

# 乳腺实性乳头状癌

丁雨飞 陈建华

乳头状肿瘤的病理诊断一直是乳腺病理学的难点之一。其定义、分类和诊断标准的不一致性以及良恶性病变的相互误诊使得对其的认识复杂化。1995年Maluf等<sup>[1]</sup>提出把存在于导管内、具有实体性乳头、常常伴有黏液分泌和神经内分泌分化等显著病理特征的乳头状肿瘤类型称为实性(实体型)乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)。目前国内对SPC的相关研究较少,其免疫表型、生物学行为和分子遗传学特征仍未被充分认识。更为重要的是,SPC在良、恶性判定上非常困难,从而导致患者的临床治疗各有差异。本文结合国内外文献对相关问题进行阐述。

## 1 疾病认识及命名

SPC由Maluf等<sup>[1]</sup>提出,但对其的认识可追溯到1985年Azzopardi和Cross等<sup>[2]</sup>的研究,当时将SPC命名为内分泌型导管原位癌(endocrinal ductal carcinoma *in situ*, E-DCIS),1996年Tsang等<sup>[3]</sup>沿用了这一命名,并做了相关研究。1994年Rose等<sup>[4]</sup>在AFIP(Armed Forces Institute of Pathology)乳腺分册中则将其称为乳头状癌实体变型。鉴于以上研究中多数病例的临床病理特征一致,2003年世界卫生组织(WHO)在《乳腺和女性生殖系统肿瘤病理学和遗传学》“导管内乳头状病变/肿瘤分类”中将其称为“导管内乳头状癌的实体变型”<sup>[5]</sup>,而2012年第4版(新版)《WHO乳腺肿瘤分类》将其列入“导管内乳头状病变”中的单独一种类型<sup>[6]</sup>。

2012年新版《WHO乳腺肿瘤分类》定义:SPC是乳头状癌的独特类型,以致密排列、膨胀性生长、富于细胞的结节为特征,结节内纤维血管轴纤

细,可不明显,低倍镜下表现为实体性结构;可见经典的浸润性增生,常有黏液和(或)神经内分泌特征。SPC分为两种类型,即原位型和伴浸润型。SPC的同义词有乳腺神经内分泌癌、梭形细胞DCIS(ductal carcinoma *in situ*)、神经内分泌DCIS和内分泌DCIS。

## 2 临床病理特征

### 2.1 临床特征

乳腺实性乳头状癌临床上较少见,在乳腺癌中所占百分率<1%<sup>[6]</sup>。目前国内资料表明,大多数乳腺实性乳头状癌见于绝经后中老年女性,平均发病年龄为64.7岁<sup>[7]</sup>或67岁<sup>[8]</sup>,乳腺X线摄影异常或触及包块,大多数位于乳腺中央区(乳头、乳晕旁2cm以内),大约25%的患者有乳头溢液<sup>[6]</sup>,但无类癌综合征或内分泌活性异常增高,术中发现确切肿块,30%表现为导管内乳头状瘤<sup>[8]</sup>。

### 2.2 病理特征

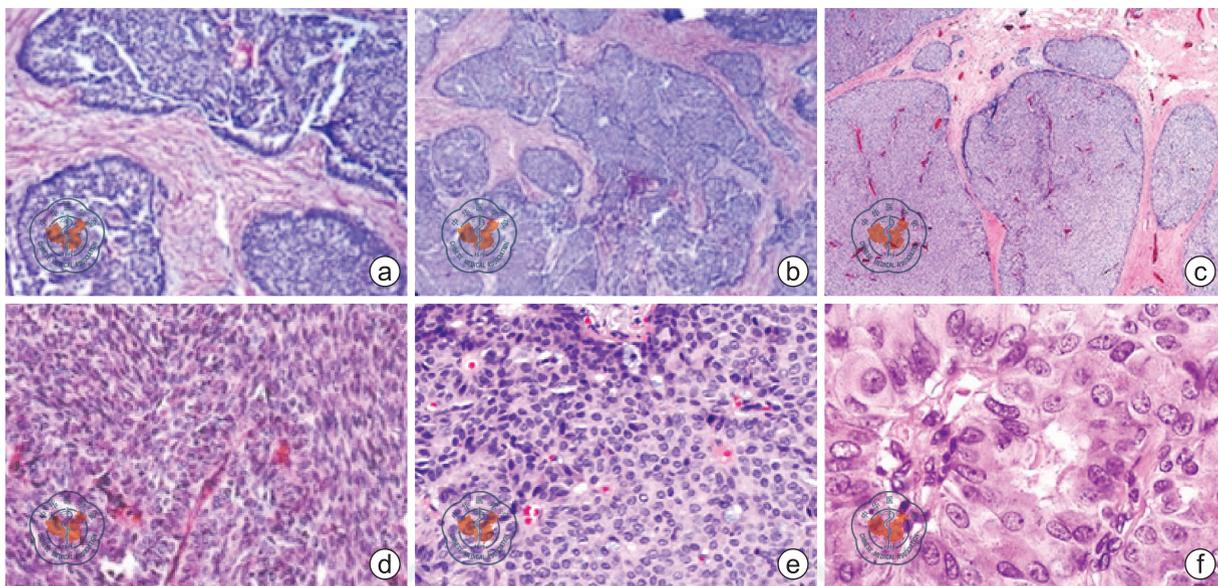
肉眼特征:SPC呈灰白、灰褐或灰黄色,为实体性及结节性病变,大小不等,直径为1~15cm,质地不硬,偶尔质脆嫩,有黏液癌分化时,呈胶样外观,较大的肿瘤容易伴浸润性癌,可有囊肿形成,囊内含有暗褐色液体。镜下特征:SPC由血管纤维间质分隔呈多结节状,分界清楚,结节内细胞致密排列,表现为膨胀性、实体性、界限明确的“导管样”结构(图1a),可以连续或呈“地图样”结构分布(图1b),细胞结节可分布于致密的间质中;细胞巢内的细胞成分相同,大小形态一致且具有黏附性,缺乏明显的乳头和筛状结构(图1c),细胞巢中血管纤细几乎看不出血管,仅见纤维血管轴(图1d),是识别乳头本质特征的线索,血管纤维轴上皮细胞呈栅栏状,可形成假菊形团(图1e),肿瘤细胞呈短柱状、卵圆形、多角形或梭形,形态较一致,异型不显著;胞质多为中等量,呈嗜酸性或淡染透明,可有浆样、印戒样或内分泌样细胞质的特征(图1f);核深染,较小且单一,可见核分裂相。细胞呈镶嵌状排列,可见细胞外黏液,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.04.011

基金项目:新疆生产建设兵团科技局(kj201426)

作者单位:835000 新疆伊宁,新疆生产建设兵团第四师医院病理科(丁雨飞);212002 江苏镇江,江苏大学附属人民医院病理科(陈建华,现在新疆生产建设兵团第四师医院工作)

通信作者:陈建华, Email: cjhd117@163.com



a: 肿瘤呈膨胀性、实质性、界限明确的“导管样”结构(HE  $\times 4$ ); b: 肿瘤结节连续或呈“地图样”分布(HE  $\times 4$ ); c: 肿瘤细胞巢内细胞成分一致且具有黏附性, 缺乏明显的乳头和筛状结构(HE  $\times 4$ ); d: 肿瘤细胞巢中可见纤细血管的纤维轴心(HE  $\times 10$ ); e: 血管纤维轴上皮细胞呈栅栏状, 形成假菊形团(HE  $\times 10$ ); f: 肿瘤细胞质为中等量, 嗜酸性或淡染透明, 有浆样、印戒样或内分泌样细胞质特征(HE  $\times 40$ )

图1 乳腺实性乳头状癌的病理表现<sup>[6]</sup>

可并存显著的浸润性癌成分, 常为黏液癌和(或)神经内分泌癌, 其他类型少见。

### 2.3 免疫组织化学特征

SPC 均表达 ER、PR, 不表达 HER-2, 表达低分子角蛋白(CK8), 但不表达高分子角蛋白(CK5/6、CK14), 大部分表达神经内分泌标志物, 如 SYN (synchronize) 阳性(86.3%<sup>[7]</sup>, 82.4%<sup>[8]</sup>)、CgA (chromogranin A) 阳性(89%<sup>[7]</sup>, 88.2%<sup>[8]</sup>)、NSE (neuron specific enolase) 95.9% 阳性<sup>[7-8]</sup>, Ki67 表达指数较低, 说明神经内分泌标志物阳性有助于确诊 SPC, 但并非诊断必需。乳头轴心和导管周围存在阳性染色的肌上皮, 但其阳性表达可以连续完整, 也可呈非连续性或灶性, 甚至完全缺乏肌上皮层, 因此存在争议。

### 3 鉴别诊断

SPC 主要与导管内增生性病变(旺炽性导管增生)及经典型导管内乳头状瘤相鉴别。这些病变缺少实性乳头状癌的细胞均一性、核分裂活性、神经内分泌/黏液表型, CK5/6 有助于鉴别。导管内增生性病变均有不同程度的 CK5/6 表达, 而经典型导管内乳头状瘤不表达 CK5/6。此外, SPC 还需与小叶肿瘤相鉴别。小叶肿瘤系乳腺末梢导管细胞增生, 大小形态较一致, 但细胞间较离散,

缺乏血管纤维轴, E-钙黏蛋白阴性。当然, 还需与包裹性乳头状癌及低级别导管原位癌相鉴别, 前者可见明显乳头, 血管纤维轴长, 细胞异型显著, 后者, 细胞巢有筛孔及巢周有肌上皮完全表达。再者, 还需与富于细胞型(B型)黏液癌鉴别。B型黏液癌细胞成分常常可表达神经内分泌标志物, 因此, Maluf 等<sup>[1]</sup>提出 B 型黏液癌可以由 SPC 发展而来, 其细胞成分散在或成巢, 但缺乏血管纤维轴心。

### 4 治疗及预后

SPC 表现为惰性临床过程, 大部分无转移, 患者的无瘤生存期比较长。单纯 SPC 无黏液外漏和微浸润时不发生转移, 但转移可发生于没有明显浸润者; 有无腋窝淋巴结转移者, 均可出现远处转移<sup>[7]</sup>。当浸润不确定时, 应将 SPC 作为 Tis 分期, 但罕见 SPC 与浸润性癌并存的情况。如两者并存, 其生物学行为与浸润性癌的分级、分期一致。目前, SPC 的治疗以手术完整切除为主。不伴癌浸润者应该以导管原位癌方式处理, 可以行保留乳房手术或改良根治术, 术后一般不需化疗; 伴癌浸润者需术后化疗, 肿瘤组织表达激素受体时, 可以采用内分泌治疗, 但因其不表达 HER-2, 故不主张靶向治疗。

目前,对于乳腺实性乳头状癌有两种分歧意见:一是关于组织来源。总体而言,其起源于乳腺导管上皮,常伴有黏液癌和(或)神经内分泌癌的特征,至少部分属于癌前驱病变<sup>[1-3]</sup>,且常伴其他类型癌或分化,因此具有异质性,但尚需深入研究以获取充分依据。二是 SPC 中多数结节周边缺乏肌上皮,因此,以往认为其属原位癌的观点就引起争议。事实上很难精确区分 SPC 是原位癌或浸润性癌,所以有学者认为这种情况应该作为不确定浸润<sup>[8]</sup>。当然,不考虑这些不确定性,SPC 依然被认为具有非浸润性,因为这些缺乏肌上皮的细胞团块具有光滑的外形而无确定的浸润特征。亦有学者<sup>[3]</sup>认为 SPC 是浸润性癌实体巢,而非原位癌,理由是那些实体性细胞巢周边有肌上皮时,应视为 DCIS 的实性变型。事实上,《WHO 乳腺肿瘤分类》中导管内乳头状癌的第二项诊断标准是:任何一种低级别 DCIS 占据乳头状肿瘤的90%或以上区域,而其肌上皮的存留范围未予限制<sup>[5,9]</sup>,因此 SPC 中保留肌上皮与诊断标准并不矛盾。

## 5 结语

乳腺实性乳头状癌临床少见,好发于老年女性,临床进展缓慢,表现为乳腺中央区包块,常有乳头溢液史,大体及镜下为多结节性病变。镜下:实性细胞巢缺乏明显的乳头和筛状结构,但具有纤维血管间质分隔,常伴有黏液癌和(或)神经内分泌癌的特征,细胞巢周围肌上皮可以连续完整,也可呈非连续或灶性阳性,甚至完全缺乏肌上皮层,预后有不明确因素,主要与有无癌浸润及淋巴

结转移有关,诊断最好注明伴或不伴癌浸润。

【关键词】 乳腺肿瘤; 癌,乳头状

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

## 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] Cross AS, Azzopardi JG, Krausz T, et al. A morphological and immunocytochemical study of a distinctive variant of ductal carcinoma in-situ of the breast [J]. *Histopathology*, 1985, 9(1):21-37.
- [3] 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.
- [4] Rose PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland (atlas of tumor pathology 3rd series) [M]. Washington DC: American Registry of Pathology, 1994:65-78.
- [5] 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.
- [6] Sunil R, Ellis IO, Stuart J. WHO classification of tumors. the classification of tumors of the breast [M]. Lyon: IARC Press, 2012: 92-93, 108-109.
- [7] 李香丹, 杨文涛, 孙抒, 等. 乳腺实性乳头状癌 73 例临床病理诊断 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2010, 26(1):35-39.
- [8] 魏兵, 步宏, 陈卉娇, 等. 乳腺实性乳头状癌的临床病理研究 [J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35(1):589-593.
- [9] 步宏, 魏兵. 乳腺导管内乳头状肿瘤的病理诊断 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2006, 22(1):1-5.

(收稿日期:2013-08-08)

(本文编辑:罗承丽)