

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.019

乳腺浸润性微乳头状癌临床病理学特征及预后分析

玛依努尔·阿里甫,朱丽萍[△],吐鲁洪·沙列尔,王斌,杨亮,吴涛,赵倩,迪力夏提·金斯汗
(新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科,乌鲁木齐 830000)

[摘要] **目的** 比较乳腺浸润性微乳头状癌(IMPC)与浸润性导管癌(IDC)的临床资料,探讨 IMPC 的临床病理学特点、免疫组织化学染色表达、分子分型及预后(生存曲线)情况。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2013 年 10 月经病理检查确诊的 42 例 IMPC 患者(IMPC 组)的临床资料,观察其病理及分子分型特点,抽取同期乳腺癌中的 136 例 IDC 患者(IDC 组)作为对照。**结果** 与 IDC 组比较,IMPC 组在生育状态、乳腺良性病史、淋巴结转移、淋巴管侵犯、软组织侵犯、乳头侵犯、TNM 分期、雌激素受体(ER)表达等方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);而在民族、月经状况、肿瘤家族史、临床表现、肿瘤大小、组织学分级、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体 2(HER2)、Ki67、分子分型、局部复发、远处转移、无瘤生存和总生存率方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);单因素分析结果显示,有淋巴结转移、ER 阴性和病理分期Ⅲ期的患者 2 年预后较差。**结论** 既往有乳腺良性病史与未育女性中 IMPC 组发病危险性较高,其 2 年无瘤生存情况可能与淋巴结转移、ER 和病理分期有关。

[关键词] 乳腺浸润性微乳头状癌;临床病理学;免疫组织化学染色;分子分型;预后分析

[中图分类号] R655.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)09-1211-04

The clinicopathological characteristics and prognosis in invasive micropapillary carcinoma of the breast

Mayinuer · Alifu, Zhu Liping[△], Tuerhong · Shabier, Wang Bin, Yang Liang, Wu Tao, Zhao Qian, Dilixiati · Jingsihan
(Department of Breast Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

[Abstract] **Objective** This study aims to compare the differences of the clinical data between invasive micropapillary carcinoma(IMPC) and invasive ductal carcinoma (IDC), and explore the clinicopathologic and immunohistochemical characteristics, molecular subtypes and survival condition of invasive micropapillary carcinoma of the breast. **Methods** Forty-two IMPC from January 2008 to October 2013 compared with 136 patients identified as IDC in this hospital during the same period. The clinicopathologic characteristics and molecular subtypes were analyzed. **Results** IMPC significantly differed from the IDC patients in terms of fertility status, history of benign breast, lymph node metastasis, lymphatic invasion, extranodal extension, mamilla invasion, TNM stage, ER expression($P < 0.05$). Meanwhile no statistically significant found in the differential expression of nationality, menopausal status, tumor family history, clinical presentation, tumor size, histological grade, PR, HER2, Ki67, molecular typing, local recurrence, distant metastasis, disease-free survival and overall survival. Univariate analysis showed that the patients who lymph node metastasis, ER-negative, TNM stage III had the poor prognosis at 2-year disease-free survival. **Conclusion** The women who have the history of benign breast disease and infertility may have higher risk in the incidence of IMPC. Its 2 year disease-free survival may related with lymph node metastasis, ER and pathological staging.

[Key words] invasive/infiltrative micropapillary carcinoma; clinicopathologic immunohistochemical characteristics; molecular subtype; prognosis

乳腺浸润性微乳头状癌(invasive/infiltrative micropapillary carcinoma, IMPC)是 2003 年被 WHO“乳腺和女性生殖系统病理学与遗传学”分类新增的一种独立的特殊类型浸润性乳腺癌,发病率约为 1.2%~2.7%^[1]。此后国内外研究对 IMPC 的嗜淋巴特性、高侵袭、高转移性有了初步的共识^[2-4],但对其临床病理与预后特征仍存在分歧。为进一步加深对 IMPC 的认识,分析预后相关因素,本研究观察 42 例 IMPC 患者与 136 例浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)患者的临床病理学特点、免疫组织化学染色表达、分子分型及生存情况。

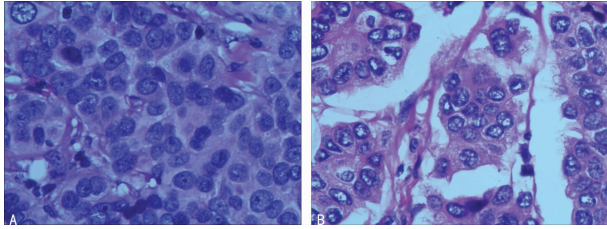
1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2013 年 10 月在本院乳腺外科诊治的 4 080 例乳腺癌患者。纳入标准:(1)均在本院接受手术治疗并经病理组织学确诊的女性患者;(2)临床资料及随访记录完整;(3)病理石蜡标本保存良好。排除标准:(1)

首诊发现已有远处转移;(2)术前 3 个月已行激素治疗或伴有其他恶性肿瘤者;(3)在外院手术治疗后到本院病理会诊及后续治疗者;(4)来自身体别处的转移性乳头状癌;(5)IDC 病理诊断中伴有其他类型成分者。在不同病理类型乳腺癌患者中 IMPC 为 51 例,占同期乳腺癌病例的 1.25%。陈凌等^[5]提出癌巢中只要伴有浸润性乳头状癌成分即可认为 IMPC 入组, Gokce 等^[6]研究指出纯型和混合型 IMPC 在局部复发、远处转移及总生存率方面无明显差异,故此研究中含有 IMPC 成分的病理均纳入 IMPC,最终选取符合标准的 42 例(IMPC 组),其中,纯型 17 例,混合型 25 例。术后病理确诊的 IDC 为 3 318 例,占同期乳腺癌病例的 81.3%,选取不混杂其他病理成分的 136 例作为对照(IDC 组)。

1.2 病理资料 重阅石蜡病理切片,确认病理类型(图 1),免疫组织化学染色应用 PV6000 二步法(抗体购自北京中杉金桥

公司)检测,上皮细胞膜抗原(EMA)的强阳性染色来证实 IM-PC 结构(图 2)。严格按各抗体说明书进行雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterin receptor, PR)、人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)和细胞增殖抗原蛋白 Ki67(nuclear-associated antigen Ki67)的操作。ER、PR 染色以胞核内细棕黄色颗粒 1%以上者为阳性^[7];HER2 染色以瘤细胞膜棕黄色细颗粒为阳性,染色为 0 或+者判断为阴性,++者行色素原位杂交法(Fish)进一步验证,+++者被判断为阳性^[8];Ki67 染色按照细胞核内细棕黄色颗粒的百分数分组(图 3)。pTNM 分期标准参考第 7 版肿瘤分期系统,乳腺癌分子分型定义应用于 2011 年 St. Gallen 共识乳腺癌亚型的定义^[9]。



A:IDC;B:IMPC。

图 1 IDC 和 IMPC 的组织病理学特征(HE,×400)

数之间的比较采用两样本 *t* 检验和 χ^2 检验,生存分析应用 Kaplan-Meier 法,Log-rank 检验,单因素及多因素 COX 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 随访生存资料 随访时间从手术日至末次随访(2014 年 7 月 20 日)或死亡。无瘤生存(DFS)时间指从手术当日至第 1 次复发或转移的时间,总生存(OS)时间指从手术之日起至末次随访或死亡的时间,死亡患者进一步追究死亡原因,见表 1。

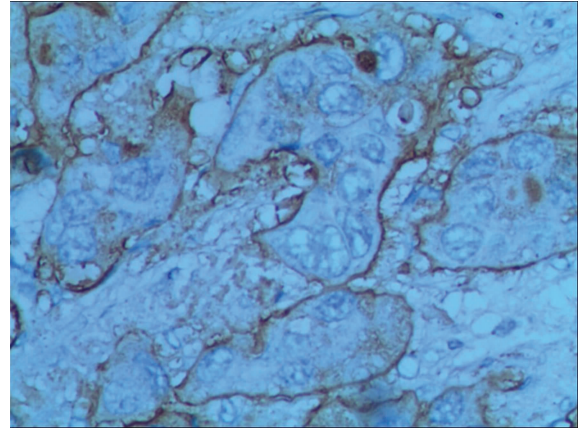
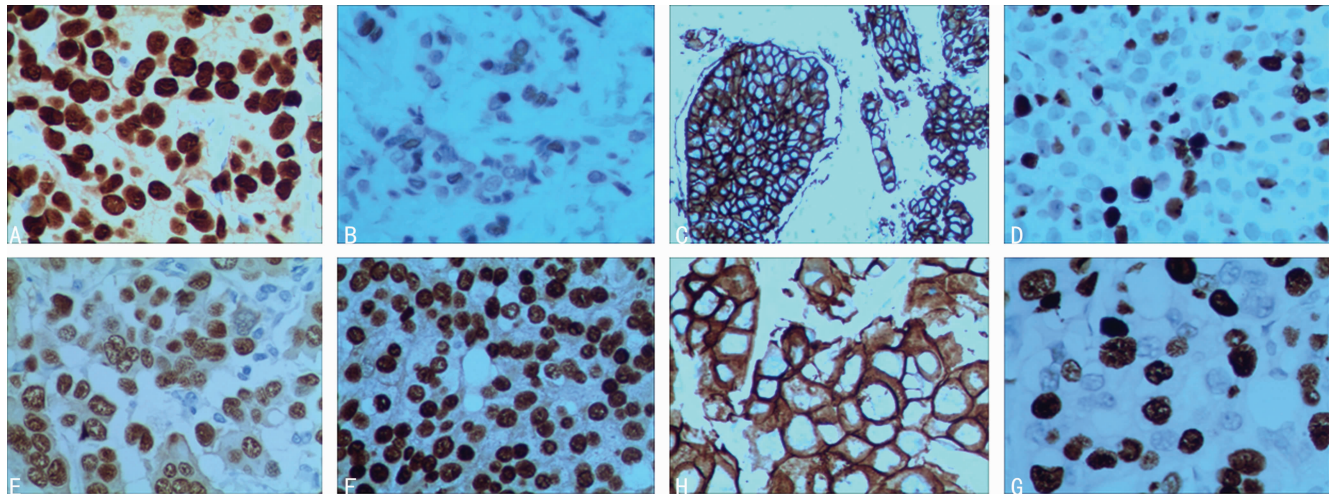


图 2 IMPC 中的 EMA 染色(HE,×400)

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,各参



A:IDC(ER);B:IDC(PR);C:IDC(HER2);D:IDC(Ki67);E:IMPC(ER);F:IMPC(PR);H:IMPC(HER2);G:IMPC(Ki67)。

图 3 ER、PR、HER2、Ki67 在 IDC 和 IMPC 的阳性表达(PV,×400)

表 1 IMPC 组和 IDC 组患者的一般及预后情况比较

项目	IMPC 组(n=42)	IDC 组(n=136)
年龄(平均)(岁)	28~71(48.02±10.49)	25~77(47.40±8.34)
病程(中位)(d)	1~1 800(50)	1~1 800(30)
肿瘤直径(中位)(cm)	0.7~7.6(2.7)	0.5~8.0(2)
随访(中位)(月)	5~84(24)	1~65(32)
死亡原因		
乳腺癌(n)	2	3
其他(n)	0	1(急性肺栓塞)

2 结 果

2.1 临床病理分析 IMPC 组和 IDC 组患者的年龄比较差异

无统计学意义($t=2.993, P > 0.05$),在民族、月经状况、肿瘤家族史、临床表现方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而在生育状态、乳腺良性病史方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。两组患者在 ER、淋巴结转移、病理分期、淋巴管侵犯、软组织侵犯及乳头侵犯等方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),然而在肿瘤大小、组织学分级、PR、HER2、Ki67 及分子分型方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 2 IMPC 组和 IDC 组患者临床资料比较[n(%)]

项目	IMPC 组	IDC 组	χ^2	P
民族			0.571	>0.05
汉族	31 (73.8)	92(67.6)		
少数民族	11(26.2)	44(32.4)		

续表 2 IMPC 组和 IDC 组患者临床资料比较[n(%)]

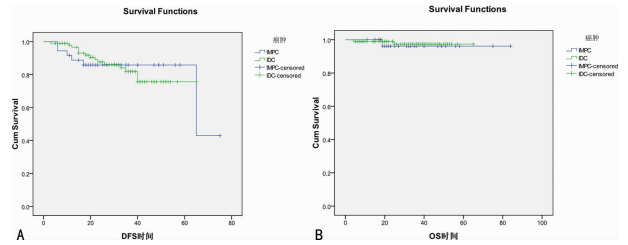
项目	IMPC 组	IDC 组	χ^2	P
月经状态			1.153	>0.05
绝经	19(45.2)	49(36.0)		
未绝经	23(54.8)	87(64.0)		
生育状态			6.533	<0.05
未育	6(14.3)	5(3.7)		
已育未哺乳	6(14.3)	17(12.5)		
已育已哺乳	30(71.4)	114(83.8)		
临床表现			1.819	>0.05
无痛性肿物	32(76.2)	90(66.2)		
肿物伴疼痛	5(11.9)	28(20.6)		
其他	5(11.9)	18(13.2)		
乳腺癌家族史(有)	4(9.5)	3(2.2)	2.818	>0.05
余肿瘤家族史(有)	6(14.3)	21(15.4)	0.033	>0.05
乳腺良性病史(有)	5(11.9)	2(1.5)	6.692	<0.05

其他:包括乳头溢液、乳头凹陷、皮肤侵犯或体检。

表 3 IMPC 组和 IDC 组患者病理特征及分子分型比较[n(%)]

项目	IMPC 组	IDC 组	χ^2	P
肿瘤大小(cm)			5.259	>0.05
≤2	15(35.7)	68(50.0)		
>2~≤5	21(50.0)	61(44.9)		
>5	6(14.3)	6(5.1)		
TNM 分期			6.165	<0.05
I 期	11(26.2)	49(36.0)		
II 期	14(33.3)	58(42.7)		
III 期	17(40.5)	29(21.3)		
组织学分级			0.455	>0.05
I 级	1(2.4)	6(4.4)		
II 级	27(64.3)	82(60.3)		
III 级	14(33.3)	48(35.3)		
淋巴结转移(有)	25(59.5)	54(39.7)	5.106	<0.05
淋巴管侵犯(有)	14(33.3)	16(11.8)	10.653	<0.05
软组织侵犯(有)	13(31.0)	12(8.8)	13.017	<0.05
乳头侵犯(有)	8(19.0)	6(4.4)	9.486	<0.05
ER(阳性)	33(78.6)	83(61.0)	4.350	<0.05
PR(阳性)	26(61.9)	79(58.1)	0.193	>0.05
HER2(阳性)	20(47.6)	47(34.6)	2.332	>0.05
Ki67(%)			1.846	>0.05
≤14	15(35.7)	34(25.0)		
>14	27(64.3)	102(75.0)		
分子分型			2.788	>0.05
Luminal A	9(21.5)	23(16.9)		
Luminal B	25(59.5)	69(50.7)		
HER 过度表达型	4(9.5)	23(16.9)		
三阴性	4(9.5)	21(15.5)		

2.2 随访结果 避免混杂因素对生存情况的影响,选取接受改良根治术并死于乳腺癌的患者。IMPC 组无瘤生存率和总生存率分别为 83.3%和 97.2%,IDC 组为 84.5%和 97.9%,两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见图 4。单因素分析发现病理分期与 IMPC 无瘤生存情况呈负相关($P<0.01$);ER 阴性和有淋巴结转移的患者较容易出现短期内复发或转移($P<0.05$)。



A:无瘤生存;B:总生存。

图 4 IMPC 组和 IDC 组患者的无瘤生存率和总生存率的 Log-rank 检验

3 讨论

IMPC 是一种发病率较低的特殊乳腺癌,本研究中 IMPC 的检出率为 1.25%,以混合型多见(占 62.7%,且伴 IDC 最为常见)。本研究结果显示,患者的发病年龄、民族、月经情况、临床表现、肿瘤家族史均无显著特征,对 IMPC 的诊断无助。但发现未育女性中 IMPC 组的发病率(14.3%)比 IDC 组(3.7%)高;既往有乳腺良性病史患者中 IMPC 组的发病率(11.9%)比 IDC 组(1.5%)高,差异有统计学意义($P<0.05$);可见,既往有乳腺良性病史与未育女性中引起 IMPC 组发病的危险性可能比 IDC 组高,作者目前参阅的文献中未找到类似的研究结果,因本研究样本量较少,有种族差异,故仍需要进一步大样本研究来证明此观点及解释原因。

既往研究提出 IMPC 是一个局部晚期疾病^[10],本研究亦得出 IMPC 组在肿瘤大小和组织学分级方面与 IDC 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),然而在淋巴管侵犯、软组织及乳头侵犯、淋巴结转移、TNM 分期等面比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明 IMPC 具有较多的局部侵袭性,较高的淋巴结转移率和较晚的肿瘤分期。目前,IMPC 的高淋巴结转移、高淋巴管侵袭性及其机制的相关研究也不断涌现,如 IL-1 β 过度表达、间质微血管密度增加^[11],肿瘤细胞和间质中的 CD44⁺/CD24⁻/低表型细胞^[12],前列腺干细胞抗原(PSCA)的异常表达^[13],瘤内间质中的 CD68⁺ TAMs^[14] 均可能促进乳腺 IMPC 肿瘤细胞增殖,在 IMPC 的淋巴管侵袭性和高淋巴结转移等恶性生物学行为过程中发挥着关键的作用;另外,IMPC 高淋巴结转移潜能可能与其特定的生长方式及 E-cadherin 高表达有关^[3];IMPC 和 IDC 比较,免疫组织化学染色表达结果不一致^[3-4],原因可能与该病发病率低、标本量不同有关。本研究中两组患者 PR、HER2 及 Ki67 等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),在 IMPC 组中 ER 阳性者占 78.6%($P<0.05$);同时 IMPC 组的分子分型以 Luminal 为主(34/42),三阴性表达率低于 IDC 组(9.5%比 15.4%),但分子分型比较差异无统计学意义($P>0.05$),故 IMPC 和 Luminal 型或三阴性乳腺癌的关系还有待进一步探讨。

根据 IMPC 显著性的恶性生物学特点,许多肿瘤学家认为 IMPC 可能是个临床难题。Shi 等^[15]对中国女性乳腺癌患者的研究显示 IMPC 组局部复发或远处转移、病死率均高于 IDC

组($P < 0.01$),说明 IMPC 更具有生物学侵袭性,预后更差;但瞿震等^[4]报道中位随访 46 月后得到 IMPC 3 年 OS 为 90.2%、DFS 为 84.3%,IMPC 和 IDC 在局部复发和远处器官转移无明显差异;1 项对 49 例纯型 IMPC 和 98 例临床病理特点及治疗方式相同的 IDC 患者进行的预后分析结果发现,两组局部复发及远处转移情况相似,DFS 和 OS 时间未见明显差异(Log-rank 检验,DFS 的 P 值为 0.475 4,OS 的 P 值为 0.804 2)^[10]。本研究统计分析结果发现,IMPC 组的局部复发率高于 IDC 组(9.5% vs. 5.9%),但两者在局部复发和远处器官转移、DFS 与 OS 等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

最近研究比较注重有关 IMPC 生存情况的独立预测因素。Yu 等^[16]认为 IMPC 患者的生存率与可能与家族史、临床及病理学分期、IMPC 成分所占比例及淋巴管侵犯有关;TNM 分期^[15]、ER^[17]、肿瘤大小和放射治疗等^[18]因素可能是 IMPC 的独立影响因素。虽然本研究单因素分析发现 IMPC 组 2 年内 DFS 与淋巴结转移、病理分期及 ER 状态等因素有关,但 COX 多因素分析未能得到任何生存预后的独立影响因素,这可能与样本量较少、随访时间较短有关,需继续研究。

有关 IMPC 的最近研究认为,研发针对 IL-1 β 抗体或受体拮抗剂,乳腺癌干细胞的药物治疗可能会成为这种高侵袭性、高转移性乳腺癌病理类型的治疗途径^[11-12]。总之,IMPC 具有局部高侵袭性、高淋巴结转移性和较晚的肿瘤分期等特殊生物学特征,多发生在 ER 阳性、未育或未哺乳或既往有良性病史的患者中,其 2 年无瘤生存情况与淋巴结转移、ER 和病理分期有关。但为了对这种罕见乳腺癌建立较清楚的治疗指南和预后估计,需要进行更多的前瞻性研究、大样本总结。

参考文献

- [1] Tavassoli FA,Devilee P. WHO classification of tumours. Pathology and genetics,tumours of the breast and female genital organs[M]. Lyon:IARC Press,2003:35-36.
- [2] Kim SH,Hur SM,Lee SK,et al. Characteristics of invasive micropapillary carcinoma of the breast;in comparison with invasive ductal carcinoma[J]. J Breast Cancer,2010,13(2):174-179.
- [3] 肖晓岚,丁祖炎,赵波,等. 浸润性微乳头状癌与浸润性导管癌免疫组化及临床病理特征的比较[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(16):1289-1292.
- [4] 瞿震,郝晓莹,田秀芳,等. 乳腺浸润性微乳头状癌和浸润性导管癌的临床病理对照研究[J]. 中华普通外科学杂志,2011,26(12):1012-1014.
- [5] 陈凌,范宇,付丽,等. 伴有浸润性微乳头状癌结构乳腺癌的诊断和预后研究[J]. 中华病理杂志,2007,36(4):228-232.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Goldhirsch A,Wood WC,Coates AS,et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer;highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol,2011,22(8):1736-1747.
- [10] Vingiani A,Maisonneuve P,Dell'Orto P,et al. The clinical relevance of micropapillary carcinoma of the breast;a case-control study[J]. Histopathology,2013,63(2):217-224.
- [11] 崔力方,郭晓静,位嘉,等. 白细胞介素-1 β 的表达及间质微血管密度在乳腺浸润性微乳头状癌中的意义[J]. 中华病理学杂志,2008,37(9):599-603.
- [12] 李伟东,刘芳芳,付丽,等. 乳腺浸润性微乳头状癌中 CD44⁺/CD24⁻/低和 CD24⁺ 表型细胞的研究[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(5):524-534.
- [13] Hao JY,Yang YL,Li S,et al. PSCA expression in invasive micropapillary carcinoma of breast[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi,2011,40(6):382-386.
- [14] 朱玉芬,任美敬,李崖青,等. 肿瘤相关巨噬细胞在乳腺浸润性微乳头状癌中的浸润及意义[J]. 中华内分泌外科杂志,2014,8(1):46-52.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Chen AC,Paulino AC,Schwartz MR,et al. Prognostic markers for invasive micropapillary carcinoma of the breast;a population-based analysis[J]. Clin Breast Cancer,2013,13(2):133-139.
- [18] 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.