DOI:10.16016/j.1000-5404.202002067

乳腺导管原位癌和导管原位癌伴微浸润患者的临床病理特征及预后差异分析

刘 静,张 晔,阎文婷,钟 玲,谭璇妮,张 婷,张孔涌,陈庆秋,张 毅,姜 军,齐晓伟 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院乳腺甲状腺外科

[**摘要**] **目的** 探讨乳腺导管原位癌(ductal carcinoma in situ,DCIS)和导管原位癌伴微浸润(ductal carcinoma in situ with microinvasion,DCIS-MI)的临床病理特征及预后差异。**方法** 收集2004年1月至2014年12月本院乳腺甲状腺外科489例手术确诊为DCIS或DCIS-MI女性患者,其中DCIS患者240例(49.1%),DCIS-MI患者249例(50.9%)。通过分析患者临床病理数据和随访信息,比较DCIS和DCIS-MI患者在临床病理特征、分子分型及预后等方面的差异。**结果** 295例(60.3%)患者初次确诊年龄<55岁。与DCIS组比较,DCIS-MI组患者具有肿瘤体积偏大($P=0.034$),癌细胞组织学分级高($P<0.05$),ER阳性率低($P<0.05$)等特征;且DCIS-MI组患者腔面A型比例低(54.6% *vs* 63.8%, $P=0.040$),而HER-2过表达型比例高(18.1% *vs* 9.2%, $P=0.004$);两组患者的分子分型分布具有显著性差异($P=0.030$)。DCIS组和DCIS-MI组5年无病生存率分别为93.75%和93.17%,差异无统计学意义(Log-rank,$\chi^2=0.074$,$P=0.785$)。**结论** DCIS与DCIS-MI具有不同的临床病理特征,分子分型分布迥异,预后差异不明显,提示两者处于乳腺癌进展的不同阶段。

[**关键词**] 乳腺肿瘤;乳腺导管原位癌;乳腺导管原位癌伴微浸润;分子分型
[**中图法分类号**] R181.32; R730.43; R737.9 [**文献标志码**] A

Clinicopathological features and prognostic differences of ductal carcinoma *in situ* with ductal carcinoma *in situ* with microinvasion

LIU Jing, ZHANG Ye, YAN Wenting, ZHONG Ling, TAN Xuanni, ZHANG Ting, ZHANG Kongyong, CHEN Qingqiu, ZHANG Yi, JIANG Jun, QI Xiaowei Department of Breast and Thyroid Surgery, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To determine the clinicopathological features and prognostic differences between ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and ductal carcinoma *in situ* with microinvasion (DCIS-MI) of breast cancer. **Methods** A cohort of 489 female patients with surgically diagnosed DCIS ($n=240$, 49.1%) and DCIS-MI ($n=249$, 50.9%) in our hospital from January 2004 to December 2014 were recruited in this study. Their clinicopathological data and follow-up data were collected and analyzed for the differences in clinicopathological data, molecular subtypes and prognosis between DCIS and DCIS-MI patients. **Results** The age of initial diagnosis was usually younger than 55 years old (60.3%) in the 2 groups. Compared with DCIS patients, DCIS-MI patients had larger tumor size ($P=0.034$), higher histological grade ($P<0.05$), and lower ER positive rate ($P<0.05$); DCIS-MI patients had lower proportion of luminal-A type (54.6% *vs* 63.8%, $P=0.040$), while higher HER-2 over-expressed type (18.1% *vs* 9.2%, $P=0.004$). Statistical differences were seen in the distribution of molecular subtypes between the groups (*Chi*-square=8.921, $P=0.030$). The 5-year disease-free survival rate was 93.75% and 93.17% respectively in the DCIS and DCIS-MI patients, with no significant difference (Log-rank, *Chi*-square =0.074, $P=0.785$). **Conclusion** DCIS and DCIS-MI have different clinicopathological features and molecular subtype distribution, but no significant

[**基金项目**] 陆军军医大学第一附属医院医务人员军事医学创新能力提升计划(SWH2018BJLC-04);陆军军医大学医疗人才培养项目(XZ-2019-505-042)

[**通信作者**] 齐晓伟,E-mail:qxw9908@foxmail.com

difference in prognosis, which indicates that they may be in different stages of breast cancer progression.

[**Key words**] breast cancer; ductal carcinoma *in situ*; ductal carcinoma *in situ* with microinvasion; molecular subtypes

Supported by the Promotion Plan for Military Medical Innovation Capacity of the First Affiliated Hospital of Army Medical University (SWH2018BJLC-04) and the Medical Talent Cultivation Project of Army Medical University (XZ-2019-505-042). Corresponding author: QI Xiaowei, E-mail: qxw9908@foxmail.com

乳腺癌(breast cancer,BC)是威胁女性健康最常见的恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升的趋势。乳腺导管原位癌(ductal carcinoma in situ,DCIS)被认为是乳腺癌的前驱病变,特征是乳腺导管上皮细胞恶性生长,但局限于小叶上皮系统,未突破基底膜,预后较好。据报道,国内 DCIS 占乳腺癌患者 10%~20%[1],美国为 20%~25%[2]。如果不予及时诊治,20%~50% DCIS 患者会复发或进展为浸润性乳腺癌(invasive breast cancer,IBC)[3],但疾病发展的确切机制尚不明确。乳腺导管原位癌伴微浸润(ductal carcinoma in situ with microinvasion,DCIS-MI)是指 DCIS 伴发 1 个或多个癌浸润灶(浸润范围≤1 mm),占 DCIS 患者总数的 5%~20%[4-5]。目前研究认为,DCIS-MI 是 DCIS 向 IBC 转化的关键阶段,具有侵袭、转移和复发的潜能[6]。现已广泛接受乳腺癌不同分子亚型具有独特的分子生物学行为和临床表现。然而关于 DCIS 和 DCIS-MI 的临床病理特征和预后差异性研究,目前关注较少。本研究通过回顾性分析 DCIS 和 DCIS-MI 患者临床病理特征和分子分型的差异,探讨 DCIS 发生微浸润的危险因素,为临床早期干预和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2004 年 1 月至 2014 年 12 月本院乳腺甲状腺外科具有完整病历和随访资料的乳腺癌患者 489 例。研究对象均为女性,年龄 24~81 岁,中位年龄 51 岁,其中 DCIS 患者(DCIS 组)240 例(49.1%),DCIS-MI 患者(DCIS-MI 组)249 例(50.9%)。患者行体格检查、胸部 X 线、乳房钼靶、心电图、常规生化和超声检查(包括乳房、腋窝、腹腔和盆腔)后均接受手术治疗。收集并分析患者发病年龄、更年期状态、肿瘤大小、淋巴结转移、肿瘤细胞核分级、免疫组化(ER、PR、HER 和 Ki-67)等临床资料。患者取乳腺癌标本前均签署知情同意书,研究方案经本院伦理委员会批准(KY2020051)。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①女性;②单侧原发性乳腺癌且无远处转移;③患者病历资料和随访信息完整;④组织学类型为 DCIS 或 DCIS-MI(无其他特殊类型);⑤患者按照美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南进行手术和系统治疗。排除标准:①多象限病灶;②在接受乳腺癌保乳手术或乳房切除术前经辅助治疗(化疗、放疗或内分泌治疗);③合并严重的心、肝、肾疾病、血液病或其他恶性肿瘤等。

1.3 免疫组织化学结果判定

本研究所有病理标本和免疫组化数据采集均按照本院病理科标准化操作流程完成。免疫组化 ER 和 PR 阳性定义为≥1%肿瘤细胞核染色阳性;HER-2 阳性是指>10%肿瘤细胞膜染色阳性:标准免疫组化法(IHC)结果为"+++",或荧光原位杂交法(FISH)检测为阳性[7];Ki-67≥14%定义为高表达;根据患者免疫组化结果将乳腺癌患者分子分型分为下列 4 型[8]:腔面 A 型(Luminal-A 型)、腔面 B 型(Luminal-B 型)、HER-2 过表达型(ERBB2+ positive)、三阴型(Triple negative)。

1.4 随访

对患者采取门诊定期复查的方式进行随访。随访时间以手术时间开始,术后前 2 年,每 3 个月随访 1 次;术后 3~5 年,每 6 个月随访 1 次。随访内容包括:专科体格检查、常规生化和超声检查(含乳房、腋窝、腹腔和盆腔)、乳房钼靶检查(每年 1 次)。截止 2019 年 12 月,已完成有关复发和生存状态的随访信息收集。

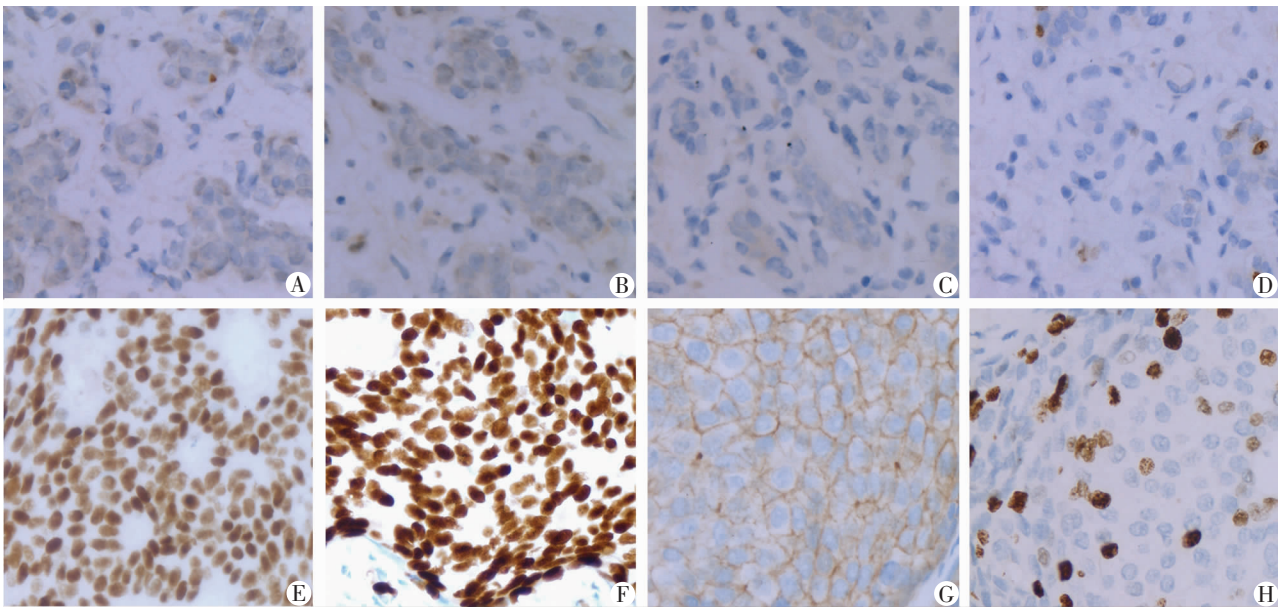
1.5 统计学分析

使用 SPSS Statistics 20.0 进行统计数据分析。临床资料的描述采用百分比,运用 Pearson's χ^2 检验(必要时 Fisher 精确检验)进行关联性分析。单因素方差分析用于比较两组或多组之间的连续变量;Kaplan-Meier 生存曲线分析无病生存期(disease free survival, DFS),组间曲线比较采用 Log-rank 检验。DFS 定义为从首次手术到 DCIS 或 DCIS-MI 复发(局部、区域或远处脏器),或对侧乳腺癌发生的时间。总生存时间(overall survival,OS)为手术后第 1 天至任何原因死亡的时间。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 患者临床病理学特征

通过分析 489 例乳腺癌患者临床资料发现:295 例(60.3%)患者发病年龄<55 岁,DCIS 是否伴有微浸润与年龄和更年期状态无关。与 DCIS 组比较,DCIS-MI 组患者肿瘤体积大($P=0.034$);同时,癌细胞组织学分级更高,高级核比例(81.9%)较 DCIS(58.8%)显著增加($P<0.05$)。乳腺标本免疫组化结果显示,ER 阳性的患者在 DCIS 和 DCIS-MI 分别占 69.2%和 45.4%,差异有统计学意义($P<0.05$)。而 PR、HER-2 和 Ki-67 等表达水平及淋巴结转移等差异无统计学意义($P>0.05$,图 1,表 1)。



A:ER 染色阴性;B:PR 染色阴性;C:HER-2 染色阴性;D:Ki-67 染色低表达;E:ER 染色阳性;F:PR 染色阳性;G:HER-2 染色阳性;H:Ki-67 染色高表达

图 1 免疫组化检测乳腺癌组织中 ER、PR、HER-2 和 Ki-67 表达(×400)

表 1 DCIS 和 DCIS-MI 患者病理特征[例(%)]

特征	DCIS(n=240)	DCIS-MI(n=249)	P 值
年龄/岁			0.484
<55	141(58.8)	154(61.8)	
≥55	99(41.4)	95(38.2)	
绝经			0.264
否	118(49.1)	135(54.2)	
是	122(50.9)	114(45.8)	
肿瘤直径/cm			0.034
<1.5	77(32.1)	54(21.7)	
1.5~4.0	132(55.0)	156(62.6)	
>4.0	31(12.9)	39(15.7)	
核分级			<0.001
低	74(30.8)	34(13.7)	
中	25(10.4)	11(4.4)	
高	141(58.8)	204(81.9)	
淋巴结转移			0.140
是	36(15.0)	50(20.1)	
否	204(85.0)	199(79.9)	
分子分型			
ER			<0.001
阴性	74(30.8)	136(54.6)	
阳性	153(69.2)	113(45.4)	
PR			0.140
阴性	123(51.2)	111(44.6)	
阳性	117(48.8)	138(55.4)	
HER-2			0.413
阴性	196(81.7)	196(78.7)	
阳性	44(18.3)	53(21.3)	
Ki-67			0.125
<14%	88(36.3)	75(30.1)	
≥14%	152(63.7)	174(69.9)	

2.2 DCIS 患者和 DCIS-MI 患者分子分型的分布情况

根据免疫组化结果将患者分为 4 个亚型:腔面 A 型 289 例(59.1%)、腔面 B 型 27 例(5.5%)、HER-2 过表达型 67 例(13.7%)和三阴型 112 例(21.7%)。与 DCIS 相比,DCIS-MI 组患者腔面 A 型比例低(54.6% *vs* 63.8%, P=0.040),而 HER-2 过表达型比例高(18.1% *vs* 9.2%, P=0.004),腔面 B 型和三阴型比例相近(P>0.05)。总体比较 DCIS 患者和 DCIS-MI 患者分子分型分布,二者具有显著性差异(χ^2=8.921, P=0.030,表 1)。

2.3 生存分析

在 489 例乳腺癌患者中有 4 人死亡,其中 DCIS 和 DCIS-MI 组各 2 人。因死亡患者例数较少,未对患者 OS 进行生存分析。应用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 DCIS 组与 DCIS-MI 组患者 5 年 DFS 分别为 93.75%和 93.17%,差异无统计学意义(Log-rank,χ^2=0.074, P=0.785,图 2)。

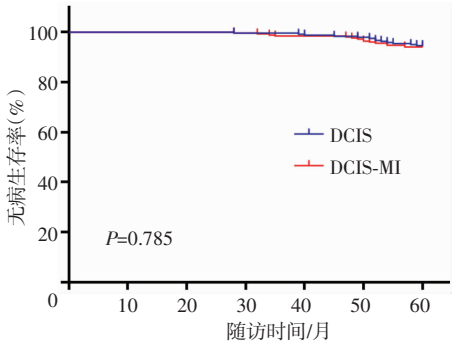


图 2 两组患者 5 年无病生存时间曲线图

表 2 DCIS 和 DCIS-MI 患者分子分型分布[例(%)]

组别	n	腔面 A 型	腔面 B 型	HER-2 过表达型	三阴型
DCIS	240	153(63.8)	14(5.8)	22(9.2)	51(21.3)
DCIS-MI	249	136(54.6)	13(5.2)	45(18.1)	55(22.1)
总计	489	289(59.1)	27(5.5)	67(13.7)	106(21.7)
P 值		0.040	0.767	0.004	0.822

3 讨论

DCIS 是一种具有浸润潜能的异质性疾病。随着乳腺钼靶检查的广泛应用,DCIS 占乳腺癌患者的比例由 3%上升至 10%~25%[9-12],并有 20%~50%的 DCIS 患者会最终进展为 IBC[3]。研究认为,DCIS-MI 是 DCIS 进展为 IBC 的过渡阶段,发病率约占乳腺癌的 1%[5]。其临床分型更趋近于 DCIS,二者拥有相似的临床特点和表现。目前,针对 DCIS 进展为 IBC 的机制研究众多,提出多种假说模型[2]。但癌细胞突破乳腺导管基底膜的原动力和决定因素尚不明确。本研究通过比对 DCIS 和 DCIS-MI 在临床病理特征、分子分型及预后方面的差异,研究促进乳腺导管原位癌进展的危险因素,区分具有浸润和复发潜能的 DCIS 分子亚型,以期指导临床诊疗工作。

本研究分析了两组患者的年龄、更年期状态、肿瘤大小、淋巴结状态、癌细胞组织学分级、免疫组化(ER、PR、HER 和 Ki-67)等资料。结果发现,肿瘤体积大小、核分级和 ER 表达状态在 DCIS 和 DCIS-MI 之间存在显著差异。与 DCIS 相比,DCIS-MI 患者肿瘤体积偏大,核分级更高。GULBEN 等[13]研究指出,乳腺癌肿瘤大小与癌细胞局部微浸润能力呈正相关,同时,核分级越高的乳腺癌患者发生浸润和复发的风险越大[14]。研究结果提示,核分级和肿瘤大小在乳腺癌细胞向周围组织浸润的早期阶段扮演着重要角色。ER 和 PR 参与调控乳腺细胞的增殖及乳房的生长、发育。研究发现 DCIS 患者 ER 表达水平增高,达到 50%~78%[5,14],同时,ER 表达状态还与癌细胞核等级密切相关,LARI 等[15]研究发现,与高级癌细胞核相比,低级核的 ER 阳性率更高。同时 PR 与 ER 表达状态呈相反的趋势[15-16]。在本研究中,DCIS-MI 患者 ER 阳性较 DCIS 显著下降(45.4% *vs* 69.2%,$P<0.05$),PR 表达水平增加(55.4% *vs* 48.8%,$P>0.05$)。研究结果表明:ER 阴性的癌细胞具有更强突破基底膜向癌旁组织浸润的能力。既往报道指出,HER-2 表达水平与乳腺癌的侵袭力及复发率呈正相关,HER-2 表达增加提示患者预后不良[17-18]。本研究中,DCIS-MI 患者 HER-2 的表达水平与 DCIS 差异虽无统计学意义,但具有上升的趋势(18.3% *vs* 21.3%,$P>0.05$)。结果提示,DCIS-MI 较 DCIS 可能具有更强的侵袭力和复发潜能。但这一结论还需要后期更大的临床样本和数据进行验证。

既往研究发现,不同分子亚型乳腺癌的临床特点和预后迥异。WILLIAMS 等[19]报道指出,分子分型是乳腺癌浸润和复发的独立预测因子,ER 阳性的管腔 A 浸润复发风险最低,管腔 B、三阴型次之,HER-2 过表达型浸润风险最高。本研究发现,与 DCIS 相比,DCIS-MI 管腔 A 患者比例降低(54.6% *vs* 63.8%,$P=0.040$),同时,HER-2 过表达型比例升高(18.1% *vs* 9.2%,$P=0.004$),两组患者的分子分型分布差异有统计学意义($\chi^2=8.921$,$P=0.030$)。研究结果与 YU 等[20]研究结果一致。同时,从分子分型水平进一步验证了 ER 表达阴性与 HER-2 表达阳性对癌细胞突破基底膜、浸润周围组织具有预测和促进作用。

DCIS 患者预后总体较好,10 年生存率约为 98%并拥有正常的预期寿命[3]。针对 DCIS 和 DCIS-MI 的预后差别,目前国内外研究结论尚存在一定争议。PU 等[5]研究指出 DCIS-MI 具有更大的复发风险,甚至有报道指出,DCIS-MI 与肿瘤体积<1 cm 的乳腺癌复发、远处转移风险相近[21-22]。然而,WANG 等[23]研究却认为 DCIS 与 DCIS-MI 的预后无差别。本研究通过回顾性分析两组乳腺癌患者预后发现,DCIS 与 DCIS-MI 之间无明显差别。可能与单中心回顾性研究、两组疾病的预后较好及随访时间不足等因素有关。

浸润性乳腺癌患者的治疗和管理以手术切除为主,并根据患者不同病理特征辅以放疗、化疗、内分泌治疗等综合方法。目前 DCIS 患者治疗方法明确,主要采取单纯手术切除病灶;然而针对 DCIS-MI 治疗方案选择上仍存在一定争议,治疗策略介于 DCIS 和浸润性乳腺癌之间,既往研究认为 DCIS-MI 的治疗可能存在过度医疗,并增加患者不必要的医疗负担[3,24]。本研究发现 DCIS 和 DCIS-MI 具有不同的生物学特征,但预后总体较好且无差异,研究认为在治疗策略选择上应倾向于 DCIS。本研究存在的不足:①研究属于单中心回顾性研究,患者的治疗方法受到主治医生和患者喜好等非随机因素的影响;②应延长对患者的随访时间,需要进行更大的临床样本以进一步探讨其可能的机制。

综上所述,DCIS-MI 与 DCIS 的临床病理特征不同,具有肿瘤体积大、癌细胞组织学分级高、ER 阳性率低等特点,同时分子分型分布迥异,但两组预后无显著性差异。研究结果进一步佐证了早期乳腺癌具有异质性,在临床治疗上需要更加全面综合考虑个体化差异,制订更加积极的治疗方案。

参考文献:

[1] SI W, LI Y, HAN Y J, *et al*. Epidemiological and clinicopathological trends of breast cancer in Chinese patients during 1993 to 2013: a retrospective study[J]. Medicine

(Baltimore), 2015, 94(26): e820. DOI:10.1097/MD.0000000000000820.

[2] VAN SEIJEN M, LIPS E H, THOMPSON A M, *et al*. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question [J]. Br J Cancer, 2019, 121(4): 285-292. DOI:10.1038/s41416-019-0478-6.

[3] KOH V C Y, LIM J C T, THIKE A A, *et al*. Behaviour and characteristics of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast: literature review and single-centre retrospective series [J]. Histopathology, 2019, 74(7): 970-987. DOI:10.1111/his.13837.

[4] RAKOVITCH E, SUTRADHAR R, LALANI N, *et al*. Multiple foci of microinvasion is associated with an increased risk of invasive local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving surgery[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 178(1): 169-176. DOI:10.1007/s10549-019-05364-z.

[5] PU T J, ZHONG X R, DENG L, *et al*. Long term prognosis of ductal carcinoma in situ with microinvasion: a retrospective cohort study[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(5): 2665-2674.

[6] ZHENG J, ZHOU T, LI F, *et al*. Clinic-pathological features of breast ductal carcinoma in situ with micro-invasion[J]. Cancer Invest, 2020, 38(2): 113-121. DOI:10.1080/07357907.2020.1715422.

[7] ROSSI L, VERRICO M, TOMAO S, *et al*. Expression of ER, PgR, HER-2, and Ki-67 in core biopsies and in definitive histological specimens in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 85(1): 105-111. DOI:10.1007/s00280-019-03981-5.

[8] GOLDHIRSCH A, WOOD W C, COATES A S, *et al*. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the st. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 [J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747. DOI:10.1093/annonc/mdr304.

[9] MURTHY V, CHAMBERLAIN R S. Nipple-sparing mastectomy in modern breast practice[J]. Clin Anat, 2013, 26(1): 56-65. DOI:10.1002/ca.22185.

[10] LONG L. The use of nipple-sparing mastectomy in patients with breast cancer[J]. Clin J Oncol Nurs, 2013, 17(1): 68-72. DOI:10.1188/13.CJON.68-72.

[11] MUNHOZ A M, GEMPERLI R. Nipple-sparing mastectomy in patients with a history of reduction mammaplasty or mastopexy: how safe is it? [J]. Plast Reconstr Surg, 2014, 133(5): 714e-716e. DOI:10.1097/PRS.0000000000000142.

[12] LI W D, WANG S L, GUO X J, *et al*. Nipple involvement in breast cancer: retrospective analysis of 2323 consecutive mastectomy specimens[J]. Int J Surg Pathol, 2011, 19(3): 328-334. DOI:10.1177/1066896911399279.

[13] GULBEN K, YILDIRIM E, BERBEROGLU U. Prediction of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients[J]. Neoplasma, 2009, 56(1): 72-75. DOI:10.4149/neo_2009_01_72.

[14] PIROZZI P R, ROSSETTI C, CARELLI I, *et al*. Clinical and morphological factors predictive of occult involvement of the nipple-areola complex in mastectomy specimens[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 148(2): 177-181. DOI:10.1016/j.ejogrb.2009.10.021.

[15] LARI S A, KUERER H M. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: a systematic review[J]. J Cancer, 2011, 2: 232-261. DOI:10.7150/jca.2.232.

[16] MEIJNEN P, PETERSE J L, ANTONINI N, *et al*. Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast[J]. Br J Cancer, 2008, 98(1): 137-142. DOI:10.1038/sj.bjc.6604112.

[17] SALEH T, SOUDI T, SHOJAOSADATI S A. Aptamer functionalized curcumin-loaded human serum albumin (HSA) nanoparticles for targeted delivery to HER-2 positive breast cancer cells[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 130: 109-116. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.02.129.

[18] ZHENG H, ZHONG A L, XIE S H, *et al*. Elevated serum HER-2 predicts poor prognosis in breast cancer and is correlated to ADAM10 expression[J]. Cancer Med, 2019, 8(2): 679-685. DOI:10.1002/cam4.1859.

[19] WILLIAMS K E, BARNES N L, CRAMER A, *et al*. Molecular phenotypes of DCIS predict overall and invasive recurrence[J]. Ann Oncol, 2015, 26(5): 1019-1025. DOI:10.1093/annonc/mdv062.

[20] YU K D, WU L M, LIU G Y, *et al*. Different distribution of breast cancer subtypes in breast ductal carcinoma in situ (DCIS), DCIS with microinvasion, and DCIS with invasion component[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(5): 1342-1348. DOI:10.1245/s10434-010-1407-3.

[21] SOPIK V, SUN P, NAROD S A. Impact of microinvasion on breast cancer mortality in women with ductal carcinoma in situ[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 167(3): 787-795. DOI:10.1007/s10549-017-4572-2.

[22] JOO S K, KIM J W, LEE K L, *et al*. The incidence and clinical characteristics of proximal colonic polyps when the polyps are noted on rectosigmoid colon by colonoscopy[J]. Taehan Sohwagi Hakhoe Chi, 2013, 62(1): 42-48. DOI:10.4166/kjg.2013.62.1.42.

[23] WANG L, ZHANG W, LYU S H, *et al*. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast[J]. Tumour Biol, 2015, 36(4): 2241-2248. DOI:10.1007/s13277-014-2652-z.

[24] KIM M, KIM H J, CHUNG Y R, *et al*. Microinvasive carcinoma versus ductal carcinoma In situ: a comparison of clinicopathological features and clinical outcomes[J]. J Breast Cancer, 2018, 21(2): 197-205. DOI:10.4048/jbc.2018.21.2.197.

(收稿:2020-02-12;修回:2020-04-27)

(编辑 汪勤俭)