

乳腺实性乳头状癌的临床病理研究

郑小草 葛荣 蒙伶俐 刘创峰

浙江省宁波市临床病理诊断中心诊断组, 浙江 宁波 315031

[摘要] **背景与目的:** 实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)是乳腺癌的少见类型, 不足乳腺癌的1%。作为乳腺乳头状癌的特殊亚型, SPC表现为实体结节状或膨胀性生长。本研究探讨乳腺SPC的临床病理特征、免疫表型特点及预后。**方法:** 收集32例SPC的患者资料, 进行病理组织学观察, 免疫组织化学染色(EnVision法)检测ER、PR、C-erbB-2、p63、Calponin、CK5/6、Ki-67、Syn和CgA。**结果:** 32例均为女性, 平均年龄67.3岁, 主要表现为乳头血性溢液和乳腺肿块。大体观察肿瘤呈结节状, 灰褐色或灰白色, 质地偏中或软。镜下肿瘤呈实体状或乳头状, 实性区内见纤细的纤维血管轴心。肿瘤细胞呈卵圆形、多角形、梭形或印戒样, 细胞质丰富嗜酸性, 细胞核轻度或中度异型。免疫组化结果显示, 所有患者肿瘤细胞ER和PR均强阳性(++~+++), C-erbB-2均无表达, 实性结节内肿瘤细胞均不表达CK5/6、p63和Calponin。Syn和CgA阳性表达率分别为68.8%和78.2%。Ki-67平均阳性指数为7.5%(2%~20%)。27例获得随访资料, 随访时间6~84个月, 25例患者无瘤生存。1例患者术后复发, 再次手术后生存至今, 1例患者因发生转移而死亡。**结论:** 乳腺SPC好发于老年女性, 具有独特的组织学形态和免疫表型。SPC具有较为惰性的生物学行为, 即使伴有浸润切除后也不易复发和转移, 预后较好。

[关键词] 乳腺肿瘤; 实性乳头状癌; 神经内分泌癌; 病理诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.03.009

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)03-0208-04

Clinicopathologic study of solid papillary carcinoma of the breast ZHENG Xiao-cao, GE Rong, MENG Ling-li, LIU Chuang-feng (Department of Diagnosis, Ningbo Diagnostic Pathology Center, Ningbo Zhejiang 315031, China)

Correspondence to: GE Rong E-mail: gerong123@sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** Solid papillary carcinoma (SPC) is an uncommon histological pattern accounting for <1% of breast carcinomas. It is a distinctive form of papillary carcinoma characterized by closely apposed expansile, cellular nodules. The present study aimed to investigate the clinicopathologic features, immunophenotype and prognosis of SPC of breast. **Methods:** We retrieved the data of 32 cases of SPC of the breast from pathology files, and determined the expressions of ER, PR, C-erbB-2, p63, Calponin, CK5/6, Ki-67, Syn and CgA by pathohistological observation and immunohistochemical examination. **Results:** All the patients were females with a mean age of 67.3 years. The clinical features were a palpable mass or bloody nipple discharge. The tumor was observed as a whitish-grey or yellowish-brown, fleshy firm or soft, nodular circumscribed mass on gross examination. Microscopy showed solid and papillary area inside the capsule wall and that fine delicate fibrovascular septa were discovered amid the solid proliferation. The tumor cells were oval, polygonal, spindle or signet ring-like with abundant eosinophilic cytoplasm and contained mildly to moderately pleomorphic nuclei. Immunohistochemically, all tumor cells were strongly positive for ER and PR (++-+++), negative for C-erbB-2 and all cases were negative for CK5/6, p63 and Calponin in the cellular nodules. The positive expression rates of Syn and CgA were 68.8% and 78.2%, respectively. The average positive rate of Ki-67 in tumor cells was 7.5% (2%-20%). Twenty-seven patients were available for follow-up examination from 6 to 84 months and 25 patients were alive and disease free. One patient had tumor recurrence, and was alive after reoperation. Another patient died of the tumor metastasis. **Conclusion:** SPC is predominantly found in elderly females with distinctive pathological features and immunophenotype. SPC often carries an indolent clinical behavior, and even if accompanied by infiltration, very rare cases have recurrence and metastasis after resection, so its

prognosis is better.

[Key words] Breast neoplasms; Solid papillary carcinoma; Neuroendocrine carcinoma; Pathologic diagnosis

乳腺实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)是1995年Maluf等^[1]首先提出的一种新的乳腺癌类型。SPC在2012年《乳腺肿瘤的WHO分类》中被视为一种特殊类型的乳头状癌^[2],组织学上特征性的表现为肿瘤膨胀性生长、具有纤维血管轴心、常伴有黏液分泌和神经内分泌分化。但乳腺SPC发病率低,不同学者对其命名及生物学行为尚存在争议。本研究对32例SPC患者的临床病理特征、免疫表型及预后进行分析,以提高对该病的认识。

1 资料和方法

1.1 临床资料

在宁波市临床病理诊断中心档案资料中对2005—2013年间诊断为“实性乳头状癌”、“实体性乳头状癌”、“神经内分泌型导管原位癌”、“乳腺神经内分泌癌”和“神经内分泌分化”的乳腺病例进行检索,按照2012年乳腺肿瘤的WHO分类中描述的实性乳头状癌组织形态学标准,由2位乳腺专科病理医师读片确认,最终共获得32例SPC患者,其中15例伴有不同程度的浸润。

1.2 方法

选择具有代表性病变的蜡块,厚4 μm连续切片,行苏木精-伊红(HE)染色,光镜观察,并进行免疫组织化学染色。免疫组织化学采用EnVision两步法,步骤按说明书进行。第一抗体有雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、C-erbB-2、p63、Calponin、CK5/6、Ki-67、突触素(Syn)和嗜铬粒素A(CgA)。所有抗原均经EDTA pH为8.0高压锅煮沸进行抗原修复处理。经DAB显色后,苏木精对比染色,中性树胶封固。以正常一抗动物血清和缓冲液代替一抗作为阴性对照,且配有阳性对照。结果判断:只要肿瘤细胞核出现棕褐色或黄色颗粒则视为ER和PR阳性,按照染色强弱依次分为+++、++和+; C-erbB-2为细胞膜着色,依据细胞膜着色的完整性和染色强度分为0(无表达)、+、++、

+++; Ki-67为细胞核着色,阳性着色的肿瘤细胞占肿瘤细胞的百分比,为Ki-67的阳性指数;p63为细胞核着色,Calponin、CK5/6、Syn和CgA为细胞质着色,≥10%的肿瘤细胞在有效着色部位着色视为阳性。

2 结果

2.1 临床资料

本组患者均为女性,年龄34~85岁,平均67.3岁,中位年龄66岁。伴有浸润癌的15例患者平均年龄(63.2岁)低于导管内癌患者(69.5岁)。15例体检发现乳腺包块,18例出现乳头血性溢液。病变多位于乳头或乳晕旁2 cm以内的乳腺组织。21例行改良根治术,9例行乳腺单纯性切除,2例行保乳术。22例患者行腋窝淋巴结清扫,3例发生转移,转移率为13.6%;其中,行腋窝淋巴结清扫的7例导管原位癌患者均未见癌转移。27例获得随访资料,随访率为84.4%,平均随访时间30.6(6~84)个月。25例患者至随访结束均无瘤生存。1例患者行右侧乳腺单纯性切除术3年后复发,再次手术后生存至今。1例患者行改良根治术后18个月因肝、肺转移死亡。

2.2 大体观察

18例患者见明显肿块,最大径为0.6~5.0 cm,平均2.6 cm。其中14例为实性结节,呈灰褐色或灰白色,质地偏中,偶尔质软而脆,4例为囊实性结节,囊性部分含有血性液体。其余患者肿块不明显,无特殊阳性发现。

2.3 病理学特点

肿瘤表现为终末导管小叶单位膨胀性生长,肿瘤细胞呈实体状增生充填整个导管腔,形成圆形、卵圆形或不规则形团块,界限清楚(图1A)。团块内有纤细的纤维血管轴心,轴心周围细胞呈栅栏状排列(图1B)。肿瘤细胞还可以派杰样方式累及其周围导管壁以及导管内乳头状瘤。23例肿瘤具有黏液分泌,细胞外黏液量多少不等,或以黏液湖形式出现在肿瘤细胞群

中或位于乳头轴心与肿瘤细胞间。肿瘤细胞形态多样, 卵圆形、多角形或梭形, 细胞界限清楚, 细胞质较丰富, 部分细胞内有大量黏液使细胞核挤压呈印戒状; 细胞核异型性小, 圆形或短梭形, 位置居中或偏位, 后者可使瘤细胞呈浆细胞样, 核染色质多细致淡染, 可见小核仁。核分裂象不活跃且分布不均, 核分裂象 <4 个/10 HPF, 4例见病理性核分裂象。15例伴有不同程度的浸润性癌, 其中4例为微浸润癌, 7例同时出现神经内分泌癌和黏液癌, 3例仅出现神经内分泌癌。

2.4 免疫表型

所有患者肿瘤细胞均有ER和PR强阳性(++~+++)表达(图2A)。基底型CK(CK5/6)、肌上皮标志物p63和Calponin在实性结节内肿瘤细胞中均无表达(图2B), 在结节内乳头轴心肌上

皮的表达率分别为50.0%、59.4%和68.8%, 在导管周缘肌上皮的表达率分别90.6%、90.6%和81.3%。Syn和CgA表达率分别为68.8%和78.2%(图2C), C-erbB-2均无表达。Ki-67在肿瘤中分布不均, 阳性指数为2%~20%(平均7.5%)。

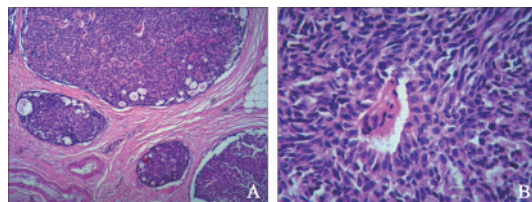


图1 乳腺实性乳头状癌组织学表现

Fig. 1 Histological findings of solid papillary carcinoma of the breast

A: The tumor demonstrated several solidified islands of epithelium (HE, $\times 40$); B: The tumor showed fine delicate fibrovascular septa amid the solid proliferation and relatively bland spindle cells with amphiphilic to eosinophilic cytoplasm (HE, $\times 200$).

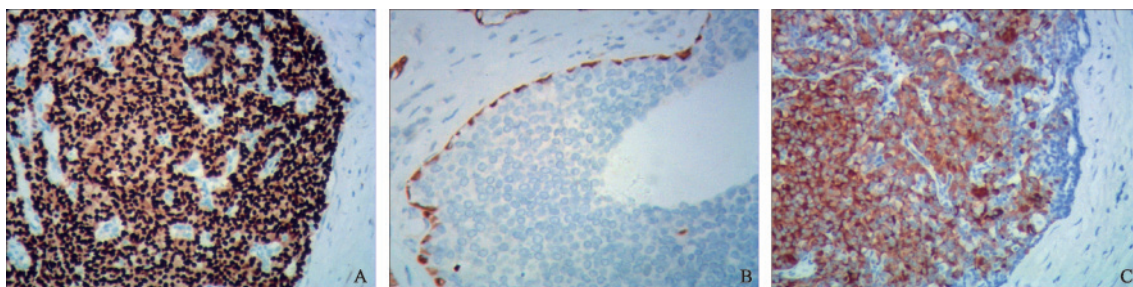


图2 乳腺实性乳头状癌免疫组化结果

Fig. 2 Immunohistochemical expressions of solid papillary carcinoma of the breast

A: The tumor cells were positive for ER (DAB, $\times 100$); B: The tumor cells in the larger rounded nest were negative for CK5/6, and the myoepithelial cell layer was intact around the cellular nodule (DAB, $\times 100$); C: The tumor cells were positive for Syn (DAB, $\times 100$).

3 讨论

SPC是乳腺癌的一种少见类型, 以往未被独立分类, 所以有关其命名众多。80年代曾将SPC命名为内分泌型导管原位癌, 并沿用多年。Rosen等^[3]在AFIP乳腺分册中首次将其称为乳头状癌实体变型。1995年Maluf等^[1]提出了SPC之名, 并认为并非所有患者均有强的神经内分泌表达, 且其典型的组织学形态为实性乳头状结构。2003年WHO分类仅提出了导管内乳头状癌的实体变型, 但未对本病作明确命名和定义。2012年《乳腺肿瘤的WHO分类》中将SPC定义为一种独立的疾病, 归于导管内乳头

状病变, 其组织学上特征性的表现为肿瘤膨胀性生长、具有纤维血管轴心、常伴有黏液分泌和神经内分泌分化^[2]。

SPC好发于老年女性, 本组32例中年龄最大者85岁, 平均67.3岁, <50 岁者仅1例。文献报道 <50 岁的患者最高占比为5%^[4]。乳头溢液是非常突出的临床表现, 少数患者可触及乳腺肿块, 部分患者无特异性表现。超声检查中90%的恶性乳头状病变为实性、边界清楚的低回声不均质团块。病变部位紧邻乳头乳晕, 部分患者例表现为导管内乳头状肿瘤伴导管扩张或积液。

SPC大体观察呈暗红色, 边界清楚, 质地偏软、脆, 部分呈囊性乳头状; 部分呈灰白色

质地较硬，特别是伴有浸润性癌时。术中一般容易发现肿瘤，而术后标本的病变定位较困难，近半数标本缺乏有意义的阳性发现。所以术中要进行病变标记，以及术后广泛的取材对于发现病变和确诊非常重要^[5]。

SPC典型的组织学表现为终末导管小叶单位膨胀性生长，其间有纤细的纤维血管轴心伴不同程度的玻璃样变，肿瘤细胞形态温和，可呈卵圆形、梭形、浆细胞样或印戒细胞样。肿瘤细胞还可以派杰样方式累及其周围导管壁以及导管内乳头状瘤。黏液分泌和神经内分泌分化常见于SPC，但并非诊断所必需。本组23例肿瘤具有黏液分泌，细胞外黏液量多少不等，25例出现神经内分泌分化。SPC常伴有浸润性癌，以神经内分泌癌和黏液癌最常见，一些学者认为SPC可能是神经内分泌癌或黏液癌的原位病变，但是这种观点尚缺乏充分的依据。伴有其他类型的浸润性癌，如浸润性导管癌和小叶癌等较少见^[6]。

SPC免疫组织化学染色特点：肿瘤细胞不表达基底型CK(如CK5/6和CK14)，部分乳头轴心和导管周缘肌上皮呈基底型CK阳性。肌上皮标志物p63和Calponin在乳头轴心和导管周缘阳性表达，其表达可以呈灶性阳性或非连续性，也可以呈连续完整阳性。神经内分泌标志物CgA和Syn表达阳性是SPC的重要特点，有助于确诊SPC，但并非诊断所必需^[7]。ER和PR通常阳性，且阳性指数和强度多较高。C-erbB-2常常不表达，若C-erbB-2高表达，则提示乳腺癌的恶性程度高、预后较差。Ki-67阳性指数通常较低，提示SPC预后较好。

需要与SPC鉴别的病变有：①小叶原位癌，特别是呈印戒细胞样或浆细胞样，但细胞缺乏黏附性、无纤维血管轴心，不表达E-cadherin可鉴别；②导管上皮普通性增生(usual ductal hyperplasia, UDH)，主要是导管内乳头状瘤伴有UDH时，但增生细胞缺乏同源单一性，且无细胞内外黏液，CK5/6阳性、神经内分泌标志物阴性；③乳腺肌上皮肿瘤，瘤细胞可呈梭型、透明细胞型和浆细胞样型，往往

产生细胞外基质，缺乏细胞外黏液，肿瘤细胞SMA、S-100、p63和CD10等阳性；④包被性乳头状癌，乳头纤细分枝状，被覆柱状上皮，具有中高度级别的核，可见坏死，伴随的浸润性癌多为浸润性导管癌^[8]。

SPC的治疗原则是手术完全切除，伴浸润性癌的SPC治疗和预后依赖于浸润性成分。SPC恶性度较低，仅有极少数单纯性SPC局部复发的报道^[4,9]。淋巴结和远处转移仅见于伴有浸润或有可疑浸润的患者，浸润性癌常表现为类似于SPC的细胞学形态和免疫表型，复发和转移者仅占16%，少数死于肿瘤^[4]。本组27例获得随访资料，平均随访时间为30.6(6~84)个月，2例伴有浸润性癌的患者发生了复发或转移，1例因肿瘤转移而死亡，另1例术后复发，再次手术后生存至今，其余患者术后均无瘤生存，未见肿瘤复发或转移。可见，SPC肿瘤完全切除后预后良好。

[参 考 文 献]

- [1] MALUF H M, KOERNER F C. Solid papillary carcinoma of the breast. A form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma [J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19(11): 1237-1244.
- [2] LAKHANI S R, ELLIS L O, SCHNITT S J, et al. WHO classification of tumors of the breast [M]. Lyon: LARC Press, 2012: 108-109.
- [3] ROSEN P P, OBERMAN H A. Atlas of tumor pathology, tumors of the mammary gland [M]. 3rd Series, Washington DC: AFIP, 1994: 158-160.
- [4] NASSAR H, QURESHI H, VOLKANADSAY N, et al. Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(4): 501-507.
- [5] 魏兵, 步宏, 陈弄娇, 等. 乳腺实体型乳头状癌的临床病理研究 [J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35(10): 589-593.
- [6] NASSAR H. Solid papillary carcinoma of the breast [J]. *Pathol Case Rev*, 2009, 14(4): 157-161.
- [7] 李晓, 徐如君, 李坚, 等. 乳腺实体乳头状癌的临床病理诊断 [J]. *浙江医学*, 2011, 33(9): 1292-1295.
- [8] 甘咏莉, 葛荣, 丁锦华, 等. 乳腺包被性乳头状癌临床病理观察 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2013, 28(5): 506-508.
- [9] OTSUKI Y, YAMADA M, SHIMIZU S, et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: clinicopathological study of 20 cases [J]. *Pathol Int*, 2007, 57(7): 421-429.

(收稿日期: 2013-12-01 修回日期: 2014-02-24)