

· 论著 ·

乳腺浸润性微乳头状癌 97 例临床分析

原晓燕 王全胜 李捷 刘梅 张艳君 王建东 李席如

【摘要】 目的 探讨乳腺浸润性微乳头状癌(IMPC)患者的临床病理特征及其预后。**方法** 回顾性分析解放军总医院 2005 年 1 月到 2015 年 5 月收治的 97 例乳腺浸润性微乳头状癌患者的临床特点、影像学表现、病理特征及治疗、预后,并分析 IMPC 淋巴结转移与临床病理特征的关系。单因素分析采用 Pearson χ^2 检验,多因素分析采用 Logistic 回归模型;采用 Kaplan-Meier 及 COX 法分析 IMPC 患者的预后。**结果** IMPC 患者占同期乳腺癌患者的 3% (97/3231);年龄为 28~89 岁,中位年龄是 50 岁;淋巴结转移率为 72.2% (70/97),脉管侵犯率为 40.2% (39/97);单因素分析显示,组织学分级 3 级的患者淋巴结转移率高于组织学分级 2 级的患者,差异具有统计学意义(78.9% 比 47.6%, $\chi^2=8.039$, $P=0.005$)。不同分子分型的 IMPC 患者的淋巴结转移率差异具有统计学意义($\chi^2=8.141$, $P=0.033$);多因素分析证明,组织学分级是淋巴结转移的独立危险因素($OR=0.165$, 95% $CI:0.053 \sim 0.517$, $P=0.002$);随访结果显示,5 年 OS 为 92%。COX 分析结果显示,IMPC 患者年龄、肿瘤直径、组织学分级、pTNM 分期、分子分型、脉管癌栓、淋巴结转移、Ki67 指数等因素均不是影响 OS 的高危因素。**结论** IMPC 是一种侵袭性高的乳腺癌,高淋巴结转移率可能与 IMPC 的分子分型及组织学分期有关。

【关键词】 乳腺肿瘤; 病理学,临床; 淋巴转移; 预后

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Clinical analysis of invasive micropapillary carcinoma of the breast: 97 cases Yuan Xiaoyan, Wang Quansheng, Li Jie, Liu Mei, Zhang Yanjun, Wang Jiandong, Li Xiru. Breast Disease Center, Department of General Surgery, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China
Corresponding author: Li Xiru, Email: 2468li@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological features and prognosis of the patients with breast invasive micropapillary carcinoma (IMPC). **Methods** The clinical, imaging, and pathological findings, treatment and prognosis of 97 IMPC patients treated in General Hospital of PLA from January 2005 to May 2015 were retrospectively analyzed. The relationship between lymph node metastasis and clinicopathological features of IMPC patients. The univariate analysis was performed using Pearson χ^2 test, multivariate analysis using Logistic regression model. The prognosis of IMPC patients was analyzed by Kaplan-Meier and COX method. **Results** IMPC accounted for 3% of the patients with breast cancer in the same period (97/3231). The median age was 50 years old (28–89 years). The rate of axillary lymph node metastasis was 72.2% (70/97) and the lymphatic invasion rate was 40.2% (39/97). The univariate analysis showed that the rate of lymph node metastasis in the patients with histological grade 3 was significantly higher than that in the patients with histological grade 2 (78.9% vs 47.6%, $\chi^2=8.039$, $P=0.005$). and there was a significant difference in lymph node metastasis rate among different molecular types of IMPC ($\chi^2=8.141$, $P=0.033$). Multivariate analysis showed that histological grade was an independent risk factor for lymph node metastasis ($OR=0.165$, 95% $CI:0.053-0.517$, $P=0.002$). The follow-up results showed that 5-year overall survival was 92%. COX analysis showed that the patient's age, tumor diameter, histological grade, pTNM stage, molecular type, vascular tumor thrombus, lymph node metastasis and Ki67 index were not the high risk factors of overall survival. **Conclusion** IMPC is a variant of breast carcinoma with high risk of invasion, and the high incidence of lymph node metastasis may be related to the histological stage and instinctive molecular characteristics of tumor.

【Key words】 Breast neoplasms; Pathology, clinical; Lymphatic metastasis; Prognosis

乳腺浸润性微乳头状癌(invasive micropapillary carcinoma, IMPC)是一种相对少见,形态学表现为缺乏纤维轴心的腺泡状假乳头结构,看似漂浮在间质中的乳腺浸润性癌,约占所有乳腺癌的 3%~6%^[1-2]。Fisher 等^[3]于 1980 年首次报道了 IMPC 是一种具有桑葚体形态特征的浸润性乳头状癌, Siriaunkgul 和 Tavassoli^[4]于 1993 年才正式提出 IMPC 的概念。IMPC 可分为单纯型和混合型,单纯型极少,多与浸润性导管癌混合存在。国内外文献均报道 IMPC 在生物学上具有易于淋巴管侵犯、腋窝淋巴结转移率高等特点^[3-7]。但是,目前学者们对影响淋巴结转移的临床病理特征存在分歧,同时对预后的报道也不尽相同^[5-7]。因此,本研究回顾性分析了解放军总医院 2005 年 1 月至 2015 年 5 月收治的 97 例 IMPC 患者,总结分析了其临床病理特征及其与淋巴结转移和预后的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

回顾性分析了 2005 年 1 月至 2015 年 5 月在本院就诊并接受治疗的 3 231 例乳腺癌患者,剔除初诊即有远处转移及经外院切除活组织检查诊断为 IMPC(切除乳腺肿物标本未在本院的)的患者。参考付丽等^[8]对 IMPC 的诊断标准,共纳入 IMPC 患者 97 例。

1.2 方法

分析全部 97 例 IMPC 患者的病理及免疫组织化学检测结果,肿瘤细胞中细胞核内棕黄色染色超过 1%判定为 ER、PR 阳性^[9];肿瘤细胞膜染色判定 HER-2 状态:0 或(+)者为阴性,(++)者行荧光原位杂交法(FISH)进一步验证,(+++者)者为阳性^[10]。乳腺癌分子分型参考 2013 年 St. Gallen 共识中关于乳腺癌亚型的定义^[11],pTNM 分期按照 AJCC 第 7 版肿瘤分期系统进行^[12]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用率或百分比表示,采用 Pearson χ^2 检验。多因素分析采用 Logistic 回归模型,总生存率分析采用 Kaplan-Meier 法及 log-rank 检验,生存相关性多因素分析采用 COX 回归模型。多因素分析的量化赋值见表 1。以 $P < 0.050$ 表示差异具有统计学意义。

表 1 乳腺浸润性微乳头状癌患者淋巴结转移的影响因素及量化值

变量	量化值
年龄	连续变量
肿瘤直径	$< 5 \text{ cm} = 1, \geq 5 \text{ cm} = 2$
ER	阴性=0,阳性=1
PR	阴性=0,阳性=1
HER-2	阴性=0,阳性=1
Ki67	连续变量
脉管癌栓	无=0,有=1
组织学分级	1 级=1,2 级=2,3 级=3
分子分型	luminal A 型=1, luminal B 型=2, HER-2 过表达型=3, 三阴性=4
腋窝淋巴结转移	无转移=0,转移=1

2 结果

2.1 临床特征

入组 97 例 IMPC 患者(1 例为男性),占同期乳腺癌患者的 3% (97/3 231),年龄为 28~89 岁,中位年龄是 50 岁。患者随访 2~116 个月,中位随访 40 个月。95 例 IMPC 患者以乳腺肿物为首发症状就诊,其中 57 例肿物位于外上象限,15 例位于外下象限,12 例位于内上象限,11 例位于内下象限,2 例位于腋下。97 例患者中 11 例入院行体格检查时发现同侧腋窝淋巴结肿大。肿物直径范围为 0~8 cm,中位直径 2.8 cm (表 2)。

2.2 病理检测结果

单纯型 IMPC 为 18 例,占 18.6% (18/97);在混合型 IMPC 中 IMPC 伴非特殊型浸润型导管癌最常见,占 81.0% (64/79);其他 IMPC 伴有的乳腺癌成分有导管内乳头状癌、黏液癌、浸润性筛状癌、导管原位癌;在全部 97 例中 pTNM I 期 12 例 (12.4%), II 期 36 例 (37.1%), III 期 49 例 (50.5%);组织学分级 2 级有 21 例,占 21.6%,组织学分级 3 级有 76 例,占 78.4%,组织学分级越高,淋巴结转移率越高,两组比较差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 8.039, P = 0.005$) (表 3);伴有同侧腋窝淋巴结转移 70 例,占 72.2%,转移 1~3 枚的有 16 例,占 16.5%,转移淋巴结超过 3 枚的有 54 例,占 55.7%;脉管内可见癌栓的有 39 例,占 40.2%。

2.3 免疫组织化学

ER 阳性者有 75 例,占 77.3% (75/97);PR 阳性者 69 例,占 71.1% (69/97);HER-2 阳性者 26 例,占 26.8% (26/97);Ki67 指数最高达 90%,1 例为阴性,其中 $\geq 20\%$ 的患者占 72.1% (70/97)。

表 2 97 例乳腺浸润性微乳头状癌患者的临床病理特征

临床病理特征	例数(%)
超声表现	
结节	95 (97.9)
边界不清	90 (92.8)
伴同侧腋窝淋巴结肿大	37 (38.1)
CDFI 可见血流信号	88 (90.7)
BI-RADS IV-US	10 (10.3)
BI-RADS V-US	87 (89.7)
组织学分级	
1	0 (0.0)
2	21 (21.6)
3	76 (78.4)
ER	
阳性	75 (77.3)
阴性	22 (22.7)
PR	
阳性	69 (71.1)
阴性	28 (29.9)
HER-2	
阳性	26 (26.8)
阴性	71 (73.2)
Ki67 ^a	
<20%	27 (27.8)
≥20%	70 (72.1)
淋巴结转移	
0	27 (27.8)
1~3	16 (16.5)
≥4	54 (55.7)
pTNM	
I	12 (12.4)
II	36 (37.1)
III	49 (50.5)
脉管受累	
是	39 (40.2)
否	58 (59.8)
分子分型	
luminal A	13 (13.4)
luminal B	67 (69.1)
HER-2 过表达型	9 (9.3)
三阴性	8 (8.2)
手术方式	
乳腺癌改良根治术	87 (89.7)
乳腺单纯切除+前哨淋巴结活组织检查	4 (4.1)
保留乳房手术	3 (3.1)
保留乳房+术中放射治疗	2 (2.1)
保留皮肤、乳头乳晕复合体皮下腺体切除术	1 (1.0)
辅助治疗 ^b	
辅助化疗	65 (67.0)
辅助放疗	61 (61.9)
辅助内分泌治疗	76 (78.4)
分子靶向治疗	21 (21.6)

注: ^a 一般认为 Ki67 指数 ≥20% 是乳腺癌复发的高危因素;^b 同一患者可能接受一种或几种辅助治疗; CDFI 为彩色多普勒血流显像

表 3 乳腺浸润性微乳头状癌患者的组织学分级与淋巴结转移的关系[例(%)]

组织学分级	例数	淋巴结转移		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
1+2	21	10(47.6)	11(52.4)	8.039	0.005
3	76	60(78.9)	16(21.1)		

注: ^a 本组无组织学 1 级的患者

2.4 分子分型与淋巴结转移的关系

luminal A 型患者有 13 例, 占 13.4% (13/97); luminal B 型有 67 例, 占 69.1% (67/97); HER-2 过表达型有 9 例, 占 9.3% (9/97); 三阴性乳腺癌有 8 例, 占 8.2% (8/97)。IMPC 患者不同分子分型之间的淋巴结转移率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.141, P=0.033$, 表 4)。

表 4 乳腺浸润性微乳头状癌分子分型与淋巴结转移的关系[例(%)]

分子分型	例数	淋巴结转移		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
luminal A 型	13	8(61.5)	5(38.5)	8.141	0.033
luminal B 型	67	45(67.2)	22(32.8)		
HER-2 过表达型	9	9(100)	0(0)		
三阴性	8	8(100)	0(0)		

2.5 各临床病理特征与淋巴结转移的多因素 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析结果显示: IMPC 患者的淋巴结转移与年龄、肿瘤直径、ER、PR、HER-2、Ki67、脉管癌栓及分子分型均无相关性, 只有组织学分级是其腋窝淋巴结转移的独立危险因素(表 5)。

2.6 随访结果

本组病例随访至 2015 年 7 月, 随访时间为 2~117 个月, 中位随访时间为 40 个月, 5 例失访, 4 例因乳腺癌死亡, 肺转移 1 例、骨转移 3 例、局部复发 2 例。总生存曲线如图 1。5 年 OS 为 92%。应用 COX 回归分析年龄、肿瘤直径、组织学分级、pTNM 分期、分子分型、脉管癌栓、淋巴结转移、Ki67 指数等因素与 OS 的关系, 结果发现各因素均不是 OS 的影响因子。淋巴结转移率与 OS 的关系如图 2(log-rank 检验, $\chi^2 = 1.366, P=0.242$)。

3 讨论

IMPC 是乳腺浸润性癌中一种特殊的病理类型。2003 年 WHO 乳腺和女性生殖系统肿瘤病理学与遗传学分类标准中将 IMPC 定义为一种由位于透明间质内的形态类似扩张血管腔的呈小簇状

表 5 乳腺浸润性微乳头状癌患者淋巴结转移的 Logistic 回归分析

变量	B 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	-0.014	0.021	0.428	0.513	0.986	0.947 ~ 1.028
肿瘤直径	-0.472	0.694	0.464	0.496	0.623	0.160 ~ 2.430
ER	0.679	1.308	0.270	0.603	1.973	0.152 ~ 25.596
PR	0.657	0.919	0.511	0.475	1.929	0.318 ~ 11.687
HER-2	-0.044	0.534	0.007	0.934	0.957	0.336 ~ 2.723
Ki67	-0.015	0.013	1.366	0.243	0.985	0.962 ~ 1.010
脉管癌栓	0.167	0.513	0.107	0.744	1.182	0.433 ~ 3.228
组织学分级	-1.801	0.583	9.550	0.002	0.165	0.053 ~ 0.517
分子分型	-	-	2.938	0.401	-	-

注:OR 为比值比;CI 为置信区间

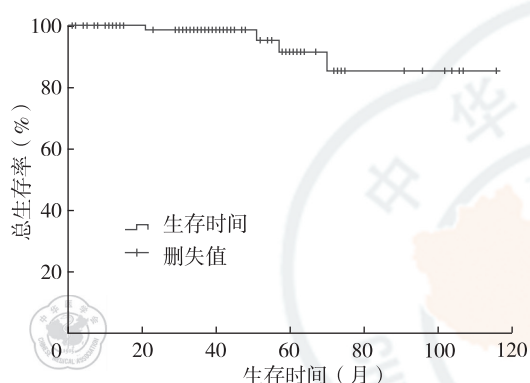
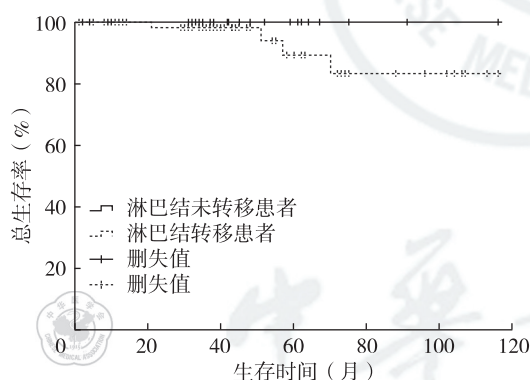


图 1 97 例乳腺浸润性乳头状癌患者的总生存曲线



注:两组比较, $\chi^2=1.366$, $P=0.242$

图 2 97 例乳腺浸润性乳头状癌患者的淋巴结转移与总生存率的关系

分布的瘤细胞组成的肿瘤,并将其列为乳腺癌病理类型中的一个独立类型^[13]。目前对于 IMPC 占乳腺浸润性癌多少成分才能明确诊断,国内外的学者们意见不一。Middleton 等^[14]认为 IMPC 成分应占 75% 以上,Luna-Moré 等^[15]认为 IMPC 直径应大于 5 mm,付丽等^[8]认为只要癌巢中伴有浸润性微乳头成分就应诊断为 IMPC, Ide 等^[16]认为不管 IMPC 在癌巢中占多少比例,其淋巴结转移率和预后差异均无统计学意义。IMPC 好发于中、

老年女性,发病年龄 50 ~ 62 岁,临床表现和影像学检查与非特殊型浸润性导管癌无明显差异,主要依靠病理学诊断^[17]。本研究所有患者中只有 1 例男性,中位年龄为 50 岁,病变多发生于乳腺的外上象限,影像学检查多描述为形态不规则、边界不清的低回声结节,BI-RADS 分级多为 V 级,这些特征均与文献报道一致^[5-7]。

本研究中 IMPC 淋巴结转移率为 72.2% (70/97),与前期文献报道的 52.0% ~ 90.5% 相似,远远高于浸润性导管癌的淋巴结转移率 34.6% ~ 46.6%^[2,18-19]。乳腺浸润性导管癌的 pTNM 分期多为 II 期,只有 8.1% ~ 21.7% 为 III 期^[2,18-19],本文 IMPC 中有 50.5% 为 III 期。IMPC 之所以有这么高的淋巴结转移率,可能与其组织学分级较高,肿瘤分期多为 III 期,肿瘤分子特性有关。本研究中,单因素分析显示组织学分级 3 级的 IMPC 患者的淋巴结转移率明显高于 2 级的患者。而在多因素 Logistic 回归分析中,本研究显示只有组织学分级是腋窝淋巴结转移的独立危险因素,说明 IMPC 的嗜淋巴性与其组织学分级较高有关。因此在制定后续治疗方案时,应重视这些因素。

由于 IMPC 的高度侵袭性,一般认为其预后较差。前期文献报道 IMPC 患者的 5 年生存率为 63% ~ 82.9%^[19-21]。Gokce 等^[22]在对 103 例患者进行长达 19 年的研究后,发现 21 例患者死亡,20 例发生远处转移。本研究显示在对 97 例 IMPC 患者进行 40 个月的中位随访中,只有 4 例死亡,2 例发生局部复发,4 例发生远处转移,5 年生存率高达 92%。这一结果优于文献报道,这可能与不同文献中选用的诊断标准、样本量及随访时间的不同有关。本组 89.7% (87/97) 的患者接受了传统的改良根治术,术后 67% (65/97) 的患者接受了辅助化疗,61.9% (61/97) 的患者接受了辅助放

射治疗,78.4% (76/97) 的患者接受了口服内分泌药物治疗,这一结果高于其他样本量较大、随访时间较长的文献报道结果^[5, 20-21],这可能提示了在全程管理下的系统化全身治疗可以提高 IMPC 患者的 OS 率。

本研究中 Kaplan-Meier 分析结果提示淋巴结转移率与 OS 无相关性,而本研究的局限在于随访时间相对较短,可能影响结果,有必要进行进一步研究,继续随访观察,明确淋巴结转移与 OS 的关系。

综上所述,IMPC 是一种淋巴结转移率高、脉管侵犯率高的乳腺浸润性癌,肿瘤的分子分型及组织学分级是其淋巴结转移率高的独立危险因素。因此在临床进行治疗时应该重视这些因素,制定合适、有效的治疗方案,提高 IMPC 患者的生存率。

参 考 文 献

- [1] Lui PC, Lau PP, Tse GM, et al. Fine needle aspiration cytology of invasive micropapillary carcinoma of the breast [J]. Pathology, 2007, 39(4): 401-405.
- [2] Cui ZQ, Feng JH, Zhao YJ. Clinicopathological features of invasive micropapillary carcinoma of the breast [J]. Oncol Lett, 2015, 9(3): 1163-1166.
- [3] Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer [J]. Am J Clin Pathol, 1980, 73(3): 313-322.
- [4] Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast [J]. Mod Pathol, 1993, 6(6): 660-662.
- [5] Chen AC, Paulino AC, Schwartz MR, et al. Population-based comparison of prognostic factors in invasive micropapillary and invasive ductal carcinoma of the breast [J]. Br J Cancer, 2014, 111(3): 619-622.
- [6] Kim MJ, Gong G, Joo HJ, et al. Immunohistochemical and clinicopathologic characteristics of invasive ductal carcinoma of breast with micropapillary carcinoma component [J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(10): 1277-1282.
- [7] Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma [J]. Histopathology, 2004, 44(1): 18-23.
- [8] 付丽, 松山郁生, 付笑影, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌形态改变与生物学行为的关系[J]. 中华病理学杂志, 2004, 33(1): 21-25.
- [9] Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. J Oncol Pract, 2010, 6(4): 195-197.
- [10] Sauter G, Lee J, Bartlett JM, et al. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1323-1333.
- [11] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [12] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010: 347-376.
- [13] Tavassoli FA, Devillee P. WHO classification of tumors. Pathology and genetics, tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2003: 35-36.
- [14] Middleton LP, Tressera F, Sobel ME, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast [J]. Mod Pathol, 1999, 12(5): 499-504.
- [15] Luna-Moré S, Gonzalez B, Acedo C, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma [J]. Pathol Res Pract, 1994, 190(7): 668-674.
- [16] Ide Y, Horii R, Osako T, et al. Clinicopathological significance of invasive micropapillary carcinoma component in invasive breast carcinoma [J]. Pathol Int, 2011, 61(12): 731-736.
- [17] 付丽. 重视乳腺浸润性微乳头状癌的诊断[J]. 中华病理学杂志, 2004, 33(4): 305-330.
- [18] Susini T, Nori J, Olivieri S, et al. Predicting the status of axillary lymph nodes in breast cancer: a multiparameter approach including axillary ultrasound scanning [J]. Breast, 2009, 18(2): 103-108.
- [19] Shi WB, Yang LJ, Hu X, et al. Clinico-pathological features and prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared to invasive ductal carcinoma: a population-based study from China [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e101390.
- [20] Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior [J]. Am J Clin Pathol, 2004, 121(6): 857-866.
- [21] Yu JI, Choi DH, Park W, et al. Differences in prognostic factors and patterns of failure between invasive micropapillary carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast: matched case-control study [J]. Breast, 2010, 19(3): 231-237.
- [22] Gokce H, Durak MG, Akin MM, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study of 103 cases of an unusual and highly aggressive variant of breast carcinoma [J]. Breast J, 2013, 19(4): 374-381.

(收稿日期: 2015-08-30)

(本文编辑: 刘军兰)