

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.047

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.047>

乳腺实性乳头状癌的病理学分析

贺慧杰¹, 赵瑞刚², 都吉雅¹, 郭彦¹

(内蒙古自治区人民医院 1. 病理科; 2. 乳腺肿瘤外科, 呼和浩特 010017)

[摘要] 探讨实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)的病理学特征、免疫组织化学及相关的鉴别诊断。收集5例SPC患者的资料, 进行病理特征观察, 并进行免疫组织化学染色检测ER, PR, Her-2, Syn, CgA, Ki-67, p53, CK5/6, p63, CD10, calponin, 并复习相关文献。5例患者中, 仅1例因肿瘤破裂不适就诊, 其余均无明显乳头溢液。镜下改变: 均可见实性结节状结构, 并见纤维血管轴心, 呈乳头状生长, 其中2例伴有黏液分泌, 其中1例合并有黏液癌。免疫组织化学: ER, PR高表达4例, 超过80%, Her-2均阴性。Syn不同程度阳性3例, CgA阳性1例。Ki-67<5%4例。p53在所有患者中<5%。SPC是一种有独特病理特征的乳头状肿瘤, 好发于老年女性, 属低度恶性, 发病率低, 预后较好。

[关键词] 乳腺; 实性乳头状癌; 免疫组织化学; 黏液

Pathological analysis of solid papillary carcinoma of breast

HE Huijie¹, ZHAO Ruigang², DU Jiya¹, GUO Yan¹

(1. Department of Pathology; 2. Department of Breast Cancer Surgery, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China)

Abstract To investigate the pathological features, immunohistochemistry and differential diagnosis of solid papillary carcinoma (SPC). The data of 5 patients with SPC were collected, and their pathological features were observed, and the immunohistochemical staining for ER, PR, Her-2, Syn, CgA, Ki-67, p53, CK5/6, p63, CD10 and calponin were retrospectively analyzed. Relevant literature was reviewed. Of the 5 cases, only 1 case was diagnosed because of tumor rupture and discomfort. There was no obvious nipple discharge in all cases. Solid nodular structure and papillary structure were seen under the microscope in all cases. Mucous secretion was seen in two cases, there was one case with mucinous carcinoma. Immunohistochemistry showed that ER and PR were strongly positive, more than 80 percent, in 4 cases, and Her-2 was negative in all patients. Syn was positive in 3 cases, CgA was positive in 1 case. Ki-67 <5% in 4 patients. p53 expression was less than 5% in all patients. SPC is a kind of papillary tumor with unique pathological features, which usually occurs in elderly women with low malignancy, low incidence, and good prognosis.

Keywords breast; solid papillary carcinoma; immunohistochemistry; mucus

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-09

通信作者 (Corresponding author): 贺慧杰, Email: apa19771010@sina.com

乳腺实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)是一种实性生长的乳头状癌, 比较少见, 最早由Malut和Koerne^[1]命名并被认为是导管原位癌的一种变异型。2012年WHO首次将乳腺SPC列为独立的亚型, 归入到乳头状病变内^[2]。乳腺SPC有其独特的病理学特征, 实性生长, 可见纤维血管轴心, 常有神经内分泌特征, 通常会出现黏液分泌, 但是这些特征也会在其他类型的乳腺癌中有所表现, 因此病理医生应该熟悉掌握SPC的病理学特征, 才能更准确地诊断此肿瘤。SPC恶性度较低, 发病率低, 在乳腺癌中所占比例不足1%, 病理及临床医生认识相对不足, 因此准确判断其病理学类型尤为重要。笔者收集5例SPC病例, 通过分析病理学形态特征以及免疫组织化学结果, 旨在探讨此类肿瘤的特征, 并结合文献学习, 提高对SPC的认识。

1 临床资料

收集内蒙古自治区人民医院2013年1月至2019年10月符合SPC诊断的5例患者。年龄40~70岁, 其中40~50岁2例, 55~70岁3例; 仅1例患者因肿物破

裂不适就诊, 其他4例均没有明显症状, 无乳头溢液, 有2例体检发现, 随访1年自觉渐大就诊。超声检查结果: 1例为5类, 3例为3类, 1例为4类(表1)。

标本经4%多聚甲醛固定、常规脱水、石蜡包埋, 4 μm切片, 常规HE染色, 光镜下观察。免疫组织化学采取SP二步法, 抗体选用ER, PR, Her-2, Syn, CgA, Ki-67, p53, CK5/6, P63, CD10, calponin, 抗体和检测试剂盒均购自福建迈新生物技术开发有限公司。

肉眼观察肿物最大径为1.5~4.0 cm, 3例界限较清, 2例边界不清。1例与皮肤关系密切, 突出于皮肤并伴有皮肤破溃。肿物切面均为灰白, 质地软到中等硬度。1例为根治标本, 腋窝淋巴结15枚, 未见癌转移。3例保乳治疗, 术中送前哨淋巴结分别5, 7, 5枚, 均未见癌转移, 1例为单纯乳腺切除。

镜下观察: 肿瘤组织实性增生, 伴有纤维血管轴心, 导管膨胀性扩张呈结节状(图1), 瘤细胞小-中等大小, 轻度异型, 细胞形态温和、多样, 呈圆形、卵圆形、梭形及印戒样, 部分胞质嗜酸性或淡染颗粒样, 核分裂象均<5/10HPF。其中2例伴有黏液分泌(图2), 其中1例合并有黏液癌。

表1 5例实性乳头状癌临床病理资料

Table 1 Clinicopathological data of 5 SPC cases

例数	年龄/岁	临床症状	超声	手术方式	淋巴结	边界	黏液	神经内分泌
1	68	肿物破裂	5类	根治术	未转移	不清	有	表达
2	57	无	4类	单纯乳房切除		不清	无	表达
3	40	无	3类	保乳	未转移	较清	无	表达
4	49	无	3类	保乳	未转移	较清	有	不表达
5	60	无	3类	保乳	未转移	较清	无	表达

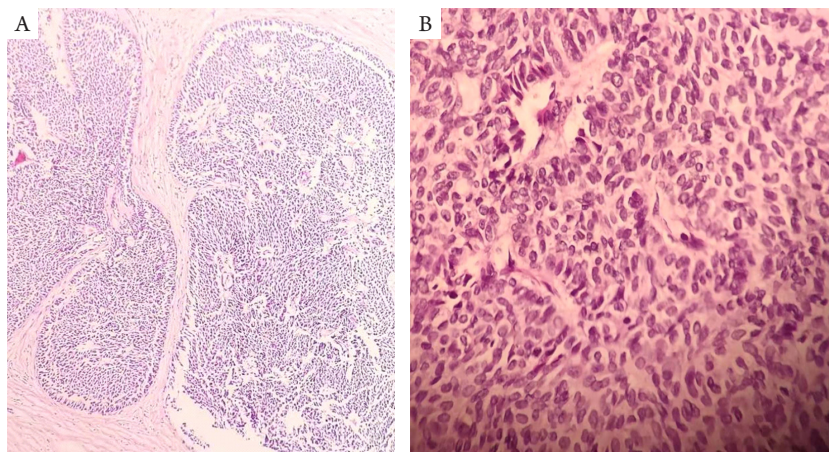


图1 实性乳头状结构

Figure 1 Solid papillary structure

(A)HE, ×100; (B)HE, ×400。

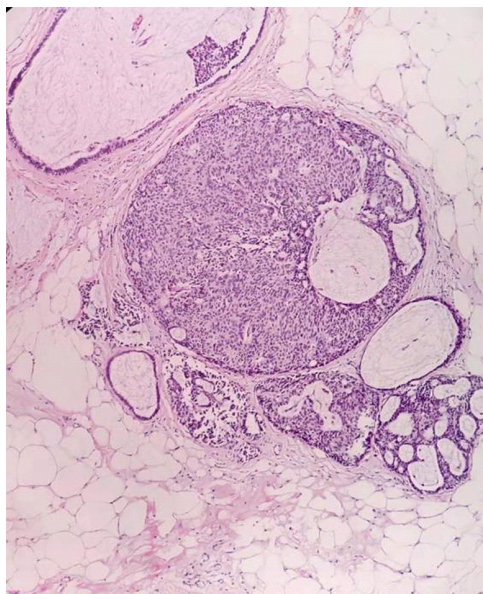


图2 黏液分泌(HE, × 100)
Figure 2 Mucous secretion (HE, × 100)

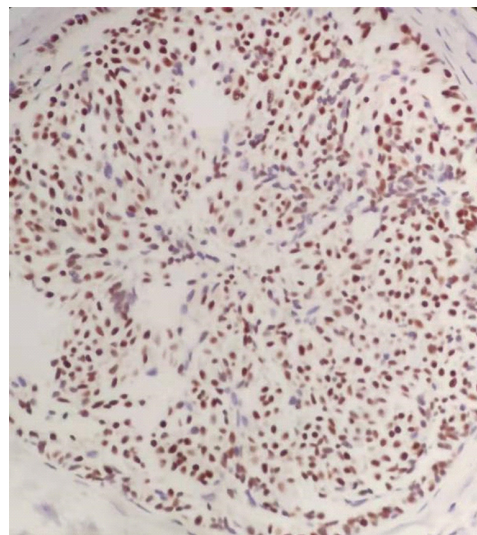


图4 PR表达 (IHC, × 400)
Figure 4 Expression of PR (IHC, × 400)

免疫组织化学结果: ER, PR高表达4例, 超过80%(图3, 4); Her-2均阴性。p53均 \leq 5%; 4例Ki-67 $<$ 5%, 1例5%~10%; Syn不同程度阳性3例, CgA阳性1例(图5)。其中2例伴黏液分泌, muc-2表达阳性。3例肌上皮(CD10, calponin, p63)表达有不同程度的缺失。

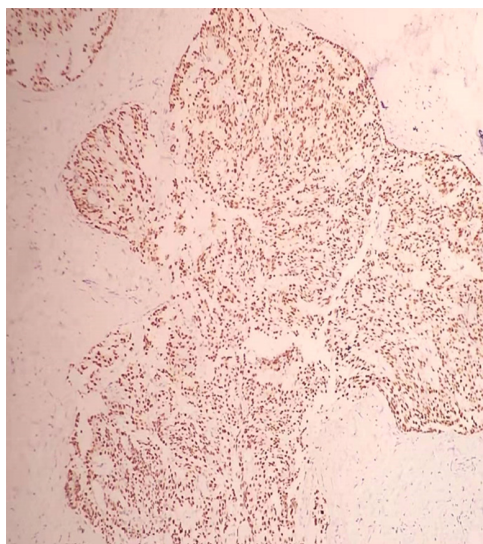


图3 ER表达 (IHC, × 100)
Figure 3 Expression of ER (IHC, × 100)

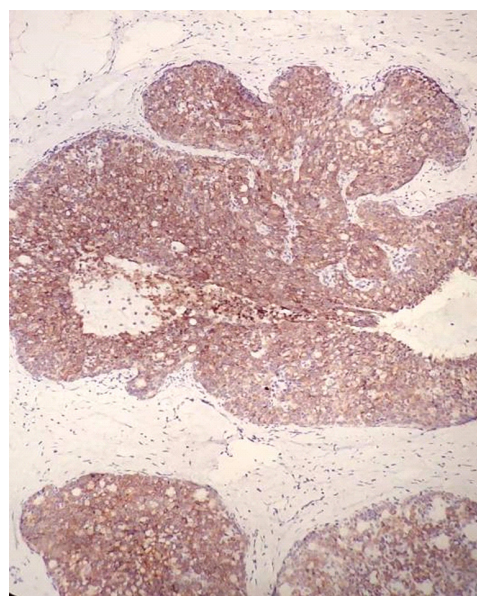


图5 CgA表达(IHC, × 100)
Figure 5 Expression of CgA (IHC, × 100)

2 讨论

SPC是一种具有明确临床病理特征的导管内乳头状癌的亚型, 可以伴有神经内分泌分化的导管癌, 因此还有一个被应用的诊断名词为内分泌型导管原位癌。此类肿瘤可以同时伴有浸润性癌, 如浸润性导管癌、黏液癌及神经内分泌癌。

2003年WHO将这一组肿瘤列为导管内乳头状癌的实体变型^[3]。由于SPC有其特征性的病理学表现,因此近年来病理诊断中,SPC的这一名称越来越被病理医生所使用。SPC是一种少见的乳腺癌亚型,发病率低,病理医生诊断的经验相对不足。我院2013—2019年所统计实体型乳头状癌仅5例,原因之一其发病率低。其二由于病理医生对于SPC的认识不足,SPC诊断名词的使用率低。随着病理诊断技术的发展,免疫组织化学技术的广泛应用,病理医生可以全面的详细地分析此类肿瘤的特征,作出更准确的诊断。

实性乳头状癌多发生于60岁以上老年女性,年轻患者也可发生,最年轻的30岁^[1,4],本组患者3例>50岁,2例40~50岁。乳头溢液为常见的临床症状,本组患者1例因皮肤破溃就诊,其他均没有明显的症状。镜下改变:实性结节状细胞巢,瘤细胞间可见纤维血管轴心,形成分枝状乳头状支架。瘤细胞小到中等大小,形态圆形、卵圆形或梭形,细胞增生的方式呈流水样排列,瘤细胞染色质淡染、颗粒状,核分裂象不活跃,通常少于5/10 HPF。本组患者组织学形态基本符合以上描述的特征。SPC在实性乳头状结构的背景下会出现黏液分泌,包括细胞内及细胞外黏液,细胞内黏液可聚集成空泡或形成印戒样;当黏液从细胞基底部分泌而出,在瘤细胞和间质交界处聚集,形成黏液湖,也是此肿瘤的一个特征性改变,本组2例出现黏液分泌,其中1例伴有黏液癌成分。因此在诊断SPC时,黏液出现为诊断此类疾病提供另一条重要线索。有学者^[1,5]认为SPC是黏液癌的前驱病变。SPC还会出现神经内分泌肿瘤的特征,胞质嗜酸性和颗粒状,此特征可通过免疫组织化学可以得到证实,文献^[6-7]报道:Syn阳性率为34.8%~100%;CgA的阳性率为33.3%~90%,本组1例CgA阳性,3例Syn阳性。有文献^[8]报道,Syn的表达范围及强度均高于CgA。神经内分泌标记阳性有助于SPC的诊断,但神经内分泌的表达对预后的影响目前仍不明确。文献^[5]报道SPC肌上皮的表达存在缺失,本组有3例肌上皮不同程度的缺失,与该文献报道一致。

SPC有其独特的形态特征,实性结构、乳头状生长方式,还有神经内分泌及黏液分泌的特征。准确诊断SPC需要熟悉与其鉴别的病变。1)导管内乳头状癌伴有普通型导管增生,二者均有纤维血管轴心,当导管内乳头状癌出现实性流水样增生时,形态相似,容易混淆。SPC常常伴有细胞内、外黏液分泌以及神经内分泌表达阳性,可以参考

这两点特征。其次肌上皮在导管内乳头状癌的表达较为完整。SPC肿瘤组织中间无肌上皮表达,瘤组织周围肌上皮也可缺失。CK5/6在伴有普通型导管增生的导管内乳头状癌中表达的细胞多,而SPC肿瘤组织中间表达通常阴性。2)乳头状癌伴导管原位癌,二者导管内乳头状结构中肌上皮表达通常阴性,乳头状癌伴导管内癌管腔周围肌上皮存在,而SPC可以有缺失。乳头状癌伴导管内癌神经内分泌表达阴性。3)包裹性的囊内乳头状癌。此肿瘤通常为单发囊性结节状病灶,一般有厚的包膜,肌上皮标记通常完全消失^[9]。而SPC有其独特的特征,而没有上述特点。4)非典型乳头状癌,导管内乳头状癌背景中出现了非典型增生或低级别导管原位癌,此肿瘤病灶要求<3 mm或整个病变的1/3,神经内分泌标记阴性。

SPC是一种发病率较低的肿瘤,属低度恶性,患者预后较好,通常采取手术切除。本组患者均采取手术切除,其中1例根治术,淋巴结未见转移,3例保乳,术中活检前哨淋巴结,未见癌转移,1例单纯乳腺切除。

SPC恶性度较低,通常ER, PR高表达, Her-2阴性, Ki-67及p53低表达,均提示此瘤预后较好。SPC可以伴有浸润癌的出现,浸润癌的类型及范围以及组织学分级会影响到SPC的整体预后,肿瘤有无转移也会影响预后。

目前尚没有针对SPC大规模的分子病理研究,仍停留在乳头状癌的层面。Piscuoglio等^[10]发现与浸润性非特殊型癌相比,乳头状癌在关于调控细胞增殖、细胞黏附和细胞迁移的基因中低表达,SPC作为乳头状癌的亚型,也表现出与乳头状癌相同的基因改变。SPC存在与神经内分泌相关基因的高表达,如RET, ASCL1, DOK7等。SPC的分子病理特征还有待进一步的研究。

综上所述,SPC是一种独立的乳头状病变,好发于老年女性^[11],发病率低,预后较好,鉴别诊断较复杂。

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. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumors of the breast[M]. Lyon: LARC Press, 2012: 108-109.

3. 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: 48-50.
4. 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.
5. Tan BY, Thike AA, Ellis IO, et al. Clinicopathologic characteristics of solid papillary carcinoma of the breast[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(10): 1334-1342.
6. 王映梅, 郭双平, 范超亮, 等. 乳腺实性乳头状癌 11 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(1): 19-22.
WANG Yingmei, GUO Shuangping, FAN Chaoliang, et al. A clinicopathologic study of 11 cases solid papillary carcinoma of breast[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2016, 32(1): 19-22.
7. Okubo Y, Okubo T, Okubo Y, et al. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: clinicopathological significance of BCL-2 positive solid papillary carcinoma[J]. Case Rep Med, 2016, 2016: 9501410.
8. 吴焕文, 刘旭光, 李俊杰, 等. 乳腺实性乳头状癌中的肌上皮细胞改变[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(12): 892-896.
WU Huanwen, LIU Xuguang, LI Junjie, et al. Myoepithelial changes in solid papillary carcinoma of the breast[J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2017, 24(12): 892-896
9. 饶洁, 阎红琳, 刘琳, 等. 乳腺包裹性乳头状癌 3 例临床病理分析并文献复习[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(5): 553-556.
RAO Jie, YAN Honglin, LIU Lin, et al. Clinicopathologic analysis of 3 cases Mammary encapsulated papillary carcinoma and literature review[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2017, 33(5): 553-556.
10. Piscuoglio S, Ng CK, Martelotto LG, et al. Integrative genomic and transcriptomic characterization of papillary carcinomas of the breast[J]. Mol Oncol, 2014, 8(8): 1588-1602.
11. You C, Peng W, Shen X, et al. Solid papillary carcinoma of the breast: magnetic resonance mammography, digital mammography, and ultrasound findings[J]. J Comput Assist Tomogr, 2018, 42(5): 771-775.

本文引用: 贺慧杰, 赵瑞刚, 都吉雅, 郭彦. 乳腺实性乳头状癌的病理学分析[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 2215-2219. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.047

Cite this article as: HE Huijie, ZHAO Ruigang, DU Jiya, GUO Yan. Pathological analysis of solid papillary carcinoma of breast[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(8): 2215-2219. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.047