

# 基底细胞样乳腺癌的形态学和免疫组织化学研究

张伟, 张帆, 徐国祥, 何雷

**摘要:** 目的 观察基底细胞样乳腺癌 (basal like breast carcinoma, BLBCs) 的形态学和免疫组织化学特征, 并探讨其诊断标准。方法 对 45 例 BLBCs 与 15 例腔 A 型乳腺癌进行形态学观察及免疫组化检测, 使用一抗包括 CK5/6, CK14, SMA, CD10, P63, CD117, EGFR, Vimentin, cyclin E, SKP2, Ki67 等指标。结果 BLBCs 形态学特征主要有: 推进性生长方式 ( $P=0.000$ ); 肿瘤间质有不同程度的淋巴细胞浸润 ( $P=0.000$ ); 地图样坏死 ( $P=0.000$ ); 非典型髓样癌特征 ( $P=0.015$ ); 泡状核样 ( $P=0.017$ ); 核分裂象多见 ( $P=0.000$ ); BLBCs 高度表达以下免疫指标: CK5/6 ( $P=0.000$ ), Vimentin ( $P=0.000$ ), CD117 ( $P=0.018$ ), cyclin E ( $P=0.000$ ), SKP2 ( $P=0.007$ )。结论 BLBCs 是经基因表型证实的一种特殊亚型的乳腺浸润性癌, 形态学特征结合免疫组化特点可替代性诊断 BLBCs。

**关键词:** 乳腺肿瘤; 基底细胞样; 形态学; 免疫组织化学

中图分类号: R 737.9 R 392.3 文献标识码: A 文章编号: 1001-7399(2009)01-0024-06

## Immunohistochemical and morphological characteristics of the Basal like subtype of invasive breast carcinoma

ZHANG Wei, ZHANG Fan, XU Guo-xiang, HE Lei

(Department of Pathology, Yijishan Hospital Wannan Medical College, Wuhu 241001, China)

**Abstract:** Purpose To investigate the immunohistochemical and morphological characteristics of the basal like subtype of the invasive breast carcinoma (BLBCs) and to discuss the diagnosis standard. Methods Forty-five cases of basal like and 15 cases of luminal A were observed under light microscope with stains of hematoxylin-eosin and immunohistochemical staining. The first antibodies included CK5/6, CK14, SMA, CD10, P63, CD117, EGFR, Vimentin, cyclin E, SKP2, Ki67, et al. Results Morphologic features significantly associated with BLBCs included pushing margin of invasion ( $P=0.000$ ), tumor stromal lymphocytic infiltrate ( $P=0.000$ ), geographic necrosis ( $P=0.000$ ), atypical medullary features ( $P=0.015$ ), vesicular nuclear chromatin ( $P=0.017$ ), markedly elevated mitotic count ( $P=0.000$ ). Meanwhile, most BLBCs showed strongly immunoreactivity for CK5/6 ( $P=0.000$ ), vimentin ( $P=0.000$ ), CD117 ( $P=0.018$ ), cyclin E ( $P=0.000$ ), SKP2 ( $P=0.007$ ). Conclusions BLBCs identified by microarray profiling are unusual subtype of invasive breast carcinoma. The diagnosis of BLBCs depends on the morphologic features and immunohistochemical results.

**Key words:** breast neoplasms; basal like; morphology; immunohistochemistry

乳腺癌是一种具有异质性的疾病, 包括多种形态学和分子遗传学个体。当今国际乳腺病理学专家提倡根据 DNA 组织芯片基因表型将乳腺癌分为五种亚型: 腔 A 型 (Luminal A)、腔 B 型 (Luminal B)、正常乳腺样型 (normal breast like)、HER2 过表达型 (HER2 overexpressing)、基底细胞样型 (basal like), 它们具有独立的生物学行为和临床预后<sup>[1,2]</sup>; 其中基底细胞样乳腺癌 (basal like breast carcinomas, BLBCs) 具有最高的增值指数和不良的临床预后<sup>[3]</sup>。尽管基因表型是鉴定 BLBC 的金标准<sup>[3]</sup>, 但这种方法并不能被常规使用, Niehsen 等<sup>[4]</sup>率先用 4 种免疫

组化指标 (ER, HER2, CK5/6 和 (或) EGFR) 替代性诊断 BLBCs 与基因表型相比, 其敏感性为 76%, 特异性是 100%; 并发现无论是运用基因表型还是免疫组化的方法, BLBCs 占有所有乳腺癌的比例为 15%~25%。目前关于 BLBCs 的形态学特征和免疫表型判定标准尚未完全统一, 因此, 笔者对 45 例 BLBCs 进行回顾性研究。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 复习皖南医学院弋矶山医院 2002~2007 年 458 例乳腺浸润性导管癌 (IDC) 外检病理存档切片, 根据 Elston 和 Ellis 半定量法<sup>[5]</sup> 进行乳腺癌组织学分级, 筛选出 IDCs 156 例, 根据免疫组化指标 (ER, PR, HER2) 选择两组病例: 研究组为 45 例 BLBCs (ER 及 HER2 阴性), 对照组为 15 例腔 A

收稿日期: 2009-01-12

作者单位: 皖南医学院弋矶山医院病理科, 芜湖 241001

作者简介: 张伟, 女, 医师。Email: weiskj1981@163.com

张帆, 男, 主任医师, 通讯作者。Tel: (0553) 5739428

型乳腺癌 (ER阳性及 HER2 阴性), 选择相同组织学级别且 5 种类型中最多的一种类型<sup>[9]</sup>作对照, 可以更加清晰的展示 BLBCs 的形态学及免疫组化特点。标本均为 10% 福尔马林液固定, 常规石蜡包埋。

**1.2 方法** 每例选择癌组织分化最差的蜡块行 4  $\mu$ m 厚连续切片, 免疫组化采用 SP 法, 一抗均为即用型鼠抗人单克隆抗体, 包括 CK5/6、CK14、P63、SMA、CD10、CK19、CK8/18、E-cadherin、EGFR、Vim、bcl2、CD117、SKP2、cyclin E、Ki67、P53。SP 试剂盒和抗体购自北京中杉金桥公司, 按产品说明书步骤进行染色。

**1.3 免疫组化结果判定** EGFR、CD10 呈胞膜染色, CK5/6、CK14、CK19、CK8/18、SMA、Vim 呈胞质染色, SKP2、cyclin E、Ki67、P53、P63 呈胞核染色, bcl2、CD117、E-cadherin 呈胞膜和 (或) 胞质染色。参考 Gatalica<sup>[7]</sup> 的 H-Score (H=IP), 染色强度 (I) 依次为 0 (无色)、1 (淡黄色)、2 (棕黄色)、3 (棕褐色); 染色范围 (P) 以染色细胞所占百分比打分: 未见染色为 0, 阳性细胞 < 25% 为 1, 25% ~ 50% 为 2, > 50% 为 3。染色强度 (I) 与染色范围 (P) 的积即为免疫组化反应结果, 积分为 0 判为阴性, 1 ~ 2 分判为 (+), 3 ~ 4 分判为 (++)、5 ~ 6 分判为 (++), 阳性表达包括 (+ ~ ++), 弱阳性为 (+), 强阳性为 (++)。

**1.4 统计学处理** 所有数据采用 SPSS 13.0 软件包进行统计分析, 组间比较用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

**2.1 临床资料** 45 例 BLBC 均为女性患者, 年龄 27 ~ 67 岁, 平均 48.1 岁, 左侧乳腺 24 例, 右侧乳腺 21 例, 肿块直径 1 ~ 6.5 cm, 平均 3.3 cm; 15 例腔 A 型乳腺癌均为女性患者, 年龄 32 ~ 71 岁, 平均 46.7 岁, 左侧乳腺 9 例, 右侧乳腺 6 例, 肿块直径 1.1 ~ 8 cm, 平均 3.3 cm。

**2.2 形态学特征** BLBC 均由实性巢状、片状的癌细胞组成, 未出现管状分化, 84% 肿瘤呈推进性生长方式; 84% 肿瘤周边或癌细胞之间有不同程度的淋巴细胞浸润 (图 1); 49% 肿瘤呈现非典型髓样癌的特征; 60% 出现地图样坏死 (图 2); 24% 癌细胞中央出现无细胞性纤维化区; 癌细胞胞质欠丰富, 核质比高, 胞核呈卵圆形, 62% 呈泡状核样, 核分裂象多见 (图 3), 69% 核分裂象 > 20/10 HPF, 84% 可见核仁, 部分隐约可见, 部分十分明显; 4% 伴有鳞状细胞

化生 (图 4)。与腔 A 型相比, 其中在推进性生长方式 ( $P=0.000$ ), 出现地图样坏死 ( $P=0.000$ ), 伴有间质的淋巴细胞浸润 ( $P=0.000$ ), 表现非典型髓样癌特征 ( $P=0.015$ ), 癌细胞呈泡状核样 ( $P=0.017$ ), 高核分裂象数 ( $P=0.000$ ) 这几方面均存在差异 (表 1)。

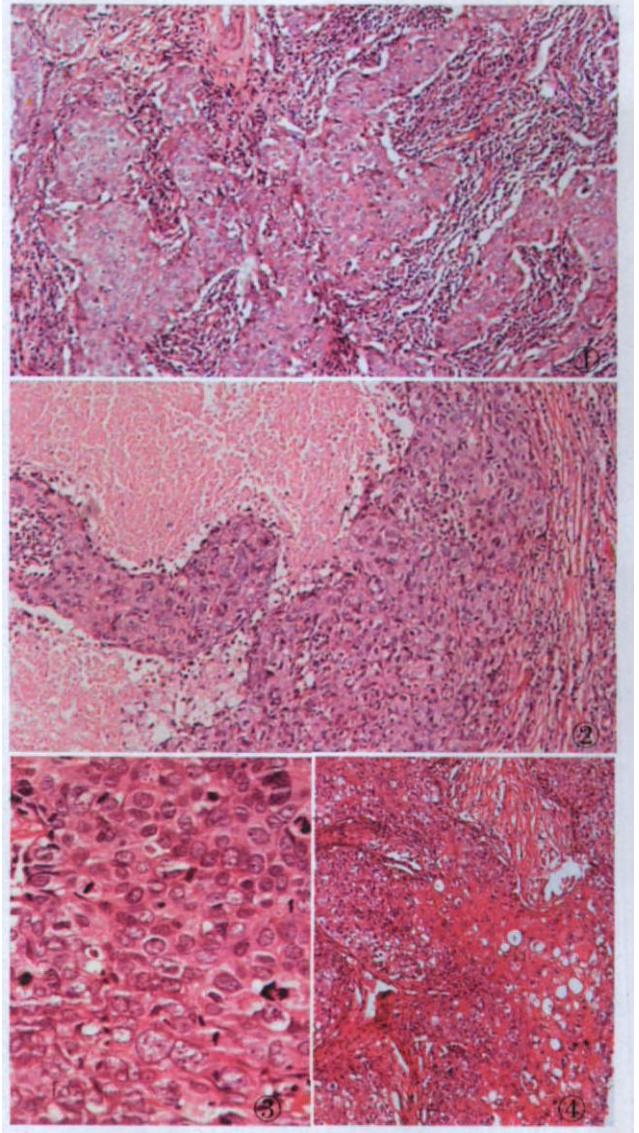


图 1 BLBC 的间质伴淋巴细胞浸润 图 2 BLBCs 可见地图样坏死 图 3 BLBC 的瘤细胞呈泡状核样, 核分裂象易见 图 4 BLBCs 伴鳞状细胞化生

**2.3 免疫表型** 与腔 A 型相比, BLBCs 高度表达 CK5/6 (图 5)、Vim (图 6)、CD117、cyclin E (图 7)、SKP2 (图 8), 其中 CK5/6 及 Vim 大多数 (超过阳性例数的 50%) 表现为强阳性, CD117、cyclin E 及 SKP2 大多数为弱阳性; 并且几乎全部 BLBCs 表达腺上皮标记 CK8/18 (88.9%) 及 CK19 (84.4%)。多数 BLBCs 还表达 EGFR (71.1%)、P53 (66.7%)。



及 Ki67(95.6%)与腔 A型差异无显著性 ( $P>0.05$ );部分 BLBCs弱阳性表达 CK14(20%)、P63(6.7%)、SMA(17.8%)及 CD10(17.8%)。基底型角蛋白 CK14与 CK5/6相比,前者阳性例数明显少于后者,阳性强度也均弱于后者(表 2)。

表 1 BLBC与腔 A型乳腺癌的形态学特征

肿瘤特征	BLBCs	腔 A型	P值
	n=45(%)	n=15(%)	
核分裂象> 20/10HFP	31/45(69)	0/15(0)	0.000
核仁	38/45(84)	9/15(60)	0.103
地图样坏死	27/45(60)	0/15(0)	0.000
泡状核	28/45(62)	4/15(27)	0.017
染色质粗	17/45(38)	12/15(80)	0.005
推进行边缘	38/45(84)	4/15(27)	0.000
浸润性边缘	7/45(16)	11/15(73)	0.000
间质淋巴细胞浸润	38/45(84)	2/15(13)	0.000
非典型髓样癌特征	22/45(49)	2/15(13)	0.015
中央无细胞性纤维化	11/45(24)	4/15(27)	1.000
伴化生性成分	2/45(4)	1/15(7)	1.000

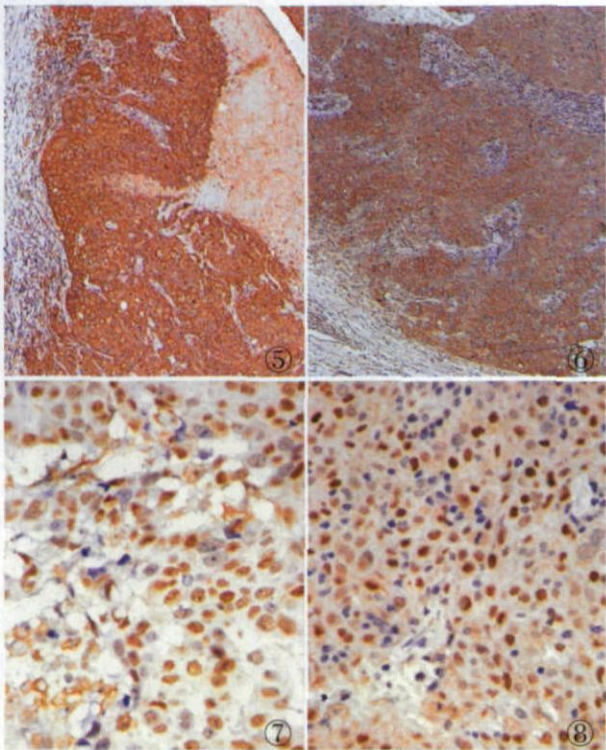


图 5 瘤细胞 CK5/6呈弥漫(+)，SP法 图 6 瘤细胞 Vimentin弥漫(+)，SP法 图 7 瘤细胞 cyclin E(+)，SP法 图 8 瘤细胞 SKP2(+)，SP法

### 3 讨论

3.1 流行病学特点 乳腺基底细胞样癌少见。在国外，Jones等<sup>[8]</sup>运用免疫组化方法发现基底细胞样/肌上皮样标记(CK5/6和 CK14)在 IDC中的表

表 2 BLBC与腔 A型乳腺癌的免疫组化结果

免疫表型	BLBCs (%)	腔 A型乳腺癌 (%)	P值
CK5/6	44/45(97.8)	5/15(33.3)	0.000
CK14	9/45(20)	1/15(6.7)	0.424
SMA	8/45(17.8)	0/15(0)	0.188
CD10	8/45(17.8)	0/15(0)	0.188
P63	3/45(6.7)	0/15(0)	0.732
CD117	16/45(35.6)	0/15(0)	0.018
bc12	20/45(44.4)	14/15(93.3)	0.001
EGFR	32/45(71.1)	11/15(73.3)	1.000
Vimentin	30/45(66.7)	1/15(6.7)	0.000
cyclin E	25/45(55.6)	0/15(0)	0.000
SKP2	24/45(53.3)	2/15(13.3)	0.007
P53	30/45(66.7)	9/15(60)	0.639
Ki67	43/45(95.6)	14/15(93.3)	1.000
CK8/18	40/45(88.9)	15/15(100)	0.418
CK19	38/45(84.4)	14/15(93.3)	0.661
E-cadherin	38/45(88.4)	15/15(100)	0.246

达率为 2%~18%，在 IDCs中的表达率约为 25%；Rodríguez-Piñilla等<sup>[9]</sup>和 Fulford等<sup>[10]</sup>报道基底样表型在 IDCs中表达率分别为 18.9%及 19.4%；在我院，BLBCs占 IDCs的 28.8%，占 DC的 9.8%，与国外报道基本相近。Carey等<sup>[11]</sup>报道 BLBCs在绝经前的美国黑人妇女(39%)的发病率高于绝经后美国黑人妇女(14%)和美国非黑人妇女(16%)，而腔 A型并没有这种流行特点；我国女性患者是否具有这种特点，有待积累大量病例进一步研究。皋岚湘等<sup>[12]</sup>报道一组 BLBC患者平均年龄为 50岁；我院 BLBC患者平均年龄 48.1岁，腔 A型患者平均年龄 46.7岁，两组相比 BLBCs未显示出发病年龄较早(<50岁)<sup>[13]</sup>。

### 3.2 病理形态学特点与免疫组化结果

3.2.1 病理形态学特点 BLBCs是经基因表型证实的乳腺浸润性癌的一个特殊亚型，它的病理形态学特征及免疫表型还没有达成共识。我们对比研究发现，BLBCs具有一些恒定且独特的形态学特征(如上所述)；Livasy等<sup>[3]</sup>和 Fulford<sup>[10]</sup>等研究的病例，也具有以上这些特征，同时他们还分别报道了一些少见的特点——伴有顶浆分泌和伴梭形细胞化生；本组 BLBCs只观察到 2例伴有鳞状细胞化生。El-Rhin等<sup>[14]</sup>观察到 1例化生性癌和 1例梭形细胞癌表达基底细胞样表型；Reis-Filho等<sup>[15]</sup>认为只要是化生性的乳腺癌，都具有基底细胞样表型；这也从某一角度说明了 BLBCs伴有化生性成分并非偶然事件，可能是它的形态学特点之一，需要大宗病例进一步研究。

Jacquemier等<sup>[16]</sup>和 RodríguezPínilla等<sup>[9]</sup>研究发现髓样癌和伴有髓样癌特征的浸润性导管癌具有基底细胞样表型; Vincent Salmon等<sup>[17]</sup>也认为髓样癌是 BLBCs中的一部分。但我们知道髓样癌恶性程度低临床预后好,而 BLBCs临床预后差,这两者如何统一?可以用 BLBC的异质性解释。髓样癌与预后不良的 BLBC在形态学上很相似,免疫表型也相同,如何把两者区分开,是病理工作者面临的一项新课题。

**3.2.2 免疫组化特点** cDNA组织芯片基因表型将乳腺癌分为五种亚型:腔 A型(luminal A)、腔 B型(luminal B)、正常乳腺型(normal breast like)、HER2过表达型(HER2 overexpressing)、基底细胞样型(basal like)。国内学者<sup>[18]</sup>提出 BLBCs的诊断标准必须符合 ER及 HER2阴性,至少表达一种基底细胞型角蛋白(CK5/6, CK14, CK17, 34βE12等)和(或)肌上皮标记物(β3, SMA, CD10等);国际较认可的诊断标准是 Nielsen等<sup>[4]</sup>的标准:ER及 HER2阴性,CK5/6和(或)EGFR阳性。本组 BLBCs符合国内外诊断标准。

正常乳腺导管至少包含3种上皮细胞:腺上皮细胞、基底样/肌上皮样细胞及干细胞。正常乳腺基底样/肌上皮样细胞免疫组化表达基底细胞型角蛋白(CK5/6, CK14, CK17)、β3, SMA, CD10及 Vim;腺上皮细胞表达 CK8/18, CK19<sup>[3]</sup>。对乳腺浸润性癌基底细胞样亚型的分子细胞学研究也是在于这种肿瘤与正常乳腺基底样/肌上皮样细胞具有相似的免疫表型,包括可以表达 CK5/6, CK14, CK17<sup>[12]</sup>。本组 BLBCs对 CK5/6 强阳性高表达,可以认为 CK5/6 是 BLBCs特异性指标,均与文献报道一致<sup>[12]</sup>。另一种基底细胞型角蛋白 CK14的表达率较低(20%),同时表达 CK5/6 与 CK14的病例相比,CK14的阳性强度均弱于 CK5/6 且 CK5/6 阴性的1例 BLBC也未表达 CK14。基底细胞型角蛋白并不是在所有 cDNA组织芯片证实的 BLBCs中均表达,要不断寻找其它基底细胞亚型的免疫指标<sup>[3]</sup>。目前为止,对于 BLBC最有效的基底细胞型角蛋白为 CK5/6。

肌上皮型标记物(SMA, CD10及 β3)在 BLBCs弱阳性低表达,可以认为 SMA, CD10及 β3对 BLBCs诊断价值有限。但 Matos等<sup>[9]</sup>认为 β3是诊断 BLBCs的重要指标之一。Livasy等<sup>[3]</sup>研究表明肌上皮型标记物 SMA, CD10及 β3对 BLBCs意义不大,并且否定了 BLBC起源于肌上皮的理论。

随着对乳腺干细胞和乳腺癌干细胞的深入研究<sup>[3,19]</sup>,多数学者支持 BLBCs起源于干细胞,它具有向腺上皮(表达 CK8/18, CK19)和肌上皮(表达 SMA, CD10及 β3)双向分化潜能。因此, BLBCs在表达基底细胞型角蛋白的同时几乎全部表达腺上皮标记<sup>[20,21]</sup>。

Livasy等<sup>[3]</sup>及张安民<sup>[22]</sup>等均认为 Vim与 CK5/6的强表达是 BLBCs最特异性的指标。本组 BLBCs强阳性高表达 Vim(P=0.000)也支持上述观点。为什么会表达 Vim呢?曾有人推测 BLBCs起源于肌上皮,发生了从上皮向间叶的去分化,故而表达 Vim;但是干细胞起源学说否定了这种理论。笔者认为可能是干细胞还具有向上皮与间叶双向分化的原故。

CD117(c-kit)首先被用于检测胃肠道间质瘤,现已发现它在多种细胞表达,在正常乳腺组织的上皮细胞可以表达,在 BLBCs的肿瘤细胞也可以表达。Nielsen等<sup>[4]</sup>认为 c-kit在 BLBCs中表达比在其它乳腺癌常见,并且认为在 mRNA检测时, c-kit是基底细胞样表型最好的指标之一,但是免疫组化时 c-kit的表达率较低,而实际上 c-kit基因是存在的。本组 BLBCs的 CD117 表达率为 35.6%(P=0.018),可以认为 CD117对于 BLBCs具有一定价值,同时给也 BLBCs的临床治疗带来某种提示,是否可以尝试使用 Gleevec(格列卫)。

EGFR(HER1)在正常乳腺组织基底细胞层边缘的间质细胞中表达。Nielsen等<sup>[4]</sup>研究认为 EGFR在基底细胞样表型中经常表达,很少出现在基底细胞型角蛋白阴性的病例中,在 ER阳性的病例(组织学分级为 I~II级)中表达率只有 2.0%;本文 EGFR在 BLBCs与腔 A型中表达率均较高,对比无差异(P>0.05)似乎并不支持上述观点,分析原因,可能由于本文腔 A型选择的病例组织学级别过高(组织学分级为 II级)或者,东西方人种的差异,或者,ER阳性腔 A型中还存在基底细胞样基因表型(有学者报道,部分 BLBCs会出现 ER阳性<sup>[20,23]</sup>或 c-erbB2(HER2)过表达及基因扩增<sup>[6]</sup>)。本文的研究结果是否提示 EGFR与乳腺癌的组织学级别有相关性,有待进一步研究。bc12的表达与 ER呈正相关<sup>[6]</sup>;这就比较容易理解,在腔 A型中 bc12的表达明显高于 BLBCs(P=0.001)的原因。

在我们目前的外检工作中,对乳腺癌患者检测激素受体(ER/PR)及 HER2已成为常规,对于“二阴症”(ER及 HER2阴性)的病例,应仔细观察其组

织学特征,并结合免疫组化指标 (CK5/6、Vim、CD117、cyc lin E、SKP2、CK8/18、CK19),防止漏诊 BLBCs给患者预后造成影响。

**3.3 生物学行为及临床预后** BLBCs作为1个独立亚型的最重要的意义在于它有特殊的生物学行为和临床预后<sup>[2,4,8,11,21]</sup>。在年龄、淋巴结状态及组织学分级一致的情况下, BLBCs要比非 BLBCs病例的临床缓解期和总生存期要短,并且与 BRCA1突变相关<sup>[3,6,8,24]</sup>,易早期复发及发生中枢神经系统(脑)的转移<sup>[25]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>指出,基底细胞样标记(CK5/6、CK17)是肿瘤的不良预后因子;在淋巴结无转移的病例中,Vim的表达与总生存率呈负相关;另有学者<sup>[4]</sup>指出 EGFR(HER1)的表达是不受淋巴结状态及肿瘤大小影响的一个预后不良因素,CD117(c-kit)的表达不影响肿瘤预后。cyc lin E的表达不仅与肿瘤的不良预后强烈相关,而且影响肿瘤的生长方式,使肿瘤呈推进性生长<sup>[26]</sup>。cyc lin E与 P53在乳腺癌中表达显著相关,两者共同阳性表达的乳腺癌,患者5年生存率明显低于阴性者<sup>[27]</sup>。本组 BLBCs中 cyc lin E与 P53共同阳性表达率为42.2%。SKP2是一种原癌基因,它的过表达通常与二阴症(ER—、HER2—)及基底细胞样表型相关,通过降低细胞周期数抑制因子 P27造成不良的预后<sup>[28]</sup>。以上诸多因子均说明 BLBCs的临床预后不良。BLBCs的不良预后在治疗中的表现为对激素受体及三苯氧胺不敏感,主要原因在于 ER及 HER2阴性,这给传统治疗带来了新的挑战。由于 BLBCs与 BRCA1的相关性,给 BLBCs的治疗提供了新的思路——调控 BRCA1通路来实施治疗。BLBCs还有特殊的转移途径,易转移到脑及内脏器官(肺)而不是骨骼<sup>[25]</sup>;这提示 BLBCs术后随访的重点是头颅及胸腹部 CT而不是骨骼 ECT。对 BLBCs认识还很充分,分子生物学及遗传学将是我们今后的研究方向。

#### 参考文献:

- [1] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. *Proc Natl Sci USA* 2003 100(14): 8418—8423
- [2] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature* 2000 406(6797): 747—752
- [3] Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. *Mod Pathol* 2006 19(2): 264—271
- [4] Nielsen T, O'Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. *Clin Cancer Res* 2004 10(16): 5367—5374
- [5] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumors: Pathology and Genetics: tumors of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC Press 2003: 19.
- [6] Matos ID, Ufloth R, Alvarenga M, et al. P63, cytokeratin 5 and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinoma [J]. *Vitamins Arch* 2005 447(4): 688—694
- [7] Galicic Z, de SM, Ranby BA, et al. The expression of Fhit protein is related inversely to disease progression in patient with breast carcinoma [J]. *Cancer* 2000 88(6): 1378—1383
- [8] Jones CF, Ford E, Gillett C, et al. Molecular cytogenetic identification of subgroups of grade III invasive ductal breast carcinomas with different clinical outcomes [J]. *Clin Cancer Res* 2004 10(18 Pt1): 5988—5997
- [9] Rodriguez Pinilla SM, Rodriguez Gil Y, Moreno Bueno G, et al. Sporadic invasive breast carcinomas with medullary features display a basal-like phenotype [J]. *Am J Surg Pathol* 2007 31(4): 501—508
- [10] Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast [J]. *Histopathology* 2006 49(1): 22—34
- [11] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study [J]. *JAMA* 2006 295(21): 2492—2502
- [12] 皋岚湘, 杨光之, 丁华野, 等. 基底细胞样浸润性乳腺癌病理形态学观察 [J]. *中华病理学杂志*, 2008 37(2): 83—87
- [13] 张庆慧, 徐嘉雯. 提高对基底细胞样乳腺癌和三阴性乳腺癌的认识 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2008 24(2): 131—136
- [14] El-Rehim DM, Pinder SE, Paish CE, et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma [J]. *J Pathol* 2004 203: 661—671
- [15] Reis-Filho JS, Miksezi E, Steele D, et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours [J]. *Histopathology* 2006 49(1): 10—21
- [16] Jacquemier J, Padovani L, Rahayrol L, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype [J]. *J Pathol* 2005 207(9): 260—268
- [17] Vincent-Saunier A, Guehl N, Lucchesi C, et al. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic subgroup of basal-like carcinomas: a heterogeneous neomolecular entity [J]. *Breast Cancer* 2007 9(2): 1—15.
- [18] 吴秉钊, 刘彦仿, 周晓军, 等. 免疫组织化学病理诊断 [M]. 北京: 北京科技出版社, 2007: 425.
- [19] Boecker W, Moll R, Dervan P, et al. Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem/progenitor cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ [J]. *J Pathol* 2002 198(4): 458—467.
- [20] Laakso M, Loman N, Borg A, et al. Cytokeratin 5/14—positive

(下转第 32 页)

才需辅以 EGFR及 34 $\beta$  E12等基底 肌上皮标记物。

由于 BLBC所特有的免疫表型, 激素治疗及针对 HER2的基因靶向治疗均无效。研究表明, 多数 BLBC表达 EGFR<sup>[16]</sup>, 此外, 伴有 BRCA1 突变的乳腺癌常为 BLBC, 且 63%的化生性癌可检测到 BRCA1 甲基化<sup>[17]</sup>, 亦有研究表明, 50%的基底细胞样癌表达 CD117<sup>[3]</sup>, 我们所检测的两例具有基底细胞样表型的 DCIS均表达 CD117, 因此, EGFR、BRCA1 和 c-KIT均可作为 BLBC的治疗靶点。

## 参考文献:

- [1] Perou CM, Serlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *J. Nature* 2000; 406(6797): 747—752.
- [2] 丁华野, 皋岚湘. 乳腺导管原位癌的病理诊断[J]. 诊断病理学杂志, 2003; 10(1): 5—7.
- [3] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. *J. Histopathology* 2007; 50(4): 434—438.
- [4] 张庆慧, 徐嘉雯. 提高对基底细胞样乳腺癌和三阴性乳腺癌的认识[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008; 24(2): 131—136.
- [5] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *J. Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10869—10874.
- [6] Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *J. Mod Pathol* 2006; 19(2): 264—271.
- [7] Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *J. Histopathology* 2006; 49(1): 22—

34

- [8] Dabbs D, J Chivukula M, Carter G, et al. Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistochemical profile. *J. Mod Pathol* 2006; 19(11): 1506—1511.
- [9] Bryan B, Schnitt SJ, Collins CL. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *J. Mod Pathol* 2006; 19(5): 617—621.
- [10] Livasy CA, Perou CM, Karaca G, et al. Identification of a basal-like subtype of breast ductal carcinoma in situ. *J. Hum Pathol* 2007; 38(2): 197—204.
- [11] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina breast cancer study. *J. JAMA* 2006; 295(21): 2492—2502.
- [12] 皋岚湘, 杨光之, 丁华野, 等. 基底细胞样型浸润性乳腺癌病理形态观察[J]. 中华病理学杂志, 2008; 37(2): 83—87.
- [13] Li H, Cherukuri P, Lin Y, et al. Nestin is expressed in the basal/myoepithelial layer of the mammary gland and is a selective marker of basal epithelial breast tumors. *J. Cancer Res* 2007; 67(2): 501—510.
- [14] Nielsen TO, Hsu F D, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *J. Clin Cancer Res* 2004; 10(16): 5367—5374.
- [15] Nadjimi, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, et al. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *J. Am J Clin Pathol* 2005; 123(1): 21—27.
- [16] Sizopikou K, Cobleigh M. The basal subtype of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies. *J. Breast* 2007; 16(1): 104—107.
- [17] Tumer N, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer. *J. Oncogene* 2007; 26(14): 2126—2132.

(上接第 28页)

- breast cancer: the basal phenotype confined to BRCA1 tumors. *J. Mod Pathol* 2005; 18(10): 1321—1328.
- [21] Yehiey F, Mo'ano JV, Evans JR, et al. Deconstructing the molecular portrait of basal-like breast cancer. *J. Trends Mol Med* 2006; 11(1): 537—544.
- [22] 张安民, 李莉, 田玉敏, 等. 乳腺基底细胞样癌的临床病理学观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008; 24(4): 432—435.
- [23] Rodriguez-Pinilla SM, Sarrido-Hernandez E, et al. Prognostic significance of Basal-Like Phenotype and Fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas. *J. Clin Cancer Res* 2006; 12(5): 1533—1539.
- [24] Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S, et al. Basal-like breast carcinomas: clinical outcome and response to chemotherapy. *J. J Clin*

Pathol 2006; 59(7): 729—735.

- [25] Maki DD, and Grossman R. Patterns of Disease Spread in Metastatic Breast Carcinoma: Influence of Estrogen and Progesterone Receptor Status. *J. ANR*, 2000; 21(6/7): 1064—1066.
- [26] Berglund P, Stigall M, Jirstrom K, et al. Cyclin E Overexpression Obscures Infiltrative Behavior in Breast Cancer: A Novel Role Reflected in the Growth Pattern of Medullary Breast Cancers. *J. Cancer Res* 2005; 65(21): 9727—9734.
- [27] 陈军, 张桃华, 陈玲玲, 胡永均. 细胞周期数 E和 P53在乳腺癌中表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008; 24(4): 436—438.
- [28] Sironetti S, DiMarzio L, Di Richardson A, et al. Oncogenic role of the ubiquitin ligase subunit Skp2 in human breast cancer. *J. J Clin Invest* 2002; 110(5): 633—641.