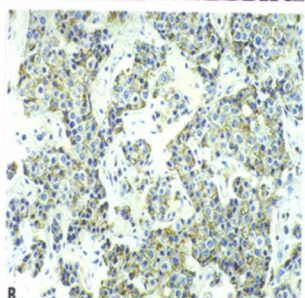
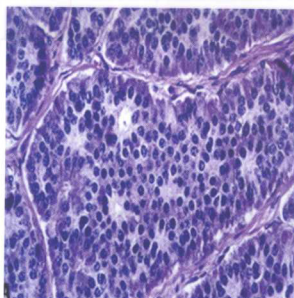
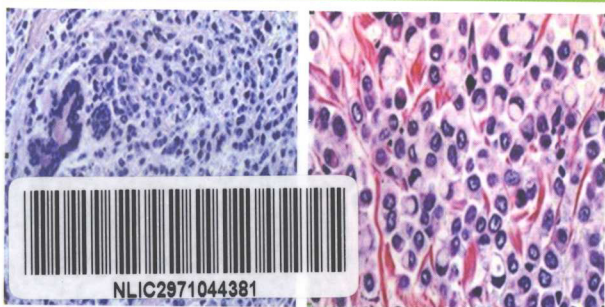


基底细胞样乳腺癌 临床与病理

JIDI XIBAOYANG RUXIANAI LINCHUANG YU BINGLI

主 编 张金库 张浙岩



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

基底细胞样乳腺癌临床与病理

JIDI XIBAOYANG RUXIANAI LINCHUANG YU BINGLI

主 编 张金库 张浙岩

副主编 张志强 周炳娟 李金梅 赵文明

郝志伟 孙冬霞 吴士茜 谷冬梅

郭建美 奚 艳



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

基底细胞样乳腺癌临床与病理 / 张金库, 张浙岩主编. —北京: 人民军医出版社, 2014.11
ISBN 978-7-5091-7990-1

I. ①基… II. ①张…②张… III. ①乳腺癌—病理学
IV. ①R737.9

中国版本图书馆CIP数据核字 (2014) 第244783号

策划编辑: 张利峰 文字编辑: 刘海芳 高磊 责任审读: 黄栩兵

出版发行: 人民军医出版社 经销: 新华书店

通信地址: 北京市100036信箱188分箱 邮编: 100036

质量反馈电话: (010) 51927290; (010) 51927283

邮购电话: (010) 51927252

策划编辑电话: (010) 51927300—8700

网址: www.pmmp.com.cn

印、装: 三河市春园印刷有限公司

开本: 889mm×1194mm 1/32

印张: 4 字数: 87千字

版、印次: 2015年1月第1版第1次印刷

印数: 0001—2500

定价: 38.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

内 容 提 要

编者参考 WHO 最新乳腺癌分类及最新基因分型，并结合自己的一些研究成果，首先简要介绍了乳腺的解剖与组织结构、WHO 乳腺癌最新分类及乳腺癌基因分型，继之重点介绍了乳腺癌新亚型——基底细胞样乳腺癌，从命名到病理学特征、分子生物学特点、免疫组织化学特点、超微结构、遗传性，最后探讨了基底细胞样乳腺癌的临床治疗及靶向治疗，本书图文并茂，可供病理科及相关科室医生参考使用。

编著者名单

编著者（以姓氏笔画为序）

- | | | |
|-----|-----------------|-------|
| 马丽辉 | 河北省邯郸市妇幼保健院 | 主治医师 |
| 马秋双 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 主治医师 |
| 毕学杰 | 河北省石家庄市妇产医院病理科 | 主任医师 |
| 乔海芝 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 主治医师 |
| 刘倩茹 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 技师 |
| 孙冬霞 | 河北省邯郸市妇幼保健院病理科 | 副主任医师 |
| 孙吉瑞 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 主治医师 |
| 李金梅 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 主治医师 |
| 吴士茜 | 河北省邯郸市中心医院病理科 | 主治医师 |
| 谷冬梅 | 河北省秦皇岛市海港医院病理科 | 副主任医师 |
| 张丙信 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 主治医师 |
| 张志强 | 河北省保定市第一中心医院胸外科 | 主任医师 |
| 张金库 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 主任医师 |
| 张艳霞 | 河北省邯郸市妇幼保健院乳腺外科 | 主治医师 |
| 张浙岩 | 河北省邢台市人民医院病理科 | 主任医师 |
| 陈 红 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 主治医师 |
| 陈 雪 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 博士研究生 |
| 周炳娟 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 主治医师 |
| 赵文明 | 河北省保定市第一中心医院病理科 | 主治医师 |
| 郝志伟 | 河北省保定市第一中心医院普外科 | 主治医师 |
| 郭建美 | 河北省保定市第一中心医院肿瘤科 | 主治医师 |
| 葛 华 | 河北省邯郸市岭北医院 | 主治医师 |
| 窦 艳 | 河北省邢台市人民医院病理科 | 主治医师 |

前 言

乳腺癌占女性全部恶性肿瘤的 22%，是女性最常见的恶性肿瘤之一。女性患乳腺癌的危险随着生育年龄、生育数量及饮食结构等因素的改变而开始增加。在发展中国家，这一现象更为突出。自 20 世纪 70 年代末开始，乳腺癌就一直是我国女性发病率最高的恶性肿瘤，并呈快速上升趋势，发病年龄越来越年轻化，对女性健康和生命构成了严重的威胁。近年来，虽然随着医疗技术的进步，乳腺癌的死亡率明显下降，但复发和转移仍然是临床医生面临的重大难题。

2000 年，Perou 等首次应用基因芯片技术将乳腺癌按基因分为四个亚型，即管腔内型（luminal-like subtype）、正常乳腺样型（normal breast-like subtype）、基底细胞样型（basal-like subtype）和 HER-2 过表达型（HER-2 over-expressing subtype）。2003 年，Sorlie 等用含有 534 个基因的芯片对 115 例乳腺恶性肿瘤进行分析，最终将乳腺癌分为 5 种亚型，即管腔 A 型（luminal subtype A）、管腔 B 型（luminal subtype B）、正常乳腺样型（normal breast-like subtype）、HER-2 过表达型（HER-2 over-expression subtype）和基底细胞样型（basal-like subtype）。其中基底细胞样型乳腺癌具有肌上皮 / 基底细胞基因

表达特征，表达肌上皮 / 基底细胞标记物，而不表达 ER、PR，缺乏 HER-2 基因扩增，其临床表现、病理组织学及免疫表型均颇具特征，且预后较差，易早期发生远处转移和术后局部复发，对赫赛汀（Herceptin）靶向治疗和内分泌治疗无效。因此，基底细胞样乳腺癌的诊断及治疗正逐渐成为研究热点。本书图文并茂，从基底细胞样乳腺癌的命名、诊断及鉴别诊断进行了系统的论述，并针对基底细胞样乳腺癌的基因治疗靶点进行了探讨，希望能抛砖引玉，为临床医师及病理工作者提供一定的参考。对本书编写中的错误或不妥之处，希望提出宝贵意见，以便日臻完善。

编 者

2014 年 6 月

目 录

第一部分 概论	1
第一节 乳腺的解剖与组织结构	1
第二节 乳腺发育异常	11
第三节 WHO 乳腺癌分类	14
一、2012 年乳腺癌新版 WHO 分类	14
二、2003 年乳腺癌 WHO 分类	16
三、2012 年乳腺癌新版 WHO 分类解析	18
第四节 乳腺癌的基因分型	31
一、非基底细胞样乳腺癌的基因表型	31
二、基底细胞样乳腺癌的基因表型	33
第二部分 基底细胞样乳腺癌	36
第一节 简介	36
一、定义	36
二、基底细胞样乳腺癌的认识过程	36
三、流行病学	37
第二节 临床表现和组织形态特点	40
一、临床表现	40
二、组织病理形态特征	40
第三节 分子学特点	47
一、基因表型	47

二、免疫表型	47
三、免疫表型研究的新进展	50
第四节 前驱病变的研究	56
第五节 超微结构及分子遗传学	56
一、超微结构特征	56
二、分子遗传学	57
第六节 生物学行为及临床预后	59
一、生物学行为	59
二、临床预后	59
三、标记物与预后的关系	59
第七节 发病机制的研究进展	63
一、缺氧与基底细胞样乳腺癌	63
二、BRCA5 与基底细胞样乳腺癌	68
三、抗凋亡机制与基底细胞样乳腺癌	72
四、增殖与基底细胞样乳腺癌	72
五、上皮间质转化 (EMT) 与基底细胞样乳腺癌	73
六、其他	76
第八节 基底细胞样乳腺癌治疗方法的探讨	113
一、基底细胞样乳腺癌与传统化疗方案	113
二、基底细胞样乳腺癌与靶向治疗	114

第一部分

概 论

第一节 乳腺的解剖与组织结构

乳腺位于皮下浅筋膜的浅层与深层之间。浅筋膜伸向乳腺组织内形成条索状的小叶间隔，一端连于胸肌筋膜，另一端连于皮肤，将乳腺腺体固定在胸部的皮下组织之中。起支持作用和固定乳房位置的纤维结缔组织称为乳房悬韧带或 Coopers 韧带。浅筋膜深层位于乳腺的深面，与胸大肌筋膜浅层之间有疏松组织相连，称乳房后间隙。它可使乳房既相对固定，又能在胸壁上有一定的移动性（图 1-1-1，图 1-1-2）。有时，部分乳腺腺体可穿过疏松组织而深入到胸大肌浅层。纤维结缔组织伸入乳腺组织之间，形成许多间隔。这些纤维结缔组织对乳房起固定作用，使人站立时乳房不致下垂，所以称为乳房悬韧带。患乳腺癌的时候，肿瘤可侵犯此韧带使之收缩，所以乳房皮肤凹陷，形成“橘皮”样表现。

乳腺的数目（2～20）与位置（在腹部或者胸部上）因物种而异，大多数哺乳动物乳腺开口为乳头，乳头上有一定数量的乳导管开口，但只有一个乳导管通向储存腔。由脂肪组织发出的纤维隔将乳腺分为 15～20 个乳腺叶，每个乳腺叶都有一个输乳管，输乳管会在近乳头处形成膨大的输入管窦，末端变细并开口于乳头（图 1-1-3，图 1-1-4）。

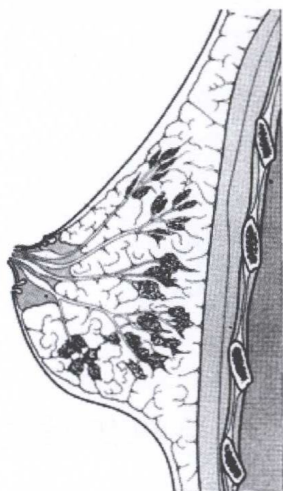


图 1-1-1 乳腺纵切面

从外到内依次为：输乳管、大小导管、腺泡

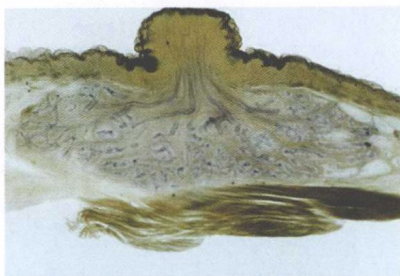


图 1-1-2 乳房的纵切面

表面是表皮和真皮，皮下脂肪内充满许多葡萄串状的乳腺组织，往下是胸肌

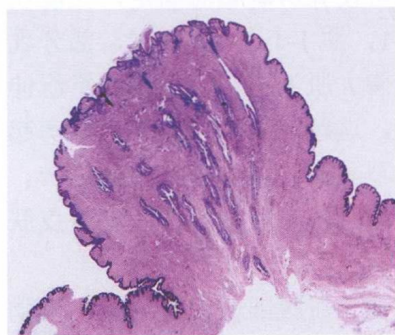


图 1-1-3 乳头的纵切

表面有很多的皱褶，里面有一些大导管，乳头表面输乳管有角质填充

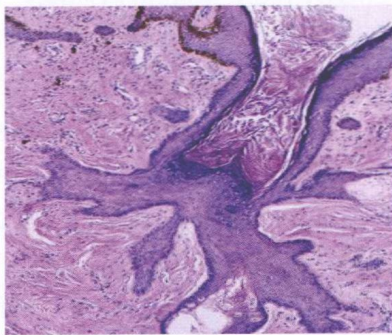


图 1-1-4 输乳管内角质栓

这个物理屏障可以防止细菌进入非泌乳女性的导管

乳腺由大汗腺衍生而来，从组织学角度，人体有汗腺、乳腺、唾液腺、耵聍腺，这几个都是同源性的腺体，都是由大汗腺衍生而来的，所以乳腺具有大汗腺的组织学特点，乳腺是多管泡状腺，就像一个个葡萄串一样，而且乳腺是乳腺脂肪体里的，也叫脂肪囊，就像一串串葡萄埋在脂肪体里，这就是乳腺组织学要点（图 1-1-5，图 1-1-6）。乳腺被结缔组织分隔为 15 ~ 25 个叶，每个叶又分为若干小叶，每个小叶是 1 个复管泡状腺。乳腺导管包括小导管、中导管、大导管和总导管。小导管又分小叶内小导管和小叶外小导管，小叶内有小导管的小叶内部分，以及和小导管延续的多个终末导管，有的专著中称作腺泡，小叶与其终末导管一起被称为终末导管——小叶单位（TDLU）（图 1-1-7，图 1-1-8）。如果乳腺出现分泌，就是哺乳期，导管腔有乳汁分泌，就叫腺泡，静止期没有分泌时就叫终末导管（图 1-1-9 ~ 图 1-1-11）。总导管也称输乳管，和大导管相连续，开口于乳头，输乳管被覆的是复层鳞状上皮，

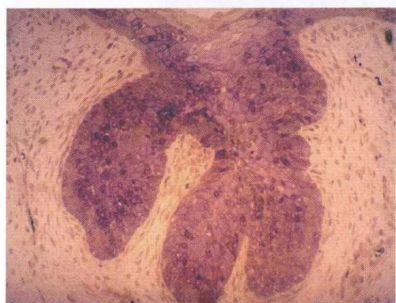


图 1-1-5 输乳管早期分支的纵切面（环氧树脂包埋 甲苯胺蓝染色 63×）

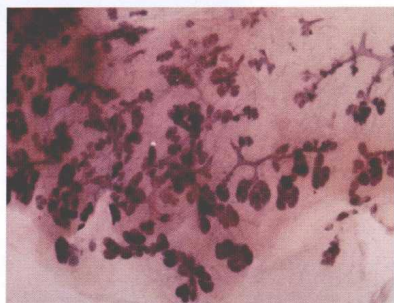


图 1-1-6 正常乳房全标本包埋
多管泡状腺像一串串葡萄

胚胎时的表皮，表皮向真皮下陷，上皮脚延伸下来后发育成熟成多管泡状腺，这就是乳腺的胚胎发生

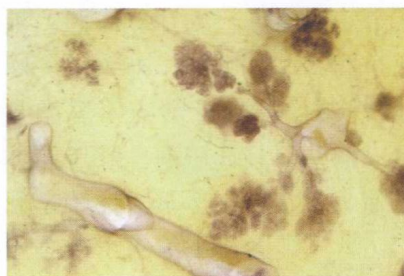


图 1-1-7 正常乳房全标本包埋放大
显示 TDLU 的结构

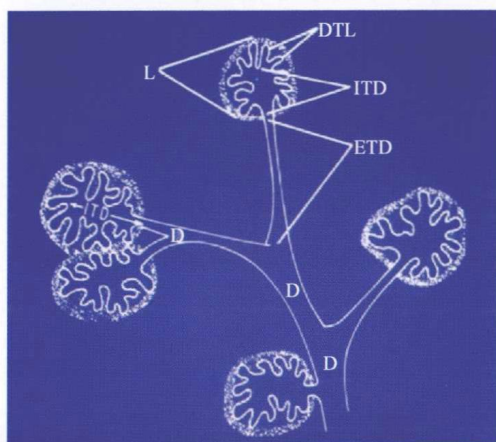


图 1-1-8 乳腺多管泡状腺结构

从小导管直到小叶的结构，Dust 为导管，ETD 为小叶外终末导管，ITD 为终末导管小叶内部分，DTL 为小导管单位也叫终末导管，TDLU 为终末导管小叶单位

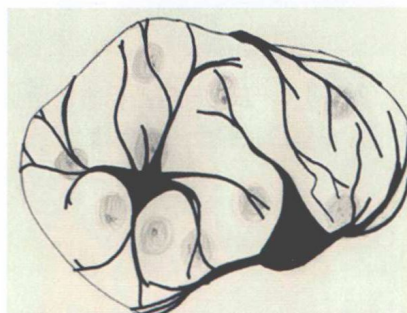


图 1-1-9 终末导管

黑色、呈蜘蛛网状的是肌上皮，被环绕的浅色的是腺上皮

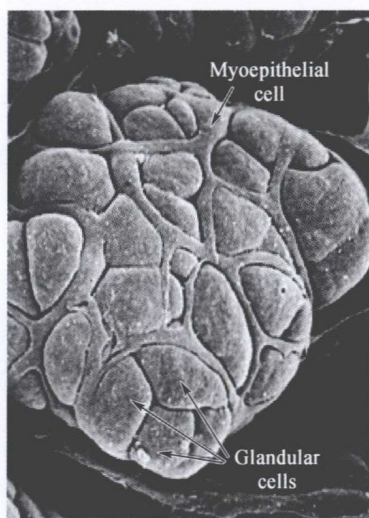


图 1-1-10 终末导管扫描电镜下
乳腺终末导管就像一个网兜

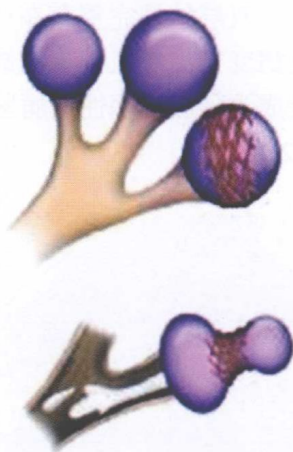


图 1-1-11 终末导管泌乳

红色的是肌上皮细胞，肌上皮不收缩的时候，小叶里面是饱满的，内含乳汁，肌上皮收缩时，腺泡内的乳汁排出

和皮肤是一样的，大导管是双层柱状，中导管是单层柱状，小导管不管是小叶内还是小叶外，都是单层立方的，终末导管也是单层立方上皮，因此，从上皮细胞的形态基本上就可以区分大、中、小导管。小导管小叶内、小叶外、终末导管都是单层立方，关键是看它的间质来区分，小叶内的间质位特别强调的是特化间质，它的组织学形态特点是：疏松的纤细、淡染间质，而小叶外的间质是致密较红染的间质，看到小叶内的间质，说明小叶内结构是存在的，随月经周期变化，雌激素和孕激素也随着激素水平的高低而改变，而小叶外间质一般不受激素影响，病理医师要充分认识这一组织学特点。

正常乳腺导管和腺泡均由两层细胞构成，即内层的腺上皮细胞和外层的肌上皮细胞（myoepithelial cells, MECs）。肌

上皮位于腺上皮与基底膜之间，其胞浆中富含肌纤维，具有收缩性。双层结构完整存在通常是乳腺良性病变的组织学标志，恶性病变则出现肌上皮的缺失或不完整，因此，肌上皮存在与否就成为乳腺良恶性疾病鉴别诊断的重要指标（图 1-1-12 ~ 图 1-1-27）。

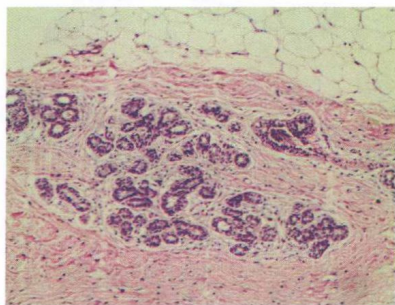


图 1-1-12 乳腺小叶 HE 染色
(HE, $\times 100$)

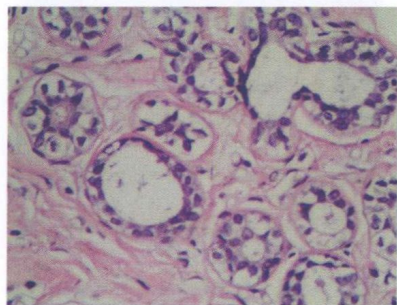


图 1-1-13 小叶终末导管 HE 染色
小叶终末导管的双层上皮结构，内层单层立方上皮为腺上皮，外层胞质透明的为肌上皮 (HE, $\times 400$)

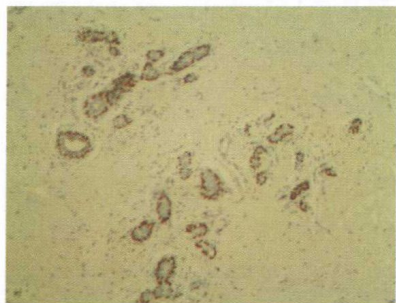


图 1-1-14 乳腺终末导管肌上皮
P63 阳性，细胞核棕黄色 (IHC, $\times 100$)

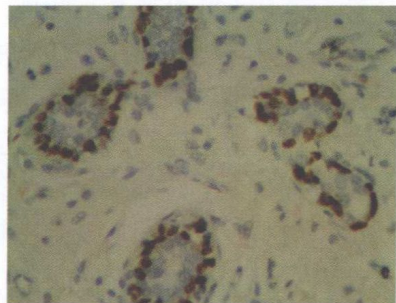


图 1-1-15 终末导管肌上皮
P63 阳性，细胞核棕黄色，内层腺上皮阴性 (IHC, $\times 400$)

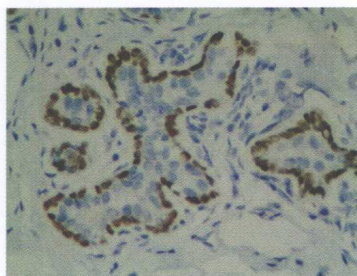


图 1-1-16 小叶内导管肌上皮

阳性 P63, 细胞核棕黄色, 内层腺上皮阴性 (IHC, $\times 400$)



图 1-1-17 乳腺切片

S-100、乳腺小叶、小导管及终末导管肌上皮阳性, 细胞质棕黄色 (IHC, $\times 100$)

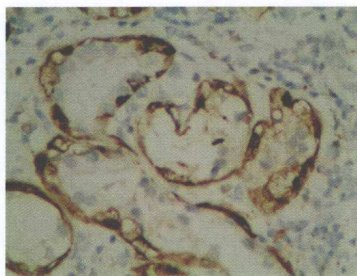


图 1-1-18 乳腺切片

乳腺小叶, 小导管及终末导管肌上皮 S-100 阳性, 内层腺上皮阴性 (IHC, $\times 400$)

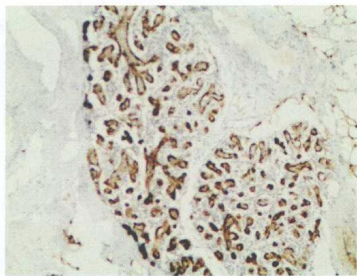


图 1-1-19 乳腺切片

乳腺小叶, 小导管及终末导管肌上皮 S-100 阳性, 细胞质棕黄色 (IHC, $\times 100$)

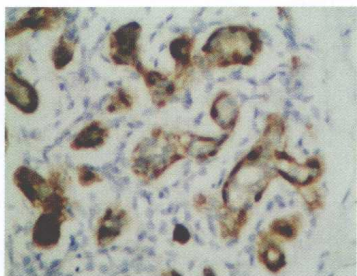


图 1-1-20 乳腺切片

乳腺小叶, 小导管及终末导管肌上皮 S-100 阳性, 内层腺上皮阴性 (IHC, $\times 400$)

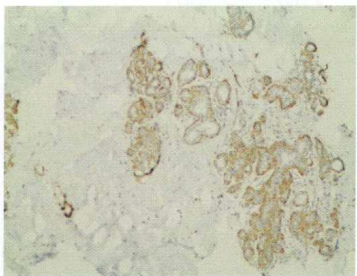


图 1-1-21 乳腺切片

乳腺小叶, 小导管及终末导管肌上皮 SMA 阳性, 细胞质棕黄色 (IHC, $\times 100$)

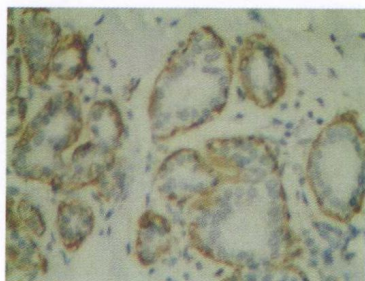


图 1-1-22 乳腺切片

乳腺小叶，小导管及终末导管肌上皮 SMA 阳性，内层腺上皮阴性（IHC， $\times 400$ ）

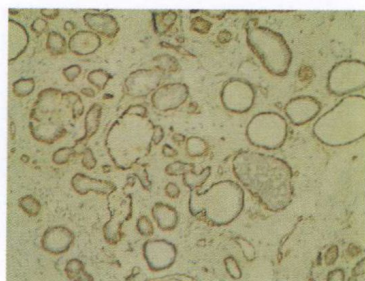


图 1-1-23 乳腺切片

乳腺小叶，小导管及终末导管肌上皮 SMA 阳性，细胞质棕黄色（IHC， $\times 100$ ）



图 1-1-24 乳腺小叶增生

小导管及终末导管肌上皮 SMA 阳性，腺上皮呈筛状增生，SMA 阴性，（IHC， $\times 400$ ）

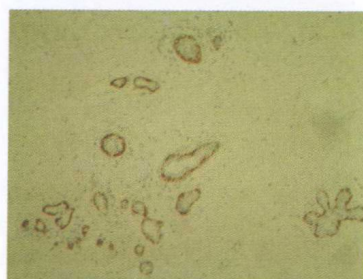


图 1-1-25 乳腺 Calponin 标记

乳腺小导管及终末导管肌上皮阳性，细胞质棕黄色（IHC， $\times 100$ ）



图 1-1-26 乳腺 Calponin 标记

乳腺小导管肌上皮阳性，内层腺上皮阴性（IHC， $\times 400$ ）

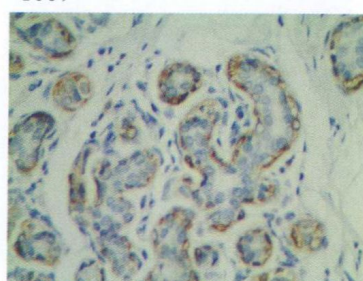


图 1-1-27 乳腺 Calponin 标记

乳腺小导管及终末导管肌上皮阳性，腺上皮阴性（IHC， $\times 400$ ）