

- [11] Miller WH Jr. Molecular targets of arsenic trioxide in malignant cells[J]. *Oncologist*, 2002, 7(Suppl 1): 14-19.
- [12] Woo SH, Park IC, Park MJ, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis through a reactive oxygen species-dependent pathway and loss of mitochondrial membrane potential in cells[J]. *Int J Oncol*, 2002, 21(1): 57-63.
- [13] Liu L, Trimarchi JR, Navarro P, et al. Oxidative stress contributes to arsenic-induced telomere attrition, chromosome instability, and apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(34): 31 998-32 004.
- [14] Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(19): 1 341-1 348.
- [15] Akao Y, Nakagawa Y, Akiyama K. Arsenic trioxide induces apoptosis in neuroblastoma cell lines through the activation of caspase 3 *in vitro* [J]. *FEBS Lett*, 1999, 455(1): 59-62.
- [16] Emi M, Kim R, Tanabe K, et al. Targeted therapy against Bcl-2-related proteins in breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 7(6): R 940-R 952.
- [17] Farley N, Pedraza-Alva G, Serrano-Gomez D, et al. p38 mitogen-activated protein kinase mediates the fas-induced mitochondrial death pathway in CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(6): 2 118-2 129.
- [18] Han SS, Kim K, Hahn ER, et al. Arsenic Trioxide Represses Constitutive Activation of NF- $\kappa$ B and COX-2 Expression in Human Acute Myeloid Leukemia, HL-60 [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 94(5): 695-707.
- [19] Lemarie A, Morzadec C, Merino D, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis of human monocytes during macrophagic differentiation through nuclear factor-kappa B-related survival pathway down-regulation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316(1): 304-314.
- [20] Mahieux R, Masison PC, Gessain A, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis in human T cell leukemia virus type 1 and type 2 infected cells by a caspase-3 dependent mechanism involving Bcl-2 cleavage [J]. *Blood*, 2001, 98(13): 3 762-3 769.
- [21] Sun QM, Matta H, Preet MC. The human herpes virus 8-encoded viral FLICE inhibitory protein protects against growth factor withdrawal-induced apoptosis via NF-kB activation [J]. *Blood*, 2003, 101(5): 1 956-1 961.
- [22] 许晓巍, 许小平, 易克, 等. 地塞米松对三氧化二砷诱导淋巴瘤细胞凋亡与 NF- $\kappa$ B 活化及相关基因表达的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2005, 26(4): 227-231.
- [23] Hu Y, Jin X, Snow ET. Effect of arsenic on transcription factor AP-1 and NF-kB DNA binding activity and related gene expression [J]. *Toxicol Lett*, 2002, 133(1): 33-45.
- [24] Zhang TC, Cao HE, Li JF, et al. Induction of apoptosis and inhibition of human gastric cancer MGC803 cell growth by arsenic trioxide [J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(8): 1 258-1 263.
- [25] 周晋, 孟然, 孙宏利, 等. 三氧化二砷对豚鼠心室肌细胞内游离钙离子浓度的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2004, 39(11): 831-834.

[文章编号] 1000-2200(2008)01-0118-03

· 综述 ·

## 乳腺浸润性微乳头状癌研究进展

吴礼高 综述, 刘德纯 审校

[关键词] 乳腺肿瘤; 浸润性微乳头状癌; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 737.9 [文献标识码] A

乳腺浸润性微乳头状癌 (invasive/infiltrating micropapillary carcinoma, IMPC) 是乳腺浸润性癌中的少见类型。1993 年 Siriaunkgul 和 Tavassoli<sup>[1]</sup> 首次提出 IMPC 的概念, 并描述其形态特征。此后, 关于 IMPC 的报道逐渐增多。国内丁岚 (2001)<sup>[2]</sup> 报道第 1 例。对 IMPC 的流行病学和临床特点、病理学特征、诊断标准和预后等已有较多认识, 但也存在分歧。鉴于 IMPC 所具有不可忽视的发病率、特殊的形态学表现和预后差的生物学行为这一共识, 2003 年 10 月出版的 WHO《乳腺肿瘤的病理学和遗传学分类》已将其列为新的独立类型。

### 1 定义

IMPC 是一种由纤维胶原或纤细的纤维脉管分隔成的明显腔隙及其内的微乳头状结构所构成的肿瘤<sup>[1]</sup>。WHO 分类<sup>[3]</sup> 定义 IMPC 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分布的瘤细胞组成的肿瘤。

### 2 流行病学及临床特点

IMPC 好发于中、老年女性, 年龄 50~62 岁 (最小 32 岁,

最大 92 岁), 与非特殊性浸润性导管癌的发病年龄无大的差异。单纯的 IMPC 罕见, 如果以伴 IMPC 成分 (无论所占比例多少) 为诊断标准, IMPC 约占普通型浸润性癌的 3%~6%。Nassar 等<sup>[4]</sup> 大样本分析报道为 6%, 付丽等<sup>[5]</sup> 报道为 6.2% (117/1 880)。临床上肿瘤常为实性包块。患者在主诉、乳房摄片、发生部位、大体检查方面 IMPC 与浸润性导管癌无明显不同。约 72%~77% IMPC 早期即有腋窝淋巴结转移。

### 3 病理学特征

3.1 眼观 肿块长径 0.1~10 cm, 平均为 4 cm。Walsh 等<sup>[6]</sup> 报道 7.5% (6/80) < 0.5 cm, 25% (20/80) < 1.0 cm。切面可呈局限性、放射状、蟹足状, 黄色或黄白色, 橡胶样或石头样硬度。笔者遇 1 例 IMPC 肿块 10 cm × 9 cm × 7 cm, 界限清楚, 分叶状, 质嫩, 灰白色, 似恶性叶状肿瘤 (旧称叶状囊肉瘤), 伴腋窝淋巴结转移 (19/22)。

3.2 镜检 最基本的特征是在明显扩张的类似于海绵状“血管或淋巴管”的腔隙中有小的乳头状结构。乳头由瘤细胞排列成的圆形、卵圆形、不规则形大小不等的瘤细胞团; 可由数个至数十个细胞组成。部分可呈桑椹状、多角状、菊形团状, 外周有锯齿状边缘。部分可呈腺管状。瘤细胞团中无纤维脉管轴心, 故 Gentile 等<sup>[7]</sup> 认为命名为假乳头状

[收稿日期] 2007-06-05

[作者单位] 蚌埠医学院 病理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 吴礼高 (1970-), 男, 讲师。

(pseudopapillary)更合适。瘤细胞呈柱状、立方形或多边形。胞质多少不等,淡染至强嗜酸性,有时呈细颗粒状。核卵圆形,深染,有时可见明显核仁。核的异型性不等,可可见核分裂象。坏死、钙化(砂粒体)、黏液等较少见。Tresserra等<sup>[8]</sup>报道60%核3级。Middleton等<sup>[9]</sup>报道64%(9/14)核2级,36%(5/14)核3级,核分裂象1~12个/10 HPF,64%(9/14)出现砂粒体,坏死程度不等。魏兵等<sup>[10]</sup>报道1例伴大量黏液分泌及钙化。瘤细胞团之间为较纤细的纤维脉管分隔,形成明显扩张的“血管或淋巴管”。纤维脉管分隔与瘤细胞团之间有无细胞带,或称透明带,无内衬上皮,付丽等<sup>[5]</sup>称之为“主、间质分离现象,陈琛等<sup>[11]</sup>比喻为乳头漂浮于海绵状腔隙内。WHO分类描述为:瘤细胞位于人工间质空间内,后者是由于周围组织收缩所致,间质空隙为乳腺间质弹坑状“淋巴迷宫”的组成成分。肿瘤间质中无或有淋巴细胞浸润。以上镜下表现与复发灶和淋巴结转移灶内的图像是一致的。综上所述,IMPC有三大特点:(1)肿瘤是由瘤细胞构成的呈簇状浸润性生长的实心或脉管样无纤维脉管轴心的微(假)乳头;(2)肿瘤间质由较纤细的纤维胶原或纤维脉管构成的分隔,或呈明显扩张的海绵状“血管和淋巴管”,无内衬上皮;(3)主间质分离,即乳头与分隔间有明显腔隙或称无细胞带、透明带。

**3.3 细胞学特点** 1997年,Khurana等<sup>[12]</sup>首先描述1例IMPC针吸细胞学(FNA)特点,其后陆续有IMPC细针吸细胞学的报道<sup>[13]</sup>。细胞学镜检示细胞多聚集成紧密的三维细胞团,或呈桑椹样细胞球,或呈扇贝壳状多面立体细胞团,可有指状乳头突起和腺泡结构,但乳头无纤维脉管轴心。细胞团周边可呈锯齿状。紧密相连的细胞团镶嵌排列。还可见散在的单个瘤细胞分布于背景中。肿瘤细胞的异型性程度不一。胞质量少,嗜中性。核可浓染、不规则、拥挤,也可有明显的核仁。坏死、砂粒体、黏液等不易见到。

**3.4 组织化学、免疫组织化学及电镜观察** AB/PAS染色观察到透明带阴性,偶阳性,是瘤细胞分泌的黏液溢入透明带。1994年,Luna-More等<sup>[14]</sup>首先应用免疫组织化学技术和电镜超微结构分析技术,观察到EMA在瘤细胞中有独特的阳性表达——“反极”染色现象,即乳头和腺腔的周边而不是中心被染色,而且电镜观察到在瘤细胞团周边(EMA线性沉积部位)有微绒毛。免疫组化和电镜均揭示纤维脉管分隔无内衬上皮,其后的许多研究均证实了这些现象。付丽等<sup>[5]</sup>在电镜下观察到IMPC实心或脉管状瘤细胞巢与间质接触侧的细胞表面有丰富的微绒毛,且与间质接触弱,见不到黏液;而硬癌的表面无微绒毛;黏液腺癌的表面虽有微绒毛,但与间质间存在着分泌的黏液;管状腺癌的微绒毛见于腺腔面;而且侵袭到脉管内的IMPC的微绒毛仍朝向瘤细胞团的表面,而向脉管内皮细胞侧;还观察到IMPC细胞质内有丰富的10 nm细丝,间质内有丰富的脉管(肌)纤维母细胞。

此外,瘤细胞可表达CK、CK7、CD44v6、c-erbB-2、ER、PR、p53、Ki-67(MIB-1),阳性表达率报道不一致。范宁等<sup>[15]</sup>报道IMPC表达上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin, E-CD)(85.9%,55/64)、 $\alpha$ -连接素和 $\beta$ -连接素(52.6%,30/57)。郭晓静等<sup>[16]</sup>报道表达VEGF(80.4%,41/51)。陈琛等<sup>[11]</sup>还报道2例表达bcl-2、NSE、CgA,不表达Syn、S-100蛋白和p63

阴性。CA15-3及其它免疫标记表达情况未见报道。

#### 4 组织学来源

大多数学者观察到,单纯性IMPC少见,多以其它浸润性导管癌的伴有成分出现,往往在IMPC浸润成分周围能找到导管原位癌的成分,尤其是伴有微乳头状型导管原位癌的成分。郭晓静等<sup>[16]</sup>认为微乳头状型导管原位癌可能是IMPC的早期阶段。这提示病理工作者,要重视乳腺病变中的微乳头状导管原位癌的图像。

#### 5 细胞遗传学

Tresserra等<sup>[8]</sup>观察到78%患者的核染色体为非整倍体。Middleton等<sup>[9]</sup>观察到5例中有4例17p13.1上的p53等位基因杂合性缺失,且与p53表达的免疫组织化学分析有80%的一致性。

#### 6 生物学行为

绝大多数学者公认IMPC有淋巴管和区域淋巴结高转移率(66%~86%)。Luna-More等<sup>[14]</sup>发现27例IMPC有2/3患者观察到广泛的淋巴管瘤栓和大量的淋巴结转移。Middleton等<sup>[9]</sup>报道淋巴结阳性率为71%。Walsh等<sup>[6]</sup>报道62.5%(50/80)淋巴管浸润;72.3%(47/65)淋巴结转移。Nassar等<sup>[4]</sup>报道淋巴结转移率为77%,其中51%淋巴结阳性数在3个以上。Luna-More等<sup>[14]</sup>报道为70.6%,77.8%淋巴结阳性数达3个。范宁等<sup>[15]</sup>报道淋巴结转移率为85.9%(55/64);郭晓静等<sup>[16]</sup>报道为80.4%(41/51);付丽等<sup>[5]</sup>报道54.7%(58/106)淋巴管侵犯,76.4%(81/106)淋巴结转移,平均转移个数为9.6个。但也有报道淋巴结不转移者。如石群立等<sup>[17]</sup>报道1例单纯性IMPC,5个淋巴结均阴性,当然这不排除阴性淋巴结有微转移灶的可能。

IMPC复发也很常见,如胸壁皮肤,5年复发率为62.6%。Tresserra等<sup>[8]</sup>报道27%(4/15)患者2年内复发。Middleton等<sup>[9]</sup>报道82%(9/11)患者平均24个月内在皮肤和胸壁复发,还有1例18个月后出现脑、骨的转移。笔者曾遇到1例术后不到1年胸壁复发。

关于IMPC侵袭性生物学行为的机制,目前报道不多。付丽等<sup>[5]</sup>认为可能与癌巢的易脱落及肿瘤细胞本身所具有的高度运动力以及富含脉管的网状间质有关。范宁等<sup>[15]</sup>报道E-CD在瘤细胞连接处强表达,而在微绒毛面弱或失表达,造成瘤细胞团内细胞间黏附性强,而与间质黏附性减弱或消失,这种特性是IMPC具有高转移潜能的原因之一。郭晓静等<sup>[16]</sup>报道IMPC组织病理学分级、淋巴管密度及间质内淋巴细胞浸润,可能是影响淋巴结转移的关键性因素;同时VEGF-c和VEGFR-3高表达是促使IMPC发生淋巴结转移的重要因素。

#### 7 诊断标准

IMPC的组织学特点较突出,认识IMPC可能并不难;但有关IMPC的病理诊断仍存在分歧。大多数情况下,IMPC作为浸润性导管癌的部分形态,单纯性IMPC很少见。IMPC成分究竟占多大比例才诊断为IMPC,则报道不一。Middleton等<sup>[9]</sup>认为IMPC成分应占75%以上。Luna-More等<sup>[14]</sup>认为浸润性微乳头状结构应大于5 mm,但强调IMPC成分即使是一小部分,其恶性程度也明显地高于不含有IMPC成分的浸润性癌。Tsumagari等<sup>[18]</sup>报道IMPC的成分即使不足10%,

其淋巴管侵犯和淋巴结转移的程度也都明显高于不伴有IMPC成分的病例。Nassar等<sup>[4]</sup>也提出因IMPC的生长方式是一种侵袭性行为,所以IMPC的临床病理学特征和预后不取决于IMPC成分所占比例的多少。Walsh等<sup>[6]</sup>也认为即使IMPC肿瘤<0.5 cm,其淋巴管侵犯、淋巴结转移的能力与大的IMPC肿瘤相同。

付丽等<sup>[5]</sup>通过全乳切片检查和选用术前没有活检的病例作为观察对象,发现IMPC的成分即使在25%以内或肿瘤<2 cm,其淋巴管侵犯、淋巴结转移及转移个数均明显地高于对照组浸润性导管癌。故其提倡,只要肿瘤有IMPC的成分,就应在诊断中表现出来,但要同时注明IMPC和其它组织类型所占的比例,以引起临床医师的充分注意。笔者也观察到有些病例原发灶内可能观察不到IMPC成分,但复发灶和淋巴结转移灶内可见到IMPC图像。

## 8 鉴别诊断

**8.1 黏液腺癌** 黏液腺癌的表面也有微绒毛,但与间质之间有分泌的黏液。IMPC则基本上无黏液,即使偶有透明带AB/PAS阳性,但绝大部分透明带是阴性的,故AB/PAS染色可资鉴别。另外,黏液腺癌常见黏液湖,核缺乏异型性,核分裂象少,淋巴结转移率低。

**8.2 管状腺癌** 其腺管是真性腺管,细胞表面微绒毛位于腺管内腔面,EMA不呈“反极”染色现象,故EMA有助于诊断。

**8.3 乳腺浸润性乳头状癌** 该肿瘤也见乳头形成、黏液分泌及钙化灶。但大体界限清楚,镜下见有纤维脉管轴心的真性乳头,也无EMA“反极”染色现象。

**8.4 转移性乳头状癌** 其它部位如卵巢、肺、膀胱、甲状腺等部位转移来的乳头状癌,转移的癌性乳头常见分支,有纤维脉管轴心,是真性乳头。如组织学难以鉴别,可借助免疫组化标记。卵巢浆液性乳头状癌常表达CA-125;甲状腺乳头状癌表达Tg;CK7、TTF-1阳性提示来自肺脏;CK7、CD20阳性提示来自膀胱;CK7、ER、PR、CA15-3等阳性则提示为乳腺原发。

**8.5 真性淋巴管侵犯** 淋巴管内皮细胞标记可资鉴别,而IMPC的纤维分隔无内皮细胞衬覆。

**8.6 其它类型的浸润性癌** 由于固定不良造成的人工间隙(主、间质分离)可通过EMA“反极”染色现象、海绵状的间质及淋巴结转移图像是否具有IMPC特点等加以鉴别。

## 9 预后及相关因素

鉴于IMPC具有独特的组织学特征及侵袭性的生物学行为,一般都认为其预后较差。Tsumagari等<sup>[18]</sup>报道IMPC 5年生存率为50.5%,明显低于硬癌(85.6%),并且与肿瘤大小无关。Luna-More等<sup>[14]</sup>报道50%(6/12)患者平均生存期为22个月。Middleton等<sup>[9]</sup>报道14例IMPC,5例(36%)Ⅱ级,8例(57%)Ⅲ期,1例(7%)Ⅳ期。Paterakos等<sup>[19]</sup>报道平均生存期为44个月,而对照组非IMPC为63个月。Nassar等<sup>[4]</sup>报道83例IMPC,46%患者死亡,平均生存期为36个月。总之,其生存期较其它类型癌来说要短很多。

关于预后因素,Nassar等<sup>[4]</sup>认为IMPC的生长方式是侵袭性行为的表现形式,如短期内的皮肤浸润和广泛的淋巴结转移,与微乳头成分的数量无关。Luna-More等<sup>[14]</sup>对生存组6例及病死组6例的各项预后因素进行比较,发现核异型性

程度在病死组明显高于生存组(分别为病死组:Ⅱ级4例,Ⅲ级2例;生存组:Ⅰ级3例,Ⅱ级3例)。Paterakos等<sup>[19]</sup>认为异型性程度、肿瘤大小、淋巴结转移在4个月以上,类固醇受体阴性,核分裂指数高的病例预后不好。总之,肿瘤细胞的生长方式、核异型性程度、淋巴结转移和胸壁皮肤浸润、受体表达等因素与预后密切相关。

## 【参考文献】

- [1] Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. *Mod Pathol*, 1993, 6(6): 660-662.
- [2] 丁岚. 乳腺浸润性微乳头状癌1例[J]. *诊断病理学杂志*, 2001, 8(4): 242.
- [3] Tavassoli FA, Devilee P. *WHO classification of tumours, Pathology & genetics, tumours of the breast and female genital organs* [M]. Lyon: IARC Press, 2003: 10.
- [4] Nassar H, Wallis T, Andea A, et al. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(9): 836-841.
- [5] 付丽, 松山郁生, 付笑影, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌的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.
- [6] Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: Eighty cases of an underrecognized entity [J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(6): 583-589.
- [7] Gentile A, Becette V. Invasive papillary and pseudopapillary (micropapillary) carcinoma of breast [J]. *Arch Anat Cytol Pathol*, 1996, 44(5-6): 225-230.
- [8] Tresserra F, Grases PJ, Fabregas 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.
- [9] Middleton LP, Tresserra F, Sobel ME, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast [J]. *Mod Pathol*, 1999, 12(5): 499-504.
- [10] 魏兵, 步宏, 陈卉乔. 乳腺浸润性微小乳头状癌伴大量黏液分泌1例[J]. *中华病理学杂志*, 2002, 31(6): 565-566.
- [11] 陈琛, 何春年, 崔金萍, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌2例报道并文献复习[J]. *诊断病理学杂志*, 2005, 12(3): 185-187.
- [12] Khurana KK, Wilbur D, Dawson AE. Fine needle aspiration cytology of invasive micropapillary carcinoma of the breast. A report of two cases [J]. *Acta Cytol*, 1997, 41(4): 1394-1398.
- [13] 吴伟权, 程越. 罕见乳腺病变的细胞学特点[J]. *中华病理学杂志*, 2003, 31(6): 544-547.
- [14] Luna-More 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.
- [15] 范宁, 郎荣刚, 王歙, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌上皮性钙粘素的表达及意义[J]. *中华病理学杂志*, 2004, 33(4): 308-310.
- [16] 郭晓静, 陈凌, 郎荣刚, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌的病理学特征与淋巴结转移的关系[J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35(1): 8-12.
- [17] 石群立, 张荣, 马捷, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2004, 20(3): 371-372.
- [18] Tsumagari K, Sakamoto G, Akiyama F, et al. The pathological diagnosis and clinical significance of invasive micropapillary carcinoma of the breast [J]. *Jpn J Breast Cancer*, 2001, 16(3): 441-447.
- [19] Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study [J]. *Hum Pathol*, 1999, 30(12): 1459-1463.