

伴有浸润性微乳头状结构肺腺癌的病理诊断与预后

法文¹, 曾郁², 杨振忠¹, 王树军³, 刘金山³

[摘要] **目的:**探讨伴有浸润性微乳头状结构肺腺癌的临床病理特点、诊断及预后。**方法:**回顾性分析4例伴有浸润性微乳头状结构的肺腺癌临床特点,光镜观察组织病理学形态及免疫组织化学特征,并复习相关文献。**结果:**伴有浸润性微乳头状结构的肺腺癌,临床表现为咳嗽、咳痰伴痰中带血,影像学发现肺部占位;组织学观察肿瘤组织中均可见比例不等的缺乏纤维血管轴心的游离乳头状细胞簇;免疫组织化学染色显示癌细胞上皮膜抗原、上皮性钙黏附蛋白、细胞凋亡抑制因子、甲状腺转录因子-1、细胞角蛋白7均为阳性,核增殖指数高表达,细胞角蛋白20、雌激素受体均为阴性。手术后平均随访2年,其中2例手术后6个月发现胸腔积液和腹腔积液,另2例术后存活,至今未见肯定远处转移。**结论:**伴有微乳头状结构肺腺癌中其微乳头状结构提示肿瘤的侵袭转移行为,是影响预后的重要因素。

[关键词] 肺肿瘤;腺癌;浸润性微乳头状癌;病理学,临床;诊断,鉴别;预后

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A

Pathologic diagnosis and prognosis of lung adenocarcinoma with a micropapillary pattern

FA Wen¹, ZENG Yu², YANG Zhen-zhong¹, WANG Shu-jun³, LIU Jin-shan³

(1. Department of Pathology, 3. Department of Thoracic Surgery, Xinhua Hospital of Huainan Xinhua Group, Huainan Anhui 232052;

2. Department of Pathology, Tongji Hospital, Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China)

[Abstract] **Objective:** To study the clinicopathologic characteristics, diagnosis and prognosis of lung adenocarcinoma with a micropapillary pattern (MPP). **Methods:** Four cases of lung adenocarcinoma with MPP were retrospectively analyzed. The pathological features and the immunotype were observed by light microscopy, and the literature was reviewed. **Results:** The clinical manifestations of lung adenocarcinoma with MPP were cough, expectoration and bloody sputum. Imaging findings demonstrated masses in the lung. Microscopically, the tumors consisted of variable proportion of corpora mammillaria cell clusters devoid of a fibrovascular core. By immunohistochemical staining, the tumor cells showed positive epithelial membrane antigen, E-cadherin, thyroid transcription factor-1 and cytokeratin 7; antigen (Ki-67) was highly expressed. The expressions of cytokeratin 20 and estrogen receptor were negative. The follow-up was two years on the average. Two of the cases developed hydrothorax and ascites six months after the operation, and the other two cases survived up to now with no distant metastasis. **Conclusions:** The content of MPP suggests invasion and metastasis of lung adenocarcinoma with MPP, which is an important factor influencing the prognosis.

[Key words] lung neoplasms; adenocarcinoma; invasive micropapillary carcinoma; pathology, clinical; diagnosis, differential; prognosis

原发性肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率的上升速度位于各种恶性肿瘤之首。肺腺癌是肺癌中最常见的组织学类型,而伴有浸润性微乳头状结构(micropapillary pattern, MPP)的肺腺癌比较少见,在WHO(2004版)分类中仅有顺带描述。近年随着对此肿瘤侵袭性及预后意义的深入研究,才逐渐引起广泛的重视。2000~2001年安徽省淮南新华医院检出伴有MPP肺腺癌4例,本文旨在探讨其临床病理特征、免疫表型、生物学行为及预后。

1 资料与方法

1.1 临床资料 例1:男性,57岁。干咳、胸痛半

年。左肺闻及局限性喘鸣音。CT示左肺上叶35 mm×25 mm团片状高密度影,肿块边界不规则,见长短毛刺及分叶,叶间胸膜局部可见肥厚征象。癌胚抗原(CEA) < 15 μg/L。例2:男性,58岁。无明显诱因出现刺激性呛咳、咳痰,按支气管炎治疗后好转,3个月后上述症状加重。CT提示左肺上叶见一不规则结节状软组织样密度影,15 mm×20 mm,边界毛糙可见毛刺,叶间胸膜局部可见肥厚征象。纵隔内见淋巴结结直径约0.9 cm,边界较清晰;心包有积液征象。纤维支气管镜提示左肺癌,倾向腺癌。例3:女性,68岁。间歇性咳嗽、咳痰伴痰中带血10天余。右肺可闻及散在干、湿性罗音。CT示右肺下叶外后基底段间见约20 mm×15 mm团片状高密度阴影,其内密度欠均匀,边缘欠光整,见长短毛刺及分叶,局部与胸膜粘连,提示右肺下叶占位。痰检出癌细胞,肺穿刺后病理诊断肺腺癌。例4:女

[收稿日期] 2010-08-31

[作者单位] 新华医疗集团新华医院 1. 病理科, 3. 胸外科, 安徽 淮南 232052; 2. 同济大学同济附属医院 病理科, 上海 200065

[作者简介] 法文(1977-),女,主治医师。

性,67 岁。受凉后出现咳嗽、咳痰,痰为白色黏痰伴痰中血丝,无声音嘶哑。听诊左肺局限性喘鸣音。CT 示左肺下叶 30 mm × 35 mm 的毛玻璃样不透光结节,部分为实性,提示左肺下叶占位。纤维支气管镜显示左肺下叶基底段开口处堵塞,镜身不能通过。

1.2 方法 均为胸外科手术切除病例标本。4 例标本均经 10% 甲醛溶液固定,石蜡包埋,常规切片厚 4 μm,苏木精 - 伊红 (HE) 染色。采用 EnVision 二步法进行免疫组织化学染色:上皮膜抗原 (EMA) (克隆号 E29)、上皮性钙黏附蛋白 (E-cadherin) (A42C7)、核增殖指数 (Ki-67) (MIB1)、细胞凋亡抑制因子 (bcl-2) (8C8)、细胞角蛋白 7 (CK7) (DV12/30 + 72.2)、细胞角蛋白 20 (CK20) (Ks20.8)、甲状腺转录因子-1 (TTF-1) (SPT24)、雌激素受体 (ER) (SP1) 抗体均购自福州迈新生物技术开发有限公司,以 DAB 显色,阳性表达呈棕黄色。

2 结果

2.1 临床摘要 4 例患者中男女各 2 例,年龄 55 ~ 70 岁。临床症状以咳嗽、咳痰为主,影像学均提示肺部占位,术后病程 6 ~ 24 个月 (见表 1)。

2.2 镜检 肿瘤细胞形成 MPP,即由 4 ~ 10 个癌细胞排列成小乳头或桑椹样结构,边缘毛刺状,乳头中央缺乏纤维血管轴心 (见图 1)。肿瘤细胞具有主、

表 1 4 例伴浸润性 MPP 肺腺癌临床与病理资料摘要

病例	主要病史	肿瘤部位	肿瘤长径 (cm)	临床分期	淋巴结转移	随访结果
1	干咳、胸痛半年余	左上叶	3.5	Ib	阳性	术后半年广泛转移
2	刺激性呛咳、咳痰,3 个月加重	左上叶	2.0	Ia	阳性	术后 1 年半出现远处转移
3	间歇性咳嗽、咳痰伴痰中带血 10 天余	右下叶	2.5	Ia	阳性	术后 2 年未见转移
4	受凉后出现咳嗽、咳痰,痰中带血丝	左下叶	3.5	Ib	阳性	术后 1 年未见转移

间质分离现象:一种图像中微乳头状的癌巢由细网状的间质分隔开,与间质有不规则的空隙,看似癌巢漂浮在间质中 (见图 2);另一种图像微乳头漂浮在衬覆肿瘤细胞的腔内,微乳头细胞由类似细支气管肺泡癌的癌细胞形成 (见图 3)。2 种图像所占比例不同,可与其他类型的肺腺癌混合存在。4 例中 MPP 占 10% ~ 90%,3 例与其他肺腺癌图像混合存在。

2.3 免疫表型 4 例均表达 E-cadherin (见图 4)、EMA (见图 5)、Bcl-2 (见图 6)、cyclin D1、CK20、TTF-1,其中 2 例 CK7 中度阳性,2 例 TTF-1 局部阳性 (见图 7),2 例 Ki-67 出现较高表达 (见图 8),4 例 ER 均阴性 (见表 2)。

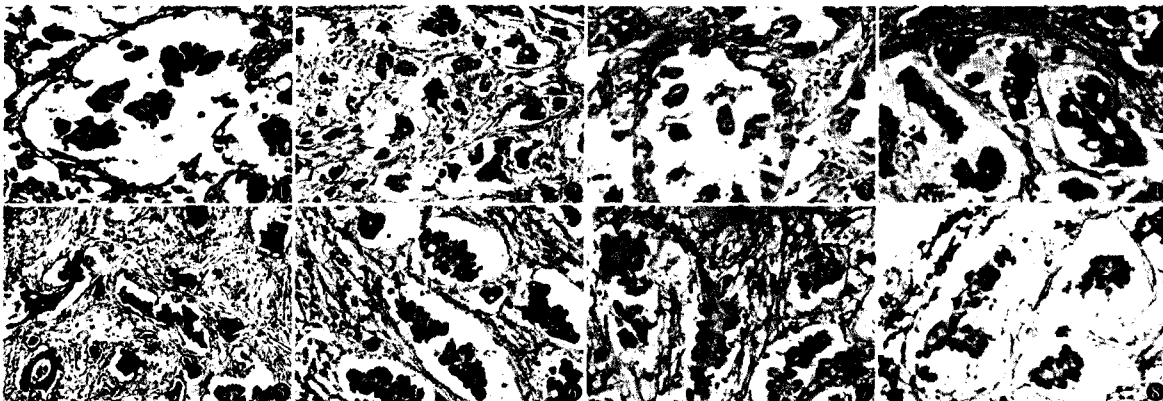


图 1 微乳头由 4~10 个癌细胞排列成小乳头或桑椹样结构,乳头中央缺乏纤维血管轴心 图 2 微乳头状的癌巢由细网状的间质分隔,看似癌巢漂浮在间质中 图 3 微乳头漂浮在衬覆肿瘤细胞的腔内,微乳头细胞由类似细支气管肺泡癌的癌细胞形成 图 4 瘤细胞 E-cadherin 阳性 (EnVision 二步法) 图 5 瘤细胞 EMA 阳性 (EnVision 二步法) 图 6 瘤细胞 bcl-2 阳性 (EnVision 二步法) 图 7 瘤细胞 TTF-1 局部阳性 (EnVision 二步法) 图 8 瘤细胞 Ki-67 85% 表达 (EnVision 二步法)

3 讨论

3.1 命名 浸润性微乳头状癌 (IMPC) 由 Fish 等 (1980) 最早描述,曾将其列为乳腺癌中微乳头状癌的组织学变异型。Siriaukgul 等^[1]于 1993 年才提出这一少见及特殊的类型。IMPC 还可发生于膀胱唾

腺等部位^[2-3]。2002 年 Amin 等^[4-5]最早描述了 35 例肺腺癌伴有微乳头成分者的病理学特征,并提示这种成分可预示更易出现转移。除了其独特的形态特点外,这类伴 MPP 的癌在发现时临床分期常往往较晚,常伴局部淋巴结转移及广泛的淋巴管内瘤栓,因而被认为具有高度侵袭性^[6]。发生卵巢的微乳

表2 4例伴有浸润性MPP肺腺癌免疫表型

病例	EMA	E-cadherin	bcl-2	cyclin D1	Ki-67(%)	CK7	CK20	TTF-1	ER
1	1+	1+	1+	1+	85	2+	-	1+	-
2	1+	1+	1+	1+	75	2+	-	1+	-
3	1+	1+	1+	1+	60	1+	-	1+	-
4	1+	1+	1+	1+	55	1+	-	1+	-

头状浆液性癌则又归为独特的低度恶性癌^[7]。关于MPP结构占癌的比例多少才能诊断为具有MPP结构的癌(包括乳腺IMPC),目前观点存在较大分歧,大多数学者^[8]主张MPP占病变的50%作为诊断标准,WHO尚未将具有MPP结构的肺腺癌列为独立类型。

3.2 组织学特点 在肺腺癌病理形态中可见2种乳头状结构类型:一是真性乳头,二是微乳头,两者区别的关键在于有无纤维血管轴心结构。微乳头排列成小乳头或桑葚样结构,边缘毛刺状,乳头中央缺乏纤维血管轴心^[8]。微乳头为“由内向外”的生长方式,即肿瘤基层细胞极向倒转,由于这种结构导致砂粒体少见。电镜发现MPP上皮巢外周细胞表面有大量微绒毛^[9]。Amin等^[4]经过观察将MPP又分为经典型和变异型,经典型指无纤维血管轴心的微乳头簇漂浮在肺泡腔或密集在纤维间隙中;变异型指无纤维血管轴心的微乳头簇漂浮在衬覆肿瘤细胞腔内,类似细支气管肺泡癌的癌细胞向腔内突起形成微乳头。这2种类型微乳头在本文4例中均有出现。

3.3 免疫表型 肿瘤超微结构特征显示癌巢与间质接触侧细胞表面有丰富的微绒毛,EMA染色具有诊断意义。真腺管EMA阳性染色位于腺管腔面,而MPP中腺管样结构是极性倒转的假腺管,细胞表面的微绒毛位于腺管样结构的外表面即间质侧,故EMA阳性位于肿瘤细胞的间质面^[8]。Kamiya等^[9]认为微乳头簇缺乏血管轴心及细胞基质连接,但存在细胞间连接,E-cadherin在每个微乳头的细胞均呈阳性表达;本文4例病理也证实这一点,此项标记与肿瘤的侵袭性有关。bcl-2、cyclin D1阳性表达与预后有关^[10];Ki-67阳性表达提示预后不良,表皮生长因子受体的过表达也是一个有价值的肿瘤预后指标^[11-12]。CK7和TTF-1阳性表达,可与肺的转移性肿瘤相鉴别。张静等^[11]研究48例患者的免疫组织化学标记中cadherin、 β -catenin、黏糖蛋白-1及Ki-67在微乳头中高表达也显示其与肿瘤细胞的侵袭、转移、黏附和增殖有关。D2-40单克隆抗体用于识别MPP肺腺癌对淋巴管的侵袭非常有用。uroplakin

III、CA125、CK7、CK20在与具有MPP的其他肿瘤的鉴别诊断中具有重要价值^[13]。

3.4 鉴别诊断 伴有MPP的肺腺癌主要需与肺内具有MPP结构的转移性肿瘤相鉴别。转移性肿瘤患者通常有原发肿瘤病史,肺内出现多发性病灶,双侧肺结节,病灶最常位于肺下叶。免疫组织化学是区别原发性和转移性肺肿瘤有价值的手段。甲状腺乳头状癌中乳头通常复杂具有分支,排列方向无序,具有纤维血管轴心,被覆单层或复层立方细胞,细胞相互重叠,核呈毛玻璃样,核内见假包涵体。免疫组织化学染色甲状腺球蛋白、TTF-1阳性。具有MPP肺腺癌毛玻璃样核和核内假包涵体罕见,免疫组织化学TTF-1阳性,甲状腺球蛋白阴性。恶性间皮瘤管状乳头状型表现为具有纤维结缔组织轴心的乳头,覆于乳头状结构的细胞呈扁平状至低立方状,胞质丰富红染,形态相对温和,免疫组织化学calretinin、CK 5/6阳性。而具有MPP肺腺癌可查见细支气管肺泡癌成分,而间皮标记阴性。浸润性微乳头状乳腺癌一部分图像与经典型具有MPP结构的肺腺癌图像相重叠,但乳腺癌常表达ER、PR等标记,而肺腺癌则不表达。

3.5 生物学行为 MPP肺腺癌的肿瘤侵袭性强、易转移,因而逐渐引起国内外学者的重视并花费大量精力进行多方面的研究。Igaki等^[14]描述在果蝇体内极向消失的细胞中,癌基因Ras会通过Ras与c-Jun N-末端激酶通路激活,加速肿瘤浸润。瘤细胞中细胞基质黏附分子、整合素、整合素相关信号分子或凋亡调节因子的表达改变可以导致“失巢凋亡”的抵抗作用,后者可能在肿瘤扩散和转移中扮演一个重要角色。肿瘤细胞很可能获得“失巢凋亡”的抵抗作用以及失去形成集落的能力,这些都有助于淋巴管转移过程中瘤细胞的增殖^[11]。Miyoshi等^[15]研究进一步提出Cdc42和Rac1抑制IQGAP1因子,稳定钙黏蛋白复合物,相反如果Cdc42和Rac1抑制能力减弱导致相互连接的钙黏蛋白复合物呈现“多米诺骨牌”样的断裂而导致肿瘤的扩散和转移。

3.6 肿瘤遗传学 浸润性微乳头状乳腺癌中8号染色体短臂缺失或部分缺失,但伴MPP结构的肺腺癌未有明确的研究结果^[16]。

3.7 预后 目前一直认为具有MPP结构的肺腺癌有较高的淋巴管侵犯及淋巴结转移率,预后极差^[17]。本组病例通过随访发现,MPP肺腺癌的预后与性别及肿瘤大小无关,而与MPP是否存在及所占比例有关。Tsutsumida等^[18]报道,表面活性脱辅基蛋白A基因的缺失导致肺腺癌1a期预后较差。卢

山珊等^[8]在 16 例伴有 MPP 肺腺癌的研究中 13 例 AJCC 分期在 II a/II b 期,肺癌 5 年生存率 23%,这与 WHO 同期所有组织学类型的肺腺癌 3 年生存率 46%~66% 相比较低,差异有统计学意义。林东梅等^[22]将 91 例肺腺癌按照是否具有 MPP 结构进行分组,临床分期及 5 年生存率作为预后重要统计学指标,I 期肺腺癌中阳性组和阴性组 5 年生存率结果相似,但将 II、III 期病例中 MPP 阳性组和阴性组 5 年生存率相比,尽管之间有差异,却均无统计学意义,故得出结论:临床分期 II 期以上的肺腺癌 MPP 阳性及阴性的病例预后无差异^[9]。Miyoshi 等^[15]发现,当有淋巴结转移时 MPP 阳性与阴性病例预后无差异,故对于不分期别的肺腺癌 MPP 能否作为预后指标目前还不明确。但徐艳等^[19]选择具有完整临床病理及随访资料结果的 pT1 期肺腺癌 85 例,根据肿瘤的间质浸润分级及 MPP 含量将其分为 3 组,提示在间质浸润为 3 级的 pT1 期肺腺癌中 MPP 阳性病例的预后差于 MPP 阴性病例,这表明在 pT1 肺腺癌中,对于间质浸润 3 级的病例,MPP 可作为预后评估的标准。Kawakami 等^[20]强调 pT1 期肺腺癌即使间质浸润级别达到 3 级,只要 MPP 为阴性依旧表现为低侵袭性,所以 pT1 期肺腺癌中 MPP 对预后的影响可能强于间质浸润分级。

综上所述,MPP 已成为新的预后不良的病理学标志^[21]。只要具有典型 MPP 结构,均要在诊断中注明,尤其 pT1 期肺腺癌中可根据肿瘤间质浸润及 MPP 的含量进行预后评估,即间质浸润 0~2 级及间质浸润 3 级 MPP 阴性病例为预后良好;而间质浸润 3 级 MPP 阳性病例为预后不良,从而为临床医生制定个体化治疗方案提供依据^[19]。

[参 考 文 献]

- [1] Siriaunkgul S, Tavassoli FA. Invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. *Mod Pathol*, 1993, 6(6): 660-662.
- [2] Johansson SL, Borghede G, Holomany S. Micropapillary bladder carcinoma: a clinicopathological study of 20 cases[J]. *J Urol*, 1999, 161(6): 1798-1802.
- [3] Nagao T, Gaffey TA, Visscher DW, et al. Invasive micropapillary salivary duct carcinoma: a distinct histologic variant with biologic significance[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(3): 319-326.
- [4] Amin MB, Tamboli P, Merchant SH, et al. Micropapillary component in lung adenocarcinoma: a distinctive histologic feature with possible prognostic significance[J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(3): 358-364.
- [5] Roh MS, Lee JI, Choi PJ, et al. Relationship between micropapillary component and micrometastasis in the regional lymph nodes of patients with stage I lung adenocarcinoma[J]. *Histopathology*, 2004, 45(6): 580-586.
- [6] 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.
- [7] Sehdey AE, Sehdey PS, Kurman RJ. Noninvasive and invasive micropapillary (low-grade) serous carcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 135 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27(6): 725-736.
- [8] 卢山珊, 吴秀玲, 董磊. 33 例乳腺外具有微乳头结构癌的临床病理分析[J]. *癌变·畸变·突变*, 2007, 19(6): 479-483.
- [9] Kamiya K, Hayashi Y, Dounchi J, et al. Histopathological features and prognostic significance of the micropapillary pattern in lung adenocarcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(8): 992-1001.
- [10] Sánchez-Mora N, Presmanes MC, Monroy V, et al. Micropapillary lung adenocarcinoma: a distinctive histologic subtype with prognostic significance. Case series[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(3): 324-330.
- [11] 张静, 梁智勇, 罗玉凤, 等. 伴微乳头结构肺腺癌的临床病理和免疫表型特点分析[J]. *中华病理学杂志*, 2009, 38(10): 651-656.
- [12] Ninomiya H, Hiramatsu M, Inamura K, et al. Correlation between morphology and EGFR mutations in lung adenocarcinomas significance of the micropapillary pattern and the hobnail cell type[J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(2): 235-240.
- [13] Kuroda N, Hamazu T, Toi M, et al. Pulmonary adenocarcinoma with micropapillary component: an immunohistochemical study[J]. *APMIS*, 2005, 113(7/8): 550-554.
- [14] Igaki T, Pagliarini RA, Xu T. Loss of cell polarity drives tumor growth and invasion through JNK activation in Drosophila[J]. *Curr Biol*, 2006, 16(11): 1139-1146.
- [15] Miyoshi T, Shirakusa T, Ishikawa Y, et al. Possible mechanism of metastasis in lung adenocarcinomas with a micropapillary pattern[J]. *Pathol Int*, 2005, 55(7): 419-424.
- [16] 卢山珊, 董磊, 万丽. 具有浸润性微乳头结构的腺癌四例报告并文献复习[J]. *温州医学院学报*, 2007, 37(4): 398-399.
- [17] Kuroda N, Hamaguchi N, Takeuchi E, et al. Lung adenocarcinoma with a micropapillary pattern: a clinicopathological study of 25 cases[J]. *APMIS*, 2006, 114(5): 381-385.
- [18] Tsutsumida H, Nomoto M, Goto M, et al. A micropapillary pattern is predictive of a poor prognosis in lung adenocarcinoma, and reduced surfactant apoprotein A expression in the micropapillary pattern is an excellent indicator of a poor prognosis[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(6): 638-647.
- [19] 徐艳, 周晓军, 马恒辉, 等. pT1 期肺腺癌间质浸润分级及微乳头结构的预后意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2009, 25(5): 498-502.
- [20] Kawakami T, Nabeshima K, Makimoto Y, et al. Micropapillary pattern and grade of stromal invasion in pT1 adenocarcinoma of the lung: usefulness as prognostic factors[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(5): 514-521.
- [21] Makimoto Y, Nabeshima K, Iwasaki H, et al. Micropapillary pattern: a distinct pathological marker to subclassify tumours with a significantly poor prognosis within small peripheral lung adenocarcinoma (≤ 20 mm) with mixed bronchioloalveolar and invasive subtypes (Noguchi's type C tumours)[J]. *Histopathology*, 2005, 46(6): 677-684.
- [22] 林东梅, 马莹, 刘向阳, 等. 肺腺癌中微乳头结构临床病理及预后意义的探讨[J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35(3): 151-154.