

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.015

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.015

17例乳腺实性乳头状癌的临床病理分析

郭庆¹, 洪善超², 陈文凯¹, 夏钰弘¹

(南京医科大学附属无锡市人民医院 1. 病理科; 2. 检验科, 江苏 无锡 214023)

[摘要] 目的: 探讨乳腺实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)的临床病理特点、免疫表型特征及鉴别诊断。方法: 回顾性分析17例SPC的临床病理资料和免疫组织化学特征, 结合文献对其临床病理特点进行分析。结果: 17例SPC均为中老年女性, 年龄39~91(中位72)岁, 临床表现为乳腺肿块及乳头溢液。组织学显示肿瘤细胞呈实性巢团状结构, 细胞较温和, 形态较一致, 呈流水样排列, 可见纤维血管轴心及细胞内和细胞外黏液, 可伴有不同类型的浸润性癌巢。免疫组织化学显示肿瘤细胞弥漫表达ER, PR, CgA, Syn和CD56, 肿瘤巢团及乳头轴心周围散在阳性表达肌上皮标志物CK5/6, Calponin, P63或不表达, 13例患者Her-2阴性(0或1+)表达, 4例患者显示Her-2不确定阳性(2+), 所有患者DSISH检测均无扩增。结论: SPC是一种相对少见的乳腺肿瘤, 具有独特临床病理特征, 多发生于中老年女性患者, 组织病理学及免疫组织化学对SPC的明确诊断和鉴别诊断具有肯定价值, 预后较好。

[关键词] 乳腺; 实性乳头状癌; 临床病理学; 免疫组织化学; 鉴别诊断

Clinicopathological analysis of 17 cases of solid papillary carcinoma of breast

GUO Qing¹, HONG Shanchao², CHEN Wenkai¹, XIA Yuhong¹

(1. Department of Pathology; 2. Department of Laboratory Medicine, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214023, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinicopathological features, immunophenotypes, and differential diagnosis of solid papillary carcinoma (SPC) of breast. **Methods:** Histopathological characteristics and immunohistochemical markers were studied retrospectively and the relevant literatures were reviewed. **Results:** Seventeen elderly women patients, aged from 39 to 91 (median =72) years, were all with breast mass or nipple discharge. Histologically, the tumor cells showed a solid nest structure. The cells were more moderate and uniform, which were arrayed like water samples, vascular axis and intracellular or extracellular mucus is visible, maybe associated with different types of invasive cancer nests. Immunohistochemically, tumor cells expression of ER, PR, CgA, Syn and CD56 were positive. CK5/6, Calponin and P63 of solid nest peripheral myoepithelial were scattered positive or no expression. Thirteen patients were with negative Her-2 expression, 4 patients Her-2 positive expression was uncertainty,

收稿日期 (Date of reception): 2017-09-02

通信作者 (Corresponding author): 夏钰弘, Email: sun_day_morning@163.com

DSISH amplification was not detected with all patients. **Conclusion:** SPC is a rare breast tumor with unique clinical and pathological features, mostly in the elderly women. Histopathology and immunohistochemical marker are definite valuable for diagnosis and differential diagnosis with better prognosis.

Keywords breast; solid papillary carcinoma; clinical pathology; immunohistochemistry; differential diagnosis

乳腺实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)多发生于老年女性(70~80岁), 1995年Maluf和Koerner^[1]第1次提出SPC是导管原位癌的变异型, 2003年版乳腺WHO^[2-3]将SPC作为导管内乳头状癌的实体变异型, 与乳腺实性神经内分泌癌相互重叠, 2012年版乳腺WHO^[3-4]将SPC定义为一种独立病种, 具有神经内分泌特征的癌, 分为原位SPC和SPC伴浸润性生长, 而非导管原位癌的变异型。目前SPC在乳腺癌中比较少见, 且国内对SPC的研究较少, 其生物学行为、分子遗传学特征都尚未被充分认识, 且SPC的定义、分类和诊断标准尚不一致, 病理医生在诊断和鉴别诊断中还存在困惑, 日常临床工作中容易将其误诊。本文复习相关文献, 回顾性分析了无锡市人民医院病理科2012年7月至2017年1月诊断的17例SPC的临床病理资料, 探讨其临床病理特点、免疫组织化学表型特征以及与其他恶性肿瘤的鉴别诊断。

1 材料与方法

1.1 材料

收集无锡市人民医院病理科2012年7月至2017年1月诊断的SPC共17例, 所有切片均经过两名高年资病理医师阅片。

1.2 方法

所有标本经10%甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 4 μm厚切片, HE染色。免疫组织化学染色采用EnVision两步法, 使用的抗体包括E-cad, P120, ER, PR, Her-2, CgA, Syn, CD56, Ki67, CK5/6, P63和Calponin等。E-cad, CgA, Syn, CK5/6, P63, Calponin购自北京中杉金桥公司; P120, CD56购自福州迈新生物技术开发有限公司; ER, PR, Her-2, Ki67购自上海罗氏制药有限公司。

2 结果

2.1 临床资料

右侧乳腺肿瘤6例, 左侧乳腺肿瘤11例。年龄39~91(中位72)岁, >60岁者有15例(88.2%), <60岁

者仅有2例(11.8%), 15例患者已绝经, 绝经中位年龄49岁。临床表现为乳腺无痛性肿块及乳头溢血, 肿物最大径0.4~4(平均1.77) cm。根据TNM临床分期, T1aN0M0有1例, T1bN0M0有3例, T1bN1M0有1例, T1cN0M0有8例, T2N0M0有4例, 即I期12例, II期5例。本组病例中, 11例行乳腺改良根治术, 3例行肿瘤完整切除术, 2例行肿块扩大切除术及腋窝淋巴结清扫术, 1例行乳腺单纯切除术。13例行腋窝淋巴结清扫术, 1例行前哨淋巴结活检术, 共获得217枚淋巴结, 仅1例患者的17枚淋巴结中有3枚转移。术后5例进行化疗, 17例均进行内分泌治疗。15例患者获得随访资料(随访率为88.2%), 随访时间18.7(8~47)个月, 均未见复发和转移。

2.2 大体观察

16例肿瘤均呈实性结节状, 与周围正常乳腺组织境界清楚, 切面灰白灰红, 最大径0.4~4 cm。仅1例切面呈多房囊腔, 内含咖啡色液体, 腔内见灰白隆起物, 大小约1.5 cm × 1.5 cm × 1 cm。

2.3 光镜检查

肿瘤呈实性结节状, 境界清楚, 膨胀性生长, 典型者肿瘤细胞呈卵圆形或梭形, 并可见呈流水样排列, 乳头结构不明显, 实性增生细胞中出现纤维血管轴心网, 胞质呈嗜酸性颗粒状, 核染色细腻, 多偏位, 常见细胞内和细胞外黏液分泌(图1A, 1B), 未见明显脉管内癌栓。8例SPC伴浸润, 浸润灶呈不规则地图样、锯齿状的轮廓, 周围可见促纤维反应(图1C)。4例SPC合并有浸润性黏液癌, 肿瘤细胞呈小簇状弥漫分布于细胞外黏液池内, 胞核低级别或者中等级别。

2.4 免疫表型

1)激素受体及Her-2: ER, PR均胞核强阳性(图1D), 且阳性比例>50%。13例SPC不表达Her-2, 4例显示Her-2不确定阳性(2+)。2)神经内分泌标志物: CgA, Syn及CD56均不同程度表达(图1E), CgA阳性表达12例, 阳性率约为71%; Syn阳性表达16例, 阳性率约为94%; CD56阳性表达13例,

阳性率约为76%。3)肌上皮标志物:6例(35.3%)SPC的癌巢及乳头轴心周边没有肌上皮包绕,完全缺乏肌上皮表达,11例(64.7%)SPC癌巢及乳头轴心周边存在1种或者几种肌上皮的表达,例如p63, Calponin, CK5/6等免疫组织化学标志物(图1F),但与正常导管或导管良性增生性病变表达方式不同的是,SPC癌巢及乳头轴心周边仅有稀疏非连续的肌上皮标志物阳性表达,阳性细胞呈散在间断分布,而正常的导管或导管上皮良性病变

周围可检测到连续的肌上皮。10例伴浸润性癌成分者,浸润灶周围缺乏肌上皮表达。4)Ki-67显示低增殖指数。5)17例SPC均表达E-cad及P120细胞膜阳性,基底型CK5/6阴性。

2.5 Her-2 基因检测

13例SPC患者Her-2阴性(0或1+)表达,4例显示Her-2不确定阳性(2+),经DSISH检测,所有患者均显示Her-2/Chr17<2.0,表明SPC均无基因扩增。

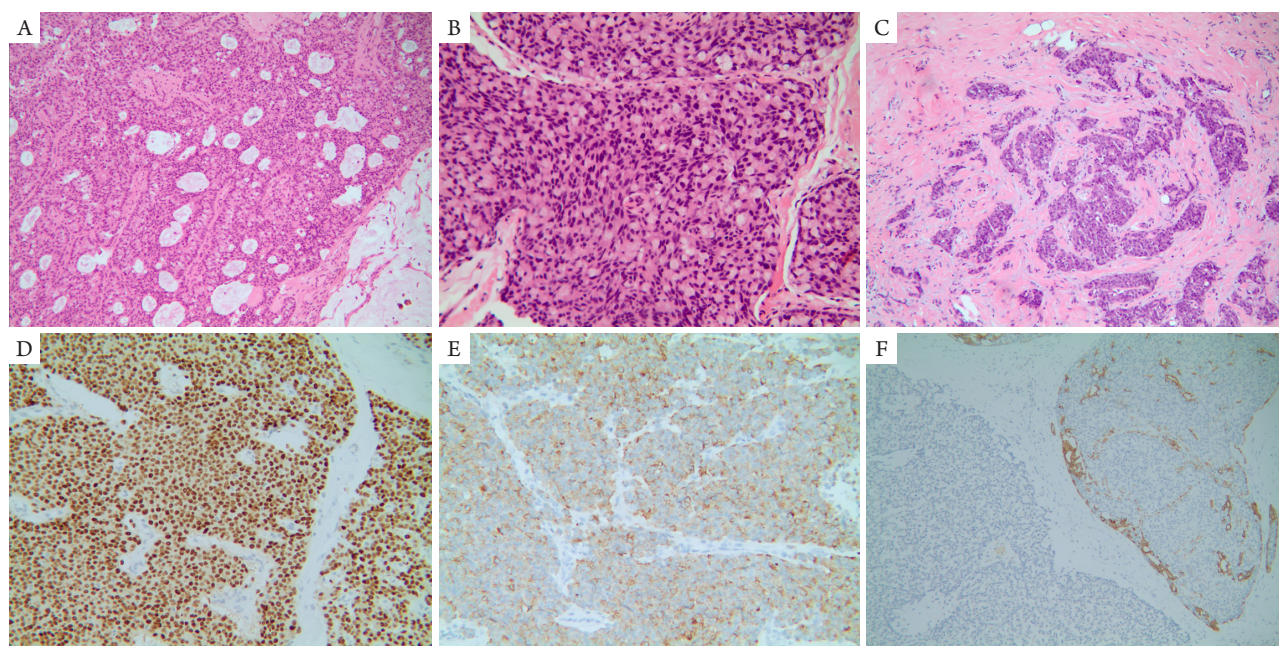


图1 乳腺SPC的HE及免疫组织化学特点

Figure 1 HE and immunohistochemical features of breast solid papillary carcinoma

(A)肿瘤细胞呈实性巢团状结构,可见纤维血管轴心、细胞内黏液及黏液湖形成(HE, ×100);(B)细胞温和,中等大小,细胞核低级别,可见细胞内黏液分泌,胞核偏位呈印戒样(HE, ×200);(C)浸润性成分呈不规则地图样、锯齿状的轮廓,并伴随着间质的纤维组织增生(HE, ×100);(D)ER阳性(EnVision, ×200);(E) CgA细胞质弥漫阳性(EnVision, ×200);(F)CK5/6肿瘤细胞不着色,右侧乳头轴心和癌巢周围肌上皮细胞阳性,左侧肌上皮完全阴性(EnVision, ×100)。

(A) Tumor showed a solid nest structure, with the vascular axis and intracellular or extracellular mucus (HE, ×100); (B) Cells were more moderate and uniform, nucleus offset a signet ring samples (HE, ×200); (C) Invasive component showed irregular pattern, jagged outline, and accompanied by interstitial fibrous tissue hyperplasia (HE, ×100); (D) ER was positive expression in the nucleus (EnVision, ×200); (E) CgA was positive expression in the cytoplasm (EnVision, ×200); (F) CK5/6 were not expressed in tumor cells, but peripheral myoepithelial of solid nest and the nipple axis scattered positive (on the right) or no expression of CK5/6 (on the left) (EnVision, ×100).

3 讨论

SPC是一种较为罕见的具有独特临床病理特征的乳腺癌,在乳腺癌中所占比例<1%^[5]。Maluf和Koerner^[1]第一次提出SPC,曾在早期文献[6]被认为是内分泌型导管原位癌。随后相继出现乳头状癌实体变型、实性神经内分泌乳腺癌、梭形细胞

原位癌、神经内分泌导管原位癌及内分泌导管原位癌等名称^[5]。

乳腺SPC好发于60岁的老年女性,SPC多发生于绝经后,本组绝经中位年龄为49岁,其发病年龄比其他乳腺癌普遍较晚,其发病原因尚不明确,但SPC具有独特的神经内分泌特征,提示SPC可能与体内激素水平有关,尚待进一步研究。临

床表现为乳腺无痛性肿块及乳头溢血或溢液, 本组有9例表现出乳头溢血或溢液。组织形态上, 肿瘤细胞具有以下特征: 肿瘤呈膨胀性生长的实性结节状, 境界清楚, 实性增生细胞中出现纤维血管轴心, 乳头结构不明显, 可呈假菊形团样排列, 常见细胞内和细胞外黏液分泌, 细胞较一致, 细胞核小至中等大小, 轻度异性, 同时伴神经内分泌分化。

SPC的细胞学识别具有挑战性, 良性和恶性比较难以区分, 它们都同时具有轻度胞核异型性、细胞黏附差、相对孤立的细胞等特征, 肌上皮起源的裸核往往不会引人注目, 但它们表现出的纺锤及浆细胞样细胞的形态能增加一些额外诊断的线索, 纤维血管轴心的出现提示潜在存在的乳头状结构^[7]。超微结构上提示胞浆颗粒样, 呈致密团块或絮状结构^[8]。如果科室有条件制作细胞块行免疫组织化学检测, 将有助于诊断SPC。

免疫表型上, 肿瘤细胞具有神经内分泌分化, 表达一种或几种神经内分泌标志物CgA, Syn或CD56, 激素受体ER, PR阳性, Her-2蛋白或基因表达阴性, SPC癌巢及乳头轴心周边表达或者不表达肌上皮, Ki67增殖指数低。笔者认为: 神经内分泌分化对SPC的诊断至关重要, 表达一种或几种神经内分泌标志物, 且至少表达一种并且阳性细胞表达大于50%, SPC癌巢周边表达不连续肌上皮或者不表达肌上皮, 本组有11例(64.7%)SPC癌巢及乳头轴心周边存在一种或者几种肌上皮的表达, 例如p63, Calponin, CK5/6等肌上皮标志物, 癌巢及乳头轴心周边阳性细胞呈散在间断分布, 其余6例SPC癌巢及乳头轴心周边肌上皮阴性表达, 浸润灶周围缺乏肌上皮表达。

SPC应与下列病变相鉴别: 1)普通型导管上皮增生^[9]。可呈实性增生, 充满腺腔, 有时也伴有胞内和胞间黏液分泌, 但细胞和胞核大小形状和排列方向均不一致, 同时不表达CgA, Syn和CD56等神经内分泌标志物, 导管上皮CK5/6阳性表达。2)导管内乳头状瘤^[10]。当乳头状瘤的上皮细胞旺盛性增生时, 乳头上皮相互连接, 呈流水样排列, 和SPC的组织学特征相似, 但SPC具有明显的栅栏状排列, 核分裂易见, 常见细胞内和细胞外黏液分泌, 导管上皮CK5/6阴性而神经内分泌标志物阳性。3)小叶原位癌。累及终末导管-小叶单位中, 腺泡被实性增生的小细胞充满并膨胀, 易与SPC混淆, 但前者缺乏纤维血管轴心, 且细胞松散黏附, E-cad阴性。4)囊内乳头状癌。扩张的囊腔内可见纤维血管轴心的乳头或实性结构, 囊腔

周围示增生的纤维组织, 缺乏肌上皮的表达, 且肿瘤细胞缺乏细胞内外黏液分泌及神经内分泌表达。5)低级别导管原位癌。常呈筛孔状、微乳头状和实性结构, 低级别核, 核分裂罕见, 缺乏纤维血管轴心和神经内分泌分化, 癌巢周围肌上皮完全表达。

据观察, SPC伴浸润的成分往往是黏液型, 报道^[11]称伴浸润性黏液癌或者伴黏液外漏的SPC往往表达更高的WT-1和MUC2。与那些不伴有WT-1和MUC2表达的相比, 前者往往更可能伴有黏液产物, 提示SPC可能是黏液癌的前驱病变, WT1和MUC2的表达状态可能为SPC的进展提供线索。同时, 黏液癌特别是细胞丰富的更可能伴有神经内分泌分化。

SPC癌巢周围肌上皮的的存在或者缺失一直以来都备受争议。目前的共识是组织学特征上区别原位和浸润并不依赖于是否存在肌上皮, 有报道^[12]指出虽然SPC的癌巢周围缺乏肌上皮, 但由于大多数病例都存在基底膜包绕, 癌巢仍然能够保持光滑的轮廓。最近研究^[13]发现碳酸酐酶IX的表达和基底膜的缺失有明显的相关性, 这可能为将来判断是否为浸润提供依据。明确的浸润成分包括不规则地图样、锯齿状的轮廓, 并伴随着间质的纤维组织增生^[14]。精确的区分原位和浸润往往具有挑战性, 而术后组织的变化, 包括纤维化、炎症和可能的上皮移位往往又增加了挑战的难度, 如果存在不确定的浸润成分, 按照WHO的建议, 应被列为原位疾病^[15]。在很多情况下, SPC混合有其他类型的浸润性成分, 其生物学行为取决于浸润性癌的分级和分期。

大量的研究证实: SPC具有相对惰性的生物学行为, 预后良好, 大多数病例和低级别导管原位癌的生物学行为相似。罕有淋巴结转移, 转移性疾病非常罕见, 这些伴随转移的病例通常仅仅出现在SPC伴有浸润性生长的患者, 在本研究中, 仅有1例浸润性SPC伴有腋窝淋巴结转移, 且获得随访资料的患者预后良好, 均未见复发和转移。目前临床以肿块完整切除为主, 不伴有浸润的SPC可以行保乳或乳腺改良根治术, 术后一般不需要化疗, 浸润者可根据情况适当化疗。因SPC表达激素受体, 建议患者行内分泌治疗, 基因检测HER-2均为阴性, 所以不主张靶向治疗。

目前SPC在乳腺癌中比较罕见, 且国内对SPC的研究较少, 容易误诊, 未来还需要积累更多的病例来阐述这一独特的乳腺肿瘤, 其免疫表型、分子生物学行为及预后均有待进一步研究。

参考文献

1. Maluf HM, Koerner FC. 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. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2003: 667-675.
3. 丁雨飞, 贺同新, 魏溪, 等. 乳腺实性乳头状癌临床病理研究及治疗[J]. *中国基层医药*, 2016, 23(21): 3235-3239.
DING Yufei, HE Tongxin, WEI Xi, et al. Clinicopathology research and treatment of breast solid papillary carcinoma[J]. *Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy*, 2016, 23(21): 3235-3239.
4. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. World Health Organization classification of tumors of the breast[M]. Lyon: LARC Press, 2012: 106-107.
5. Sunil R, Ellis IO, Stuart J. WHO classification of tumors: the classification of tumors of the breast[M]. Lyon: IARC Press, 2012: 92-93.
6. Tsang WY, Chan JK. Endocrine ductal carcinoma in situ (E-DCIS) of the breast: a form of low-grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics[J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20(8): 921-943.
7. Tan BY, Thike AA, Ellis IO, et al. Clinicopathologic characteristics of solid papillary carcinoma of breast[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(10): 1334-1342.
8. Kanbayashi C, Oka K, Hakozi H, et al. Solid papillary carcinoma of the breast: report of two cases[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2001, 25(2): 147-152.
9. Rabban JT, Koerner FC, Lerwill MF. Solid papillary ductal carcinoma in situ versus usual ductal hyperplasia in the breast: a potentially difficult distinction resolved by cytokeratin 5/6[J]. *Hum Pathol*, 2006, 37(7): 787-793.
10. 张桂芳, 马大伟, 侯宁, 等. 乳腺上皮-肌上皮性肿瘤4例临床病理学分析[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(3): 252-257.
ZHANG Guifang, MA Dawei, HOU Ning, et al. Epithelial-myoepithelial tumor of breast: a clinicopathologic study in 4 cases[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2016, 36(3): 252-257.
11. Oh EJ, Koo JS, Kim JY, et al. Correlation between solid papillary carcinoma and associated invasive carcinoma according to expression of WT1 and several MUCs[J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(12): 953-958.
12. Saremian J, Rosa M. Solid papillary carcinoma of the breast: a pathologically and clinically distinct breast tumor[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(10): 1308-1311.
13. Kwon JE, Jung WH, Koo JS. Expression of glycolysis-related proteins in solid papillary carcinoma of the breast according to basement membrane status[J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(3): 576-583.
14. Guo S, Wang Y, Rohr J, et al. Solid papillary carcinoma of the breast: A special entity needs to be distinguished from conventional invasive carcinoma avoiding over-treatment[J]. *Breast*, 2016, 26: 67-72.
15. Cui X, Wei S. Composite encapsulated papillary carcinoma and solid papillary carcinoma[J]. *Pathol Int*, 2015, 65(3): 133-137.

本文引用: 郭庆, 洪善超, 陈文凯, 夏钰弘. 17例乳腺实性乳头状癌的临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2378-2382. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.015

Cite this article as: GUO Qing, HONG Shanchao, CHEN Wenkai, XIA Yuhong. Clinicopathological analysis of 17 cases of solid papillary carcinoma of breast[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(11): 2378-2382. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.015