

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

乳腺肿瘤

(2003)

诊断病理学杂志社

2005年6月

内部读物

WHO 肿瘤病理学及遗传学分类

乳腺肿瘤

(2003)

主 编 Fattaneh A. Tavassoli
Peter Devilee

编 译 张传山(第四军医大学西京医院病理科)
程 虹(第四军区大学西京医院病理科)

审 校 阙 秀(北京大学附属人民医院病理科)

前 言

2000 年诊断病理学杂志社组织有关专家编译了 WHO 肿瘤组织学分类(第二版),这些学习材料对推动国内诊断病理学(特别是肿瘤病理学)的发展起到了积极的作用。近几年 WHO 肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)陆续出版,分类内除重点介绍各系统肿瘤病理组织学分类/分型外,对免疫组织化学和分子遗传学问题有了更多的表述,而且更加强调和临床的联系。根据专家的建议,以及许多病理工作者的要求,诊断病理学杂志社再次组织有关专家对 WHO 肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)进行了编译,旨在促进我国的肿瘤病理学诊断进一步与国际接轨,使病理诊断名词术语更加标准和规范。和第二版 WHO 肿瘤组织学分类一样,WHO 肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)虽然尽可能将不同观点体现出来,但仍可能存在某些有争议的问题和不足,有待进一步的完善。WHO 肿瘤病理学及遗传学分类(第三版)的编译得到许多病理学专家的大力支持和帮助,在此特向参加编译工作的专家教授表示衷心的感谢。由于编译时间仓促,难免会存在一定的问题,希望读者提出宝贵意见。

诊断病理学杂志社

2005 年 5 月

目 录

第1章 浸润性乳腺癌..... (1)	平坦型上皮异型增生..... (44)
浸润性导管癌(非特殊性)..... (6)	异型导管上皮增生..... (44)
浸润性小叶癌..... (9)	导管原位癌..... (45)
小管癌..... (10)	
浸润性筛状癌..... (11)	第4章 微浸润癌..... (50)
髓样癌..... (12)	
产黏液的癌..... (14)	第5章 导管内乳头状肿瘤..... (52)
神经内分泌肿瘤..... (15)	导管内乳头状瘤..... (52)
浸润性乳头状癌..... (17)	非典型性乳头状瘤..... (53)
浸润性微乳头状癌..... (18)	导管内乳头状癌..... (53)
大汗腺癌..... (18)	囊内乳头状癌..... (54)
化生性癌..... (19)	
富于脂质癌..... (22)	第6章 良性上皮增生..... (56)
分泌癌..... (22)	腺病..... (56)
嗜酸细胞癌..... (23)	放射状瘢痕/复合硬化性病变..... (57)
腺样囊性癌..... (24)	腺瘤..... (58)
腺泡细胞癌..... (25)	
富于糖原,透明细胞癌..... (25)	第7章 肌上皮病变..... (60)
皮脂腺癌..... (26)	肌上皮增生症..... (61)
炎症样癌..... (27)	腺肌上皮腺病..... (61)
两侧乳腺癌..... (28)	腺肌上皮瘤..... (61)
肿瘤的扩散和分期..... (29)	恶性肌上皮瘤..... (62)
乳腺浸润癌的遗传学..... (29)	
遗传易感性:乳腺癌的家族危险性..... (33)	第8章 间叶肿瘤..... (63)
第2章 小叶肿瘤..... (38)	血管瘤..... (63)
小叶原位癌..... (38)	血管瘤病..... (63)
第3章 导管内增生性病变..... (41)	血管周细胞瘤..... (64)
导管原位癌和各级导管上皮内瘤变..... (41)	假血管瘤样间质增生..... (64)
普通型导管增生..... (43)	肌纤维母细胞瘤..... (65)
	纤维瘤病..... (66)
	炎性肌纤维母细胞瘤..... (67)

脂肪瘤	(67)	汗管瘤样腺瘤	(77)
颗粒细胞瘤	(68)	乳头派杰病	(78)
良性外周神经鞘瘤	(68)		
血管肉瘤	(69)	第 11 章 恶性淋巴瘤和转移性肿瘤.....	(80)
脂肪肉瘤	(70)	恶性淋巴瘤	(80)
横纹肌肉瘤	(71)	弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤	(80)
乳腺骨肉瘤	(71)	伯基特淋巴瘤	(81)
平滑肌瘤和平滑肌肉瘤	(72)	结外边缘区黏膜相关型 B 细胞淋巴瘤	(81)
		滤泡性淋巴瘤	(81)
第 9 章 纤维上皮性肿瘤	(73)	乳腺转移性肿瘤	(82)
纤维腺瘤	(73)		
叶状肿瘤	(74)	第 12 章 男性乳腺肿瘤.....	(83)
乳腺错构瘤	(76)	男性乳腺发育	(83)
		癌	(83)
第 10 章 乳头部肿瘤.....	(77)		
乳头腺瘤	(77)		

组织学分类/分型目录

上皮性肿瘤

非特殊类型浸润性导管癌	8500/3	嗜酸细胞癌	8290/3
混合型癌		腺样囊性癌	8200/3
多形性癌	8022/3	腺泡细胞癌	8550/3
伴破骨巨细胞的癌	8035/3	富于糖原透明细胞癌	8315/3
伴绒毛特征的癌		皮脂腺癌	8410/3
伴色素细胞分化的癌		炎症性癌	8530/3
浸润性小叶癌	8520/3	小叶肿瘤	
管状癌	8211/3	小叶原位癌	8520/2
浸润性筛状癌	8201/3	导管内增生性病变	
髓样癌	5510/3	普通型导管增生	
黏液癌和伴有丰富黏液的其他肿瘤		平坦上皮非典型性	
黏液癌	8480/3	非典型性导管增生	
囊腺癌和柱状细胞黏液癌	8480/3	导管原位癌	8500/2
印戒细胞癌	8490/3	微浸润癌	
神经内分泌肿瘤		导管内乳头状肿瘤	
实性神经内分泌癌		中央型乳头状瘤	8503/0
非典型类癌	8249/3	周围型乳头状瘤	8503/0
小细胞/燕麦细胞癌	8041/3	非典型性乳头状瘤	
大细胞神经内分泌癌	8013/3	导管内乳头状癌	8503/2
浸润性乳头状癌	8503/3	囊内乳头状癌	8504/2
浸润性微乳头状癌	8507/3	良性上皮增生	
大汗腺癌	8401/3	腺病及其亚型	
化生性癌	8575/3	硬化性腺病	
纯上皮化生癌	8575/3	大汗腺腺病	
鳞状细胞癌	8070/3	盲管腺病	
腺癌伴梭形细胞化生	8572/3	微腺腺病	
腺鳞癌	8560/3	腺肌上皮腺病	
黏液表皮样癌	8430/3	放射状瘢痕/复合硬化性病变	
混合性上皮/间叶化生性癌	8575/3	腺瘤	
富于脂质癌	8314/3	管状腺瘤	8211/0
分泌癌	8502/3	泌乳腺瘤	8204/0

大汗腺腺瘤 8401/0

多形性腺瘤 8940/0

导管腺瘤 8503/0

肌上皮病变

肌上皮增生症

腺肌上皮腺病

腺肌上皮瘤 8983/0

恶性肌上皮瘤 8982/3

间叶肿瘤

血管瘤 9120/0

血管瘤病

血管周细胞瘤 9150/1

假血管瘤样间质增生

肌纤维母细胞瘤 8825/0

纤维瘤病(浸润性) 8821/1

炎性肌纤维母细胞瘤 8825/1

脂肪瘤 8850/0

 血管脂肪瘤 8861/0

颗粒细胞瘤 9580/0

神经纤维瘤 9540/0

雪旺细胞瘤 9560/0

血管肉瘤 9120/3

脂肪肉瘤 8850/3

横纹肌肉瘤 8900/3

骨肉瘤 9180/3

平滑肌瘤 8890/0

平滑肌肉瘤 8890/3

纤维上皮性肿瘤

纤维腺瘤 9010/0

叶状肿瘤 9020/1

 良性 9020/0

 交界性 9020/1

 恶性 9020/3

导管周围间质肉瘤,低度恶性..... 9020/3

乳腺错构瘤

乳头(部)肿瘤

乳头腺瘤 8506/0

汗管腺瘤 8407/0

乳头派杰病 8540/3

恶性淋巴瘤

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 9680/3

Burkitt 淋巴瘤 9687/3

结外边缘区 MALT 型 B 细胞淋巴瘤 9699/3

滤泡性淋巴瘤 9690/3

转移性肿瘤

男性乳腺肿瘤

男性乳腺发育

 癌

 浸润性 8500/3

 原位 8500/2

第1章 浸润性乳腺癌 (invasive breast carcinoma)

总 论

1. 定义

浸润性乳腺癌是一组恶性上皮性肿瘤,其特征为肿瘤浸润邻近的组织并具有明显的远处转移趋向。这组肿瘤的大多数是腺癌并且被认为起源于乳腺主质上皮,特别是末端导管小叶(TDLU)细胞。乳腺癌有多种不同的形态学显型和特殊的组织病理学类型,在临床和预后方面具有重要意义。

2. 流行病学

浸润性乳腺癌是女性最常见的肿瘤,占女性全部恶性肿瘤的22%,在经济发达国家为26%,后者发病率超过其他国家2倍。浸润性乳腺癌的发病高危地区在北美、欧洲和澳洲,6%的妇女在75岁前患浸润性乳腺癌。在撒哈拉沙漠以南的非洲、南亚和东亚经济欠发达地区(包括日本),乳腺癌的发病危险要低于经济发达国家,妇女在75岁前发生浸润性乳腺癌的概率仅为富裕国家的1/3,其他地区的妇女发生浸润性乳腺癌的频率介于中间。到2000年,日本是唯一乳腺癌发病率低的富裕国家。如果乳腺癌早期被检查出来,那么患者的预后非常乐观。从70年代后期开始,西方国家乳腺癌患者的生存期已得到了极大的改善;到90年代,由于进行人群普查和使用激素辅助治疗,乳腺癌患者的生存期又有了明显的提高。总之,在80年代,几个乳腺癌高发国家如美国、英国和荷兰等,乳腺癌的致死率已经得到控制或下降。自80年代早期,发达国家和发展中国家的妇女患乳腺癌的危险开始增加,尤其发展中国家增加更为明显,而发达国家由于采用乳腺X线摄片技术和改变生存时间的先进治疗方法,乳腺

癌的检出率和致死率都发生了变化,乳腺癌的致死率已不能再充分反映乳腺癌的潜在危险趋向。

如同大多数上皮性肿瘤,乳腺癌的发病率随年龄增加而迅速增长。图1.02示低(日本)、中(斯洛文尼亚)、高(美国)三组被选人群的年龄特异性发病率。图中曲线显示了1个特征性的时相,到绝经期妇女曲线陡然升高,然后略微或并不全部有所下降;老年组之间的区别主要受日本和斯洛文尼亚的分组影响,后两者的乳腺癌发病危险也在增加,主要影响较年轻的一代。如果这种发病趋向持续存在,那么这几代人将保持高发病危险,而且其年龄特异性曲线分布将与美国接近。到90年代,在世界范围内乳腺癌的患病率提高了10倍,但潜在诱因、区域变化和迁移人口等方面存在明显区别,从乳腺癌低发病区迁移到高发病区,经过一或两代人,其发病率接近迁移国家水平,这表明在乳腺癌的病因学方面,环境因素起着重要的作用。

3. 病因学

乳腺癌的病因学是多因素的,涉及饮食、生育和激素失衡等。流行病学资料表明,乳腺癌是经济发达国家的一种“富贵病”,与西方国家生活方式密切相关,表现为进食富于动物脂肪和蛋白质的高热量饮食,同时又缺乏体力活动。以这种方式长期生活的国家和地区(北美洲、北欧洲和澳大利亚)乳腺癌的发病率,目前处于新增患者70~90例/100,000人/年的一个高平台相,近年来随着的工业化程度的提高使富裕国家乳腺癌的发病率和致死率也有了显著的上升。除乳腺癌外,西方国家的生活方式还是前列腺癌、结肠/直肠癌和子宫内膜癌等的发病高

危因子。已经证实,特殊环境的暴露(如辐射、酒精和外源性激素等)在乳腺癌的发病过程中也有一定作用,但相对危险系数低。较之其他肿瘤,乳腺癌常显示家族丛聚特点。两种高外显性基因(BRCA1/2)与乳腺癌发病密切相关。同时也可推测,在乳腺癌的遗传易感性方面,多基因相互间的作用也发挥着重要作用。

3.1 生育方式

半个世纪以来,生育被认为是妇女乳腺癌发病的危险因子。在初潮早、未生育或生育晚及生育次数少的妇女更易罹患乳腺癌。未哺乳可能与未生育一样,也是乳腺癌发病的危险因子。此外,绝经晚也增加了乳腺癌的发病危险性。这些因素大部分发现在乳腺癌的低危人群,如中国和日本。目前,虽然这些资料来源局限于非洲,但至少研究证实,头胎生育晚、妊娠次数少和哺乳时间短是负性影响。最近的研究表明,不仅初次生育与乳腺癌有关,妇女在30岁前生育也有正性影响。关于流产仍有争论,有研究发现,引产增加了乳腺癌的发病危险。同样,曾经认为具有较强保护作用的哺乳,现在认为其重要性有所降低,只有累积哺乳2年以上才有保护作用。

3.2 外源性激素

两种主要的激素化合物在乳腺癌发病中具有意义:口服避孕药和停经替代治疗。研究证据表明,使用复方口服避孕药,特别是目前和新近使用者,罹患乳腺癌的相对风险略有增加,而且这与使用时间、药物类型和剂量无关联。注射孕激素避孕,相对风险从1.0增加到1.3,但无统计学意义。对停经后雌激素治疗的流行病学研究表明,目前和新近较长期使用,罹患乳腺癌的风险也略有增加。有关停经后单一孕激素治疗作用的研究较少,较之长期单独使用雌激素,使用单一孕激素罹患乳腺癌的相对风险也略有增加,但也无统计学意义。值得注意的是,在激素替代治疗者中,肿瘤预后较乐观。

3.3 营养

多吃水果蔬菜或许能明显降低乳腺癌的发病危险,生长迅速、较高的成人身材(即一定程度上反映了早年食物摄入总量)可能会增加乳腺癌的发病危险。与总热量摄入高或营养摄入不平衡相关的高体重是绝经后乳腺癌发病的危险因子。所有脂肪包括牛羊肉在内均可能增加乳腺癌发病的危险。虽然研究结果并不总是具有统计学意义,但在肉食消费水平不同的人群,罹患乳腺癌的风险与肉食、牛羊肉或加工肉食品的高摄入相关,尤其是摄入牛羊肉或煎煮肉食是患乳腺癌的高风险因子。近来的研究认为,对于乳腺癌,无论是蔬菜、水果的预防作用还是摄入肉食的风险性都可能被有所夸大。其他有关因素还未定论,包括长期暴露于污染环境的累积作用,如食物加工过程中在肉中形成杂环胺以及残留的杀虫剂等。

3.4 酒精

相对肯定的酒精摄入认为会增加乳腺癌的发病危险,在每天饮酒者中,包括低量摄入者,发现存在剂量反应现象。激素的使用或其他潜在的因素,包括遗传学的多形性,可能对此有一定的调节作用。

3.5 吸烟

吸烟与乳腺癌之间的关系尚未定论。烟草被认为有抗雌激素的作用,是一种潜在的保护因素。

3.6 体重

长期以来人们认为,体重对乳腺癌发生的影响取决于绝经状态。近30年来在许多国家的研究表明,绝经妇女体重增加可使乳腺癌的发病风险增加,这与生育、生活方式和体育锻炼没有必然的关联,且随着绝经后年龄的增长体重对乳腺癌发生的影响也逐渐增加。

大多数研究表明,体型指数(BMI)也与乳腺癌的发生有关。在BMI超过24kg/m²

的绝经后妇女中,乳腺癌的发病率有所增加。在乳腺癌发病风险低一中的国家,BMI的增加可能会成为将来促进乳腺癌发病率升高的主要因素之一。在乳腺癌高危国家,当BMI接近 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 时,乳腺癌的风险比率趋于稳定,而在发病风险低一中国家,乳腺癌的发病风险可在较大的BMI范围内上升。在从未使用过激素替代治疗的绝经后女性中,乳腺癌与BMI间存在显著相关性,表明身体笨重的妇女由于内源性雌激素水平增加导致肥胖,从而增加了乳腺癌的发病风险。成人体重增加也是绝经后乳腺癌发病率高的危险性指征,特别是针对那些从未使用过激素替代治疗的绝经后女性。对于乳腺癌高发人群,绝经前妇女患乳腺癌的概率与BMI呈负相关,风险下降与体重增加关系并不密切,只有BMI水平达到 $28\text{kg}/\text{m}^2$ 时两者之间才有关联。但是绝经前肥胖妇女的乳腺癌死亡率并不降低。

3.7 体育锻炼

体育锻炼与乳腺癌之间的关联与绝经状态无关。从事体育锻炼的妇女,乳腺癌的发病风险降低了约20%~40%,持续终身的锻炼或绝经后的适度锻炼可能特别有益于健康。对不同的人群,体育锻炼似乎有着相同的作用。尽管终身锻炼是一种愿望,但在绝经后开始娱乐性体育锻炼,对控制体重和降低乳腺癌的发生可能均会有益处。

3.8 内源性激素

流行病学资料表明,性激素(雄激素、雌激素和孕激素)在乳腺癌的发病过程中有重要意义。较之绝经后,即卵巢合成雌孕激素停止且雄激素逐渐降低,绝经前妇女乳腺癌的发病率随年龄增加显著升高。乳腺癌发病的危险与乳腺组织直接暴露于雌激素有关,因此,雌激素过量合成是关键所在。体外实验表明,雌激素促进乳腺细胞增生、抑制细胞凋亡;动物实验显示,改变雌激素水

平可增加肿瘤的发生率。在绝经后妇女,由于血浆中睾丸酮和雄烯二酮水平增加、性激素结合球蛋白水平下降、雌酮和雌二醇水平升高以及未与性激素结合球蛋白结合的游离雌二醇增加,这些均导致乳腺癌的发病危险进一步增加。

另一个理论认为,较之单独暴露于雌激素,在未使用过外源性激素的绝经后妇女的血浆中雌孕激素水平均增加,可进一步增加乳腺癌发生的危险。对比月经周期的滤泡期与黄体期,发现黄体期乳腺上皮细胞增生,这种现象进一步支持了这种理论。但在绝经前妇女中,尚未发现雄激素、雌激素或孕激素的循环水平与乳腺癌发生之间存在明确的关联。

体重超标和缺乏体育锻炼导致胰岛素出现抗性。胰岛素水平升高,诱发卵巢和/或肾上腺增加性激素特别是雄激素的合成、降低肝脏合成和循环中的性激素结合球蛋白水平。特别是在绝经后妇女,血浆中雄激素水平增高导致脂肪组织中雌激素形成增加,从而使雌酮和雌二醇水平升高。有关绝经后妇女,低血浆性激素结合球蛋白和高雌、雄激素水平与乳腺癌间的关联,可使用慢性高胰岛素血症的假说来作部分解释。IGF-1和IGFBP水平可作为检测乳腺癌的预警指标。

成人乳腺癌的发病还部分与子宫状况有关。自从有研究认为,新生儿体重过大是癌特别是乳腺癌的发病危险因子,预防妊娠中毒的意义就被得到认可。同样,在双胞胎中,乳腺癌的发病危险与双胞胎的类型(双卵双生与单卵双生)及双卵双生的双胞胎性别有关。但在中国和美国,对妊娠母亲体内激素水平的研究并没有发现预期的高水平。此外,在青春期通过调节生长速率,调整饮食结构对乳腺癌将来发病可能起着直接或间接的作用。

3.9 一些特殊暴露

有关特殊暴露与乳腺癌发病间的关系的资料有限。对广岛和长崎妇女长期随访结

果提示,核暴露可增加乳腺癌的发病危险,特别是对青春期女性。通过对肺结核患者的治疗和监测也发现了类似现象。对与乳腺癌发病相关的职业及理化暴露的系统性研究还很少。对比分析,乳腺癌的发病危险与社会阶层相对有关,行政管理人员和职员有较高的发病危险。近来认为妇女经常在夜间工作,由于破坏了生理节律,可增加患癌的危险。

近来人们不仅关心暴露于激素的潜在患癌的危险,对具有激素作用的人工制品也有了高度的警惕。有关激素替代品(xeno-hormone)的准确作用目前还不完全清楚。流行病学调查各种杀虫剂,主要是有机氯,发现其可长期在环境存在,其残余物可存在于许多组织中包括人的脂肪组织,它可增加患癌的危险,而一些研究则表示不增加患癌危险。还有研究认为其具有负性作用。目前,有些人认为,其作用是随机的或为易感性的明显标志。

此外,基于动物实验结果,有人提出病毒假说。在小鼠中,一种反转录病毒——鼠科乳腺肿瘤病毒,被认为可经母乳传播导致女儿乳腺肿瘤发生。其他的候选病毒包括 EB 病毒等。

3.10 部位

乳腺癌源自乳腺上皮,最多为 TDLU 的上皮细胞。左侧乳腺发生浸润性乳腺癌较多见,据报道左右乳腺之比为 1.07 : 1。其中 40%~50% 的肿瘤发生在外上象限,然后依次为中央区、上内象限、下外象限和下内象限。

4 临床特点

4.1 症状和体征

尽管由于采取乳腺筛查,经乳腺 X 线扫描导致无症状乳腺癌比例增加,但大多数乳腺癌患者有临床症状。乳腺癌常缺乏明显有别于各种良性乳腺疾病的特异性症状和

体征,但在病变好发的年龄段上,良性与恶性病变有所不同。良性病变患者常为较年轻的女性,而在具有症状的年纪较大的女性患者中,乳腺癌则是最常见的病变之一。有症状的妇女最常见的表现为乳腺包块,可伴或不伴疼痛;乳头异常(溢液、皱缩或橘皮样变)也可存在,其他症状较少见。有些症状具有较大的恶性转化危险,应到医院就诊检查。乳腺出现异常情况时,应通过包括临床体征、图像分析(乳腺 X 线扫描和超声检查)和组织标本取样检查(针吸细胞学或穿刺活检)三方面的评估作出判断。临床体征应为系统性检查,并应考虑肿块的性质;如果同时存在皮肤凹陷或改变,还应腋窝进行检查。

4.2 图像分析

对 35 岁以下妇女一般没有必要进行图像检查,因为除临床高度怀疑或组织/穿刺活检有恶性病变证据外,极少能发现有价值的信息。乳腺癌的 X 线扫描图像存在一定变化,有时包块边缘清楚,有时边缘不清,或为针刺状包块;此外,还可出现乳腺主质畸形、伴/不伴肿块的钙化。总之,乳腺癌乳腺 X 线扫描最常见的表现是没有钙化的肿块。根据相关的研究结果,乳腺癌的 X 线扫描有以下特点:①64% 的病例表现为不伴有钙化的星形或圆形肿块;②17% 的病例表现为钙化和肿块共存;③乳腺 X 线扫描检测的全部恶性病变,仅表现为钙化<20% 的病例。

表 1.01 妇女乳腺疾病的常见临床症状发生频率	
临床症状	发生频率(%)
肿块	60~70
疼痛	14~18
乳头异常	7~9
畸形	1
炎症	1
家族史	3~14

表 1.02 患者与临床应警惕的情况

肿块
新近出现的稀疏斑块
在曾有的结节上出现新的肿块
月经后顽固存在的不对称结节
经抗生素治疗后不能有效控制的脓肿或炎症
囊肿反复被充填或复发(如果患者存在多发性复发囊肿,同时 GP 必须要处理,那么可采取针吸穿刺治疗)
疼痛
与肿块相关联的疼痛
难以控制的疼痛,破坏了生活方式或睡眠,简单的处理
如药物或合适的文胸不能使情况得到改善
绝经后妇女出现单侧乳腺持续疼痛
乳头溢液
>50 岁的妇女
<50 岁的妇女有以下情况
双侧乳头溢液足以浸湿衣服
血性溢液
顽固性单一导管溢液
乳头皱缩、扭曲、湿疹
皮肤轮廓改变
乳腺癌家族史

表 1.03 恶性乳腺疾病的 X 线扫描图像特点

图像特点	所占比例(%)
不伴有钙化的星形或圆形肿块	64
伴有钙化的星形或圆形肿块	17
仅表现为钙化	19

表 1.04 乳腺癌 X 线扫描图与组织学诊断

组织学诊断	X 线图像所占比例(%)
浸润性导管癌,NOS	59
髓样癌	8
黏液癌	7
囊内癌	5
小管癌	4
浸润性小叶癌	4
其他诊断	13

5 浸润癌分级

浸润性导管癌和其他类型浸润癌均通过对腺管/腺体形成、核多形性和核分裂计数的评估来进行分级。

对于浸润性导管癌,许多研究证实其组织学级别与生存之间存在明显的联系。作为有价值的预后指标,目前认为应将组织学级别包括在简单的组织学报告中。由 Bloom 和 Richardson 首先提出的、近来被 Elston 和 Ellis 改进的 Patley 和 Scarff 方法,使乳腺浸润癌的组织学级别评估变得更为可观。

5.1 分级方法

主要是针对 3 个肿瘤特征进行评判:表现腺体分化的腺管形成、核多形性和核分裂计数。应用 1~3 计分系统对每个因素进行独立的评估。评判腺管和腺泡时,只有当腺性结构具有明确的中央空腔时才被计数,截取腺体/肿瘤的 75%和 10%位点用来分配计分。

评判核的多形性,是以邻近乳腺组织正常上皮细胞的形态和核的大小、规则性作为参照标准。核外形不规则性增加以及核仁的大小和数量,在对核的多形性进行评判计时都是有用的附加特征。

在对核分裂计数时,应仔细观察,仅对明确的核分裂进行计分。由于核深染和核固缩更多的代表细胞凋亡,因此不能计数。应以标准化的固定视野区域或使用网格系统来进行核分裂计数,计数每 10 个高倍视野总的核分裂数。应从肿瘤外周的主要区域选择计数核分裂的视野,如果存在多种多样变化,则选择核分裂频率高的区域。

计数者应在所选定的区域内随意选择视野,只有当所选择的视野具有代表性时,才能对核分裂计分进行评判。将 3 组数值加在一起可得到 3~9 的积分结果,其相应的组织学级别分配如下:

- I 级(grade 1)—高分化:3~5 分
- II 级(grade 2)—中分化:6~7 分
- III 级(grade 3)—低分化:8~9 分

表 1.05 Elston 和 Ellis 半定量法评估乳腺癌组织学级别

特征		得分	
腺管和腺体形成			
肿瘤的多数(>75%)		1	
中等程度(10%~75%)		2	
少或无(<10%)		3	
核多形性			
细胞小,形态规则一致		1	
细胞形态有适度的变化		2	
细胞形态变化显著		3	
核分裂计数			
取决于镜下视野区域		1~3	
3 个不同视野核分裂计数的分配范例			
视野直径(mm)	0.44	0.59	0.63
视野面积(mm ²)	0.152	0.274	0.312
核分裂计数 *			
分数 1	0~5	0~9	0~11
分数 2	6~10	10~19	12~22
分数 3	>11	>20	>23

1. 浸润性导管癌(非特殊性)(invasive ductal carcinoma, not otherwise specified, NOS) (图 1.10~1.12)

1.1 定义

非特殊性浸润性导管癌,是浸润性乳腺癌中的最大一组。因为肿瘤均缺乏充分的组织学特征、不能像小叶癌或小管癌一样作为特殊组织学类型进行分类,所以非特殊性浸润性导管癌是肿瘤的一个异源类别。

1.2 同义词和历史注释

浸润性导管癌,非特殊型(导管 NST);浸润性导管癌包括硬癌、单纯癌和球状细胞癌(spheroidal cell carcinoma)等都是这一型乳腺癌的曾用名。浸润性导管癌曾被 AFIP 采用,并曾被 WHO 肿瘤分类命名所采用。该命名延续了传统的概念,认为浸润性导管癌源自乳腺导管上皮,以此来区分被认为是源自乳腺小叶的小叶癌,但后者缺乏依据。新近的研究认为,终末导管—小叶单位(TDLU)应被看作作为一个整体,而大部分乳腺癌应被认为是源自终末—导管小叶单位(TDLU)。有些分类仍保留导管的概念,但加上了短语“非特殊性”,而其他分类则倾向使用“非特殊型”来强调其与特殊类型浸润癌的区别。后一种观点逐渐被国际上接受。由于“导管”概念仍广泛使用,因此浸润性导管癌、非特殊性或非特殊型,更易于从学术语言方面被接受。

1.3 流行病学

非特殊型浸润性导管癌在乳腺癌中占据了很大比例,其流行病学特点与乳腺癌整体情况基本相似。非特殊型浸润性导管癌是乳腺浸润癌最常见的类型,在公开报道的资料中,占乳腺浸润癌的 40% 或 75%。缺乏严格区分特殊性浸润性乳腺癌与非特殊性浸润性乳腺癌的评判标准,未能将伴特殊生长方式的非特殊性浸润性乳腺癌作为单独的混合性类型、而是将其归

为非特殊型组,这些是导致非特殊型浸润性导管癌在乳腺浸润癌中所占比例波幅较大的原因。类似所有类型的乳腺癌,导管非特殊性肿瘤罕见于 40 岁以前;且在年轻乳腺癌患者中,各种组织学类型的乳腺癌各自所占比例与老年女性相同,各型乳腺癌发病率和导管非特殊性癌所占的比例也无区别;也与包括地理、文化/生活方式和生育等已知危险因素相关。此外,特殊型乳腺癌,特别是小管癌和经典型小叶癌,所占比例增加也被认为与非典型导管上皮增生和小叶肿瘤转化为乳腺癌有关。与 BRCA1 突变相关的家族性乳腺癌多为非特殊型导管癌,与散发的乳腺癌相比,有较高的核分裂数、多数出现连续的推挤状边缘、较丰富的淋巴细胞浸润等髓样癌的特点。与 BRCA2 突变相关的乳腺癌也常为非特殊型导管癌,与散发的乳腺癌相比,其具有小管评分计数高(小管形成少)、多数肿瘤具有连续的推挤状边缘和较低的核分裂活性等特点。

1.4 巨检

非特殊性浸润性导管癌,缺乏特异的巨检特征。肿瘤大小变化显著,直径从 $<10\text{ mm}$ ~ $>100\text{ mm}$;病变可呈不规则星芒状外形或结节状,肿瘤边缘通常不明显、缺乏明确界限。经典性,非特殊性浸润性导管癌质地硬,触摸有奇特的砂砾感,切面灰白色,有黄色条纹。

1.5 形态学变化

不同病例间,浸润性导管癌(非特殊性)组织学形态存在显著变化,常缺乏特殊组织学类型乳腺癌的规律性结构特点。在组织结构上,瘤细胞可呈索状、簇状和小梁状排列;同时一些乳腺癌缺乏间质,呈显著的特征性实性或合体细胞样浸润方式。在部分乳腺癌中,腺性分化表现在瘤细胞群中具有中心空腔的小管结构;

偶然可见瘤细胞单行排列或呈靶环状,但缺乏浸润性小叶癌的细胞学特征。浸润性导管癌(非特殊性)的瘤细胞在外观上也存在一定的变化。胞质通常丰富嗜酸性,核规则一致或为常具有多个明显核仁的多形性核,核分裂缺乏或显著。80%的病例伴有灶性原位导管癌(DCIS),原位导管癌常为高级别粉刺型,但其他类型也可见。伴有显著原位癌的浸润性导管癌被一些人认为是非特殊性浸润性导管癌的亚型。非特殊性浸润性导管癌间质成分变化也十分明显,可出现明显的细胞性纤维母细胞增生、结缔组织成分缺乏或明显的透明变性。在导管或静脉周围,也可见灶性弹性变性;局灶性坏死也可存在,有时十分显著。在少部分病例中,存在明显的淋巴浆细胞浸润。

1.6 不同类型癌

1.6.1 混合型癌(mixed type carcinoma)(图 1.13) 对归类为非特殊性浸润性导管癌的乳腺癌,通过检查有代表性的组织切片,要求其非特异生长方式必须超过肿瘤的50%。如果非特殊性浸润性导管癌的生长方式在肿瘤组织中占10%~49%,其余为可识别的特殊类型生长方式,则归类为混合组中的某一型:混合性导管—特殊类型或混合性导管—小叶癌。除此之外,与非特殊性浸润性导管癌相混淆的病变非常少见。

1.6.2 多形性癌(pleomorphic carcinoma)(图 1.14) 一种少见的高度恶性非特殊性浸润性导管癌的亚型。其特征为在腺癌或腺癌伴梭形细胞和鳞状化生的背景中,增生的多形性和怪异的瘤巨细胞成分超过瘤细胞的50%。患者年龄范围为28~96岁,中位数51岁;大部分患者乳房有可触知的肿块,12%的病例首表现为肿瘤转移。肿瘤大小平均5.4cm,在较大的肿瘤中可见空洞及坏死。多数病例瘤巨细胞超过瘤细胞的75%,核分裂>20个/10HPF。多形性癌分为3级。原位癌(上皮内成分)显示导管分布且多为伴坏死的高级别病变,19%的病例发生淋巴、血管浸润,bcl-2、ER和PR检测通

常阴性,2/3病例TP53阳性,1/3病例S-100阳性,CAM5.2、EMA和ckpan(AE1/AE3,CK1)所有病例阳性。大部分病例(68%)为非整倍体,其中47%为三倍体;在63%的病例为高S-phase(71%);50%病例存在腋窝淋巴结转移,多数累及3个以上淋巴结。许多病例处于肿瘤的进展期。

1.6.3 伴破骨巨细胞的癌(carcinoma with osteoclastic giant cell)(图 1.15~1.16) 肿瘤特征为在间质中存在破骨巨细胞。破骨巨细胞常与炎症性、纤维母细胞性、血管丰富的间质有关,其中常见外渗的红细胞、淋巴细胞、单核细胞以及有时吞噬含铁血黄素的单核和双核组织细胞。瘤巨细胞大小不一,围绕在上皮成分周围,或存在于由癌细胞构成的空腔内。瘤巨细胞的核数量也存在变化。在发生转移的淋巴结和复发病例中,可发现瘤巨细胞和富于血管的反应性间质。肿瘤中的癌组织大部分为高中分化的浸润性导管癌,但其他各种组织学类型的癌,如浸润性筛状癌、小管癌、黏液癌、乳头状癌、小叶癌、鳞状化生和其他的化生方式也可见。报道约1/3的病例有淋巴结转移,约70%的病例5年生存率与普通的浸润癌类似或较好。预后与肿瘤中癌的特征相关,不受间质巨细胞存在的影响。瘤巨细胞一致表达CD68,但不表达S-100、Act、CK、EMA、ER和PR。瘤巨细胞对酸性磷酸酶、非特异性酯酶、核溶菌酶强阳性表达,但不表达碱性磷酸酶,形态学与组织细胞和破骨巨细胞相类似。超微结构和免疫组化研究证实了肿瘤组织中破骨巨细胞的组织细胞本质。近来的研究也显示,破骨细胞可能直接来自单核细胞和巨噬细胞的前体细胞群。与肿瘤相关的巨噬细胞有分化为多核细胞的能力,后者在肿瘤转移时,可影响骨吸收。癌组织中的破骨巨细胞可能与肿瘤相关巨噬细胞有关联。癌产生趋化因子和血管生成有可能是针对组织细胞迁移的反应,最终使细胞转化为破骨巨细胞。

1.6.4 伴绒毛膜特征的癌(carcinoma with choriocarcinomatous features)(图 1.17) 非特

殊性浸润性导管癌患者可能会有血清 β -HCG 水平升高,60%的非特殊性浸润性导管癌中发现有表达 β -HCG 的细胞;但是,组织学上有绒毛分化证据的病例极其罕见,仅有几例病例报道,患者为 50~70 岁的妇女。

1.6.5 伴色素细胞分化的癌(carcinoma with melanotic features) 有几例特殊的乳腺主质肿瘤报道,表现为导管癌和恶性黑色素瘤复合存在。其中几例可能存在两种细胞间的移行。遗传学分析其中 1 例病例发现,肿瘤所有成分在相同染色体位点存在杂合性丢失,证实了肿瘤成分起源于相同的瘤性克隆。乳腺癌细胞仅存在于黑色素不应作为色素细胞分化的证据,因为当乳腺癌侵及皮肤和累及表皮真皮交接处时,在癌细胞中可发生黑色素沉着。此外,还需区分伴黑色素细胞分化的肿瘤与伴明显胞质脂褐素沉积的乳腺癌。乳腺的大多数黑色素肿瘤为乳腺外转移性的,原发恶性黑色素瘤可发生在乳腺皮肤任何部位,但发生在乳头乳晕复合区的恶性黑色素瘤极罕见,且必须与派杰病进行鉴别,后者偶尔也含有黑色素沉着。

1.7 遗传学

乳腺癌的遗传学改变在非特殊性浸润性导

管癌有类似表现,但目前很难做出分析和解释。遗传学改变与组织学级别成正相关,支持有关线性进展的假说。但最近的研究并不支持特异的遗传学疾病或区域改变与组织类型、级别相关的观点。表现为非特殊性浸润性导管癌可能包含不相关的肿瘤遗传学改变,且较之于特殊类型乳腺癌如小叶癌和小管癌,非特殊性浸润性导管癌有明显不同的遗传学改变。最近的 cDNA 微排分析证实,可根据遗传学改变,进一步将非特殊性浸润性导管癌进行分类。

1.8 预后和判断因素

非特殊性浸润性导管癌占乳腺癌的 50%~80%,乳腺癌 10 年生存率为 55%,非特殊性浸润性导管癌 10 年生存率为 35%~50%或略低。肿瘤预后与组织学级别、肿瘤大小、淋巴结转移及血管浸润等各种经典指标明显相关,也受治疗效果影响。近 70%~80%的非特殊性浸润性导管癌表达 ER,15%~30%的非特殊性浸润性导管癌表达 ERBB2。肿瘤的预后与判断指标,以及病变在乳腺中的位置,还对非特殊性浸润性导管癌的临床处理有一定的影响。

2 浸润性小叶癌(invasive lobular carcinoma)(图 1.18~1.22)

2.1 定义

在纤维性间质中,由单个散在或呈单行线状分布的非黏附性细胞所组成的、通常伴有小叶原位癌的一种浸润癌。

2.2 流行病学

浸润性小叶癌(ILC)占乳腺浸润癌的 5%~15%,近 20 年来,50 岁以上妇女发病率稳步升高,这可能与激素替代治疗有关。患者平均年龄较浸润性导管癌年长 1~3 岁。

2.3 临床特点

尽管中心性的 ILC 较浸润性导管癌略多见,但 ILC 可累及乳腺的所有部位。大部分 ILC 形成可触知的包块。有报道多灶性 ILC 有较高的发病率,但未被临床和影像学的研究所证实。对侧乳腺也发生 ILC 较浸润性导管癌多,约为 8%~19%,总体比率为 13.3%,但在其他的研究中未得出相同的结论。乳腺 X 线扫描,ILC 结构扭曲较浸润性导管癌更多见,但微钙化少见。

2.4 巨检

ILC 常为不规则、界限不清的肿块,由于细胞浸润弥漫性分布,有时难以肉眼识别。在一些研究中,报告 ILC 的平均直径略大于浸润性导管癌。

2.5 形态学变化

ILC 的经典性生长方式是以缺乏黏附性的小细胞增生为特征。小细胞呈单个散在分布于遍布的纤维结缔组织中,或呈单行条索状排列,浸润间质。浸润的条索常围绕正常导管向心性分布。肿瘤缺乏宿主反应或背景结构紊乱。瘤细胞核圆或有切迹的卵圆形,胞质沿胞膜呈窄环状分布,有时可见含中心性黏液样包含体的胞质内空腔。核分裂通常较少。90%以上的经典型 ILC 伴有小叶原位癌。除经典型外,ILC 还有不同亚型。实性型(solid pattern)的特征为具有小叶形态学特点的、大小一致的小细胞呈片状分布,较之经典型,该型细胞间缺乏黏附,更具有多形性,核分裂较常见。腺泡型(alveolar variant)的特征为至少 20 个以上细胞球状聚集,细胞的形态和生长方式属于非特殊型小叶癌。多形性小叶癌(pleomorphic lobular carcinoma)保持明显的小叶癌生长方式,但较经典型瘤细胞更具非典型性和多形性;常伴发由印戒细胞或多形性细胞组成的小叶内病变为其特点。多形性小叶癌可有大汗腺化生或组织细胞样分化。由经典型和一种或一种以上其他亚型小叶癌复合组成的病变,可归为混合型,大约 5%的浸润型乳腺癌具有小叶和导管两种分化特征(见混合型癌)。检测 E-cadherin 有助于在小叶肿瘤和导管肿瘤间区分这些病例,但在少数病例结果不理想。小管的生长方式和形态一致的小细胞所组成的线样生长方式混存时,定义为小管-小叶癌(tubulo-lobular carcinoma, TLC)。在 1/3 的 TLC 中可见小叶原位癌。比较 TLC 和单纯性小管癌的临床病理特点会发现,TLC 较小管癌常见腋窝淋巴结转移,前者为 43%,后者为 12%。

在 TLC 中,ER 阳性率较高。参考 E-cadherin 状况分析 TLC 有助于判定 TLC 属于小管癌亚型还是小叶癌亚型,当缺乏这些结果时,最好将其归为小叶癌亚型。

2.6 免疫组化

70%~95%的小叶癌表达 ER,60%~70%的小叶癌表达 PR。ER 在经典型和其他亚型均表达,其中腺泡型 100%,多形性较经典型低 10%。增生指数在 ILC 常较低。特别现象为 ERBB2 在多形性小叶癌中过表达,但较浸润性导管癌低。

2.7 遗传学

流式细胞仪分析,大约 50%的 ILC 为近二倍体,这与细胞遗传学或比较基因杂交(CGH)的结果相符。近 63%~87%的 ILC16 号染色体长臂缺失。定位在 16q22 的 E-cadherin 基因与成熟上皮组织的黏附性保持有关,在细胞分化及接触抑制中发挥作用。在 16q 缺失和 E-cadherin 表达缺失间存在关联。免疫组化发现,80%~100%的 ILC E-cadherin 表达完全缺乏,而在 30%~60%的浸润性导管癌 E-cadherin 仅为表达下降。分子研究也证实,E-cadherin 的缺乏与存在蛋白截短突变及其野生型等位基因灭活有关,这可能累及到 E-cadherin 和/或 E-cadherin 相关蛋白的改变。对 ILC 早期发展阶段分析发现,在小叶原位癌和导管-小叶癌中也存在 16q 的杂合性缺失与 E-cadherin 缺失。失活的 E-cadherin 基因可能在癌变的早期阶段存在,表明小叶原位癌是 ILC 的前期病变。当然在小叶原位癌向 ILC 转变过程中,会涉及其他分子机制的变化。16q 染色体长臂其他部位基因的缺失在浸润性导管癌、ILC 和 DCIS 中也被发现。结果表明,位于 16 号染色体长臂的几个基因和抑癌基因在乳腺癌的发病过程中可能具有重要意义。检测突变分析和 E-cadherin 的蛋白表达可能是证实小叶癌的一个方法。