病家族(如低分级乳腺肿瘤家族),这些疾病具有相似的临床表现和免疫表型,但是其在转移方式和化疗反应等方面均有不同。Dabbs等^[20]证实两者的主要差异是E-cadherin的表达差异和其他少量相关Cadherin/catenin复合体下游目的基因的不同。E-cadherin膜复合体包括E-cadherin、 α -catenin、 β -catenin、 γ -catenin、P120-catenin。大多数ILC表现出 α 、 β 、 γ -catenin的表达缺失和P120-catenin的细胞质定位。因此,有学者认为联合检测E-cadherin和P120-catenin有助于识别ILC,对鉴别ILC和IDC-NOS更具有研究价值和临床意义^[21]。

检测E-cadherin发现几乎在所有的低级别ILC中均为阴性表达,而在相应的IDC-NOS中则为阳性。然而,在高级别的IDC-NOS中,也可有E-cadherin膜表达下调,这可能与E-cadherin的功能相关。通常E-cadherin的下调涉及到其他相关的细胞黏附分子,细胞与细胞间的信号传导,肌动蛋白信号骨架信号传导等相关的基因;同时也可能涉及到上皮-间质转化,TGF- β 和Wnt信号通路等的不同^[22]。总之,在ILC中E-cadherin功能的丢失被认为与显著的形态学特征、浸润部位和转移行为方式有关。

对ILC基因方面的进一步研究表明,16q的丢失和1q及16p的获得广泛存在于ILC中,Stange等^[23]将上述区域进一步缩窄,发现后两者具体表达在1q24.1~q25.1、1q25.3~q31.3和16p11.2,其中定位在1q上的FMO2和PTGS2基因和16p上的FUS和ITGAX基因存在过表达现象。此外,有研究者也检测到其他基因的改变,但发生率较低,包括8q的获得,8p23~p21、11q14.1~q25、13q、xq的丢失,1q32、8p12~p11.2、11q13的扩增和FEGR1(8p12)的失活

及Cyclin D1(11q13.3)过表达。

另外,在研究ILC的亚型时发现,PLC与经典型小叶癌转录水平上的差异只占到<10%,二者基因异常部分相似,具有共同的分子基因途径^[20,23]。但由于PLC具有更特殊的形态学及细胞学特征,常易与IDC-NOS混淆。在PLC中,基因ADAM9和S100A8表达上调,而这两个基因主要涉及调节细胞的黏附、侵袭和转移,这就比较容易解释为何PLC较ILC其他亚型而言更具激进性临床行为。另有文献报道,c-myc的扩增也与PLC的激进性临床行为有关^[24]。

5 ILC的临床预后特征及对治疗的应答

ILC的预后是否有别于IDC-NOS仍然存在争议。某些学者认为ILC预后较差,但有些认为较好,还有一些认为无明显差异。基于ILC的临床病理学特征,如较低的组织学分级,低增殖活性,ER阳性和HER-2阴性等,可能在随访早期的数据中显示出ILC预后优于IDC-NOS或与之相似;但考虑到ILC本身特性,在长期的随访中却发现其更容易发生复发转移,预后较差^[6-7]。

有研究报道ILC具有较高的多发性转移率(包括远处转移),在临床上最早发生转移的乳腺癌中,ILC占较高的比例^[25]。大量的研究表明,ILC的转移部位和IDC-NOS不同,ILC更易侵犯骨、胃肠道、子宫、脑膜、卵巢和浆膜;而IDC-NOS多转移至肺、胸膜及中枢神经系统^[9]。但是目前对ILC的治疗与IDC-NOS相似,治疗原则多建立在肿瘤的分期和其他预后预测指标的检测结果上。

文献报道,ILC对于化疗应答并不敏感,且ILC多无HER-2过表达,提示临床不宜使用HER-2靶向治疗^[9];而ILC激素受体常阳性表达,所以激素辅助治疗(HT)效果较好,有助于提高总生存率^[7]。也有文献报道,HT对于那些最初使用化疗反应不良的老年患者具有较好的治疗作用^[26],因此对于HT在ILC治疗中的角色应该受到进一步的重视。另外,由于ILC较高的双侧发生率,提示我们使用HT治疗ILC可能有助于预防对侧乳腺癌的发生。

此外,近年来单独分析ILC的亚型,认为经典型预后优于变异型,变异型中腺泡型与TLC属于低度恶性肿瘤,而PLC的临床行为较激进、预后较差,其他亚型预后无明显差异。

6 展望

综上,ILC在流行病学、临床、病理形态学、组织学分级、分子分型、分子特征及预后和对治疗的反应等方面均显示出独特的特征。ILC的长期预后结果仍需进一步的观察和随访。随着近年来对ILC的组

织学分级的应用,结合 ILC 各种亚型的特殊形态学、分子分型和预后特征,提示我们重视对 ILC 的诊断和治疗

参考文献

- 1 Foote FW Jr, Stewart FW. A histologic classification of carcinoma of the breast[J]. *Surgery*, 1946, 19: 74–99.
- 2 Wheeler JE, Enterline HT. Lobular carcinoma of the breast in situ and infiltrating[J]. *Pathol Annu*, 1976, 11: 161–188.
- 3 程虹,主译.2003年WHO乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学[M].北京:人民卫生出版社,2006:19–21.
- 4 Roylance R, Gorman P, Papior T, et al. A comprehensive study of chromosome 16q in invasive ductal and lobular breast carcinoma using array CGH[J]. *Oncogene*, 2006, 25(49): 6544–6553.
- 5 Rakha EA, Green AR, Powe DG, et al. Chromosome 16 tumor-suppressor genes in breast cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45(6): 527–535.
- 6 Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(9): 1046–1052.
- 7 Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(1): 73–83.
- 8 Li CI, Anderson BO, Daling JR, et al. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma[J]. *JAMA*, 2003, 289(11): 1421–1424.
- 9 Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: Tumor characteristics and clinical outcome[J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(3): R149–R156.
- 10 Hwang S, Ioffe O, Lee I, et al. Cytologic diagnosis of invasive lobular carcinoma: factors associated with negative and equivocal diagnoses[J]. *Diagn Cytopathol*, 2004, 31(2): 87–93.
- 11 赖兴建,朱庆莉,姜玉新,等.乳腺单纯性浸润性小叶癌的临床、X线、超声特征[J].*中国医学影像技术*,2010,26(4):686–689.
- 12 薛卫成,柳剑英,译.乳腺病理学粗针活检诊断[M].北京:人民卫生出版社,2008:208–216.
- 13 付丽,傅西林,主编,刘彤华,主审.乳腺肿瘤病理学[M].北京:人民卫生出版社,2008,37–40.
- 14 Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, et al. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111(1): 121–127.
- 15 Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(3): 417–426.
- 16 丁华野,杨光之.浸润性小叶癌的新认识[J].*中华病理学杂志*,2009,38(6):363–365.
- 17 Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2010, 27(1): 49–61.
- 18 Riva C, Dainese E, Caprara G, et al. Immunohistochemical study of androgen receptors in breast carcinoma. Evidence of their frequent expression in lobular carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2005, 447(4): 695–700.
- 19 Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types[J]. *J Pathol*, 2008, 216(2): 141–150.
- 20 Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasm—The diagnostic utility of P120 catenin[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007, 31(3): 427–437.
- 21 李兰,毕晓峰,徐昕,等.E-钙黏附蛋白和p120-连环素蛋白在乳腺浸润性小叶癌和导管癌中的表达差异及意义[J].*中华肿瘤杂志*,2010,32(4):273–277.
- 22 Turashvili G, Bouchal J, Baumforth K, et al. Novel markers for differentiation of lobular and ductal invasive breast carcinomas by laser microdissection and microarray analysis[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7: 55.
- 23 Stange DE, Radlwimmer B, Schubert F, et al. High-resolution genomic profiling reveals association of chromosomal aberrations on 1q and 16p with histologic and genetic subgroups of invasive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 345–252.
- 24 Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C, et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity[J]. *J Pathol*, 2005, 207(1): 1–13.
- 25 Jimeno A, Amador ML, Gonzalez-Cortijo L, et al. Initially metastatic breast carcinoma has a distinct disease pattern but an equivalent outcome compared with recurrent metastatic breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2004, 100(9): 1833–1842.
- 26 Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: Response to primary chemotherapy and survival outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(1): 41–48.

(2011-07-12 收稿)

(2011-12-15 修回)

(王展宏校对)