

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171133

· 短篇论著 ·

# 基于多中心的中国乳腺浸润性微乳头状癌的临床特征分析

倪小健<sup>1</sup>, 匡夏颖<sup>2</sup>, 周平<sup>3</sup>, 张宏伟<sup>1</sup>, 朱玮<sup>1\*</sup>

1. 复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

2. 中山大学第一附属医院乳腺科, 广州 510080

3. 南昌市第三医院乳腺外科, 南昌 330009

**[摘要]** 目的: 探讨乳腺浸润性微乳头状癌(invasive micropapillary carcinoma, IMPC)的临床特征。方法: 回顾性分析1993年6月至2017年7月中国3个乳腺中心205例IMPC患者的临床病理资料,与同期临床病理资料完整的410例非IMPC浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)患者进行比较,总结IMPC的临床病理特点。结果:两组患者年龄分布、肿瘤大小、淋巴结转移率、组织学分级、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达、Ki-67值、分子分型差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者雌激素受体(estrogen receptor, ER)表达差异无统计学意义。结论:中国IDC患者中,IMPC发病率较低,患者较年轻,肿瘤较大、淋巴结转移率较高、组织学分级较高,孕激素受体、HER2阴性率高。IMPC中,Luminal B型乳腺癌比例较高,三阴型乳腺癌比例较低。

**[关键词]** 乳腺癌; 浸润性微乳头状癌; 淋巴结转移**[中图分类号]** R 736.3      **[文献标志码]** A

## Clinical features of patients with invasive micropapillary carcinoma of breast among multiple centers in China

NI Xiao-jian<sup>1</sup>, KUANG Xia-ying<sup>2</sup>, ZHOU Ping<sup>3</sup>, ZHANG Hong-wei<sup>1</sup>, ZHU Wei<sup>1\*</sup>

1. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

3. Department of Breast Surgery, the Third Hospital of Nanchang, Nanchang 330009, Jiangxi, China

**[Abstract]** Objective: To investigate the clinicopathologic features of invasive micropapillary carcinoma (IMPC) of breast. Methods: The clinical and pathologic features of 205 cases of breast IMPC during June 1993 to July 2017 were retrospectively analyzed. A total of 410 patients with invasive ductal carcinoma excluding IMPC in the same period were selected as control. Results: There were statistically significances in the age distribution, tumor size, lymph node metastasis rate, histological grading, progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression, value of Ki-67, molecular classification between IMPC and IDC patients ( $P<0.05$ ). However, estrogen receptor (ER) status was not statistically significant. Conclusions: IMPC is a rare type of breast cancer with aggressive growth. Patients with IMPC were usually younger, with larger tumors, but higher lymph node metastasis rate, histological grade, hormone receptor positive and HER2 negative rates. There was a higher proportion of Luminal B breast cancer in IMPC, and lower in triple negative breast cancer.

**[Key Words]** breast cancer; invasive micropapillary carcinoma; lymph node metastasis

乳腺浸润性微乳头状癌(invasive micropapillary carcinoma, IMPC)是浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)的一种形态亚型,也称为IDC伴微乳头状分化,发病率占乳腺癌的3%~6%<sup>[1]</sup>。IMPC侵袭性高、早期淋巴结转移率高,局部复发与

远处转移较常见,患者预后差。IMPC的治疗目前尚无统一标准,也缺乏预后预测指标。因此,本研究通过分析IMPC的临床病理特征,为其临床诊治及预后判断提供参考。

**[收稿日期]** 2017-12-14**[接受日期]** 2018-01-09

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81702586, 81502267),复旦大学附属中山医院青年基金(2016ZSQN59). Supported by National Natural Science Foundation of China (81702586, 81502267) and the Qingnian Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University, 2016 (2016ZSQN59).

**[作者简介]** 倪小健,博士,住院医师. E-mail: ni.xiaojian@zs-hospital.sh.cn**\*通信作者(Corresponding author)**. Tel: 021-64041990-3207; E-mail: drzhu@163.com

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 1993 年 6 月至 2017 年 7 月在复旦大学附属中山医院、中山大学第一附属医院、南昌市第三医院接受乳腺癌手术治疗, 病理诊断为乳腺 IDC 患者的临床病理资料。入选标准:(1)临床资料、病理及免疫组化结果、随访资料完整;(2)病理石蜡切片标本完好;(3)不伴有甲状腺、肺、膀胱及卵巢等部位的恶性肿瘤。共 615 例乳腺癌患者入选, 将其中有 IMPC 特征性微乳头状结构的 205 例患者作为 IMPC 组, 另 410 例不伴乳头状结构患者作为 IDC 组。收集患者的临床和病理信息。

1.2 病理学诊断标准 IMPC 的诊断标准为癌巢中含有典型的微乳头状结构(2003 年 WHO 乳腺肿瘤分类形态学)。分析 IMPC 和 IDC 肿瘤的组成成分、病理类型、TNM 分期。

1.3 免疫组织化学染色结果评定 活检组织经甲醛固定、石蜡包被后, 分析雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2(HER2)的表达情况。ER 阳性和 PR 阳性定义为 $>1\%$ 的细胞核染色阳性。HER2 阳性定义为 $\geq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现强、完整、均匀的细胞膜染色)或荧光原位杂交技术 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH)阳性。根据 2011 年 St. Gallen 共识<sup>[2]</sup>, 乳腺癌分子分型包括 4 型:Luminal A 型、Luminal B 型、HER2 过表达型、三阴型。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料或计数资料组间比较用 $\chi^2$  检验, 检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结 果

2.1 一般情况 结果(表 1)表明:205 例 IMPC 患者中, 男性 3 例, 女性 202 例; 中位年龄 46 岁(28~74 岁); 肿瘤直径 1.2~7 cm, 平均(3.70±0.34) cm, 淋巴结转移 175 例(85.3%)。410 例 IDC 患者中, 男性 1 例, 女性 409 例; 中位年龄 50 岁(31~71 岁); 肿瘤直径 2.5~6.5 cm, 平均(2.81±0.25) cm, 淋巴结转移 100 例(24.4%)。两组患者年龄构成差异有统计学意义( $P<0.05$ )。IMPC 淋巴结转移率高于单纯性 IDC 的淋巴结转移率( $P<0.001$ )。

2.2 病理资料 结果(表 1)显示:两组患者肿瘤大小、淋巴结转移率、组织学分级、PR、HER2、Ki-67、

分子分型差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组患者 ER 阳性率差异无统计学意义。IMPC 中, Luminal B 型比例较高, 三阴型比例较低。

表 1 IMPC 及 IDC 患者临床病理特征的比较

项 目			<i>n</i> (%)	
	IMPC(N=205)	IDC(N=410)	$\chi^2$	P 值
年龄			11.54	0.001
≤50 岁	108(40.8)	157(59.2)		
>50 岁	97(27.7)	253(72.3)		
T 分期			6.02	0.014
1~2	191(32.4)	399(67.6)		
3~4	14(56.0)	11(44.0)		
N 分期			50.01	0.000
0~1	60(19.7)	244(80.3)		
2~3	145(46.6)	166(53.4)		
M 分期			—	—
0	205(33.3)	410(66.7)		
1	0	0		
组织学分级			64.25	0.000
I ~ II	76(20.8)	290(79.2)		
III ~ IV	129(51.8)	120(48.2)		
ER			1.918	0.166
阴性	44(28.8)	109(71.2)		
阳性	161(34.8)	301(65.2)		
PR			6.21	0.013
阴性	60(27.0)	162(73.0)		
阳性	145(36.9)	248(63.1)		
HER2			5.63	0.018
阴性	151(31.1)	335(68.9)		
阳性	54(42.2)	74(57.8)		
Ki-67			28.62	0.000
<14%	147(42.2)	201(57.8)		
≥14%	58(21.7)	209(78.3)		
分子分型			35.24	0.000
Luminal A	44(51.2)	42(48.8)		
Luminal B	125(31.4)	273(68.6)		
HER2 过表达型	28(48.3)	30(51.7)		
三阴型	8(11.0)	65(89.0)		

## 3 讨 论

Fisher 等<sup>[3]</sup> 在 1980 年首次报道 IMPC; 1993 年, Siriaunkkul 等<sup>[4]</sup> 提出 IMPC 概念。WHO 乳腺肿瘤病理分类中未明确提出 IMPC 中微乳头状结构所占比重。Ide 等<sup>[5]</sup> 发现, 淋巴结侵犯率在不同浸润性微乳头比例患者间差异无统计学意义。因此, 本研究未分析 IMPC 中微乳头结构比例, 将伴微乳头结构者均归为 IMPC 组。

本研究中, IMPC 淋巴结转移率为 85.3%, 高于单纯 IDC 的淋巴结转移率 24.4%( $P<0.001$ ), 与文献<sup>[6]</sup> 报道一致。本研究中, IMPC 肿块体积大于 IDC。部分 IMPC 肿块较小者(23 例)发生多发腋窝淋巴结

转移。IMPC的恶性生物学行为机制尚不清楚<sup>[6-8]</sup>。

本研究大部分IMPC患者为Luminal B型(125例,31.4%),三阴型较少(8例,11%),与文献<sup>[5-6]</sup>报道相似。Marchiò等<sup>[9]</sup>研究表明,IMPC的基因型与Luminal B型一致。

IMPC高表达激素受体,ER阳性率为25%~91%<sup>[10-16]</sup>,PR阳性率为13%~82%<sup>[11, 13-14, 16-17]</sup>。本研究结果与之基本相符。另外,本研究统计得出HER2阳性率为42.2%,与文献报道相符(23%~100%)<sup>[11-12, 14-16]</sup>。IMPC细胞极向倒转导致基底膜连续性破坏,而HER2主要分布于细胞基底膜<sup>[18-19]</sup>。对于高危患者,应积极行FISH检测。

国内研究<sup>[20]</sup>表明,前列腺干细胞抗原PSCA(位于染色体8q24)可以作为IMPC转移和复发的分子标志,其差异表达可能与细胞黏附机制有关;PSCA蛋白和基因扩增检测有助于预测IMPC患者的预后。

综上所述,本研究首次纳入全国多中心IMPC病例,旨在提高对IMPC的认识,帮助临床制定IMPC的诊疗规范。IMPC作为一种特殊浸润性乳腺癌,侵袭性高、淋巴结转移率高、局部复发率高、预后差。IMPC手术切除应充分,术后放疗指征可适当放宽。本研究后续将随访入组患者的生存资料,进一步探讨IMPC患者的预后。

## 参考文献

- [1] YANG Y L, LIU B B, ZHANG X, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: an update[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(8):799-805.
- [2] GOLDHIRSCH A, WOOD W C, COATES A S, 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.
- [3] FISHER E R, PALEKAR A S, 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 F A. Invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. Mod Pathol, 1993, 6(6):660-662.
- [5] 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.
- [6] 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):383-392.
- [7] FANTUZZI J M, MILLER K A, WEISS E. Factors relevant to adoption of cats in an animal shelter[J]. J Appl Anim Welfare Sci, 2010, 13(2):174-179.
- [8] KUBA S, OHTANI H, YAMAGUCHI J, et al. Incomplete inside-out growth pattern in invasive breast carcinoma: association with lymph vessel invasion and recurrence-free survival[J]. Virchows Arch, 2011, 458(2):159-169.
- [9] MARCHIÒ C, IRAVANI M, NATRAJAN R, et al. Genomic and immunophenotypical characterization of pure micropapillary carcinomas of the breast[J]. J Pathol, 2008, 215(4):398-410.
- [10] LI Y S, KANEKO M, SAKAMOTO D G, et al. The reversed apical pattern of MUC1 expression is characteristic of invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. Breast Cancer, 2006, 13(1):58-63.
- [11] PETTINATO G, MANIVEL C J, 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.
- [12] GUO X, CHEN L, LANG R, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: association of pathologic features with lymph node metastasis[J]. Am J Clin Pathol, 2006, 126(5):740-746.
- [13] WALSH M M, BLEIWEISS I J. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity[J]. Hum Pathol, 2001, 32(6):583-589.
- [14] PATERAKOS M, WATKIN W G, EDGERTON S M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study[J]. Hum Pathol, 1999, 30(12):1459-1463.
- [15] TRESSERRA F, GRASES P J, FÀBREGAS R, et al. Invasive micropapillary carcinoma. Distinct features of a poorly recognized variant of breast carcinoma[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 1999, 20(3):205-208.
- [16] ADRADA B, ARRIBAS E, GILCREASE M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: mammographic, sonographic, and MRI features[J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(1):W58-W63.
- [17] PAGE D L. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types[J]. Am J Surg Pathol, 1991, 15(4):334-349.
- [18] BENNER J L, HILBERINK S R, VEENIS T, et al. Course of employment in adults with cerebral palsy over a 14-year period[J]. Dev Med Child Neurol, 2017, 59(7):762-768.
- [19] BORG J P, MARCHETTO S, LE BIVIC A, et al. ERBIN: a basolateral PDZ protein that interacts with the mammalian ERBB2/HER2 receptor[J]. Nat Cell Biol, 2000, 2(7):407-414.
- [20] MENG F, LIU B, XIE G, et al. Amplification and overexpression of PSCA at 8q24 in invasive micropapillary carcinoma of breast[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 166(2):383-392.