

# 乳腺浸润性微乳头状癌的形态改变与生物学行为的关系

付丽 松山郁生 付笑影 刘彤华 土屋真一

**【摘要】 目的** 观察乳腺浸润性微乳头状癌的形态与生物学行为之间的关系。**方法** 对 2 088 例术前没有作活检取材(仅经细胞学或细针穿刺活检诊断)的乳腺癌乳腺切除标本做全乳腺切片检查,其中浸润性导管癌 1 880 例,观察浸润性微乳头状癌的临床病理学特征及光镜、电镜下的形态学表现。**结果** 浸润性微乳头状癌的发生率为 6.2%(117/1 880),其淋巴管侵犯(54.7%, 58/106)、淋巴结转移阳性率(76.4%, 81/106)及转移的个数(平均 9.6)均明显的高于浸润性导管癌。光镜下特征性表现为癌巢由呈集块型或(和)腺管型的微乳头状癌巢组成,与网状间质形成明显的空隙(主间质分离)。电镜下见癌巢与间质接触侧的细胞表面有大量的微绒毛,与间质的结合弱;癌细胞质内含有丰富的细丝;间质内见丰富的脉管。**结论** 浸润性微乳头状癌的淋巴管侵袭力强和淋巴结转移率高,这种恶性程度高的生物学行为可能与其癌巢的容易脱离及肿瘤细胞本身所具有的高度运动能力以及富含脉管的网状间质有关。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 癌,乳头状; 肿瘤转移

**Relationship between biologic behavior and morphologic features of invasive micropapillary carcinoma of the breast** FU Li (Email: fulijyb@hotmail.com)\*, Matsuyama Ikuo, FU Xiao-ying, LIU Tong-hua, Tsuchiya Shinichi. \* Department of Pathology, Nagano Cancer Detection Center, Matsumoto 390, Japan; Department of Pathology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China

**【Abstract】 Objective** To clarify the relationship between biologic behavior and morphologic features of invasive micropapillary carcinoma (IMPC) of the breast. **Methods** Two thousand and eighty-eight cases of clinically defined monocentric breast cancer without pre-operative biopsy (except fine needle aspiration procedure) were examined by whole mammary gland serial sectioning. The clinicopathologic and morphologic features (including microscopic and ultrastructural) of IMPC were analyzed. **Results** One hundred and seventeen cases of IMPC (6.2%, 117/1 880) were diagnosed during the period of study. The incidence of lymphovascular invasion (54.7%, 58/106) and nodal metastases (76.4%, 81/106) was significantly higher in IMPC, as well as the number of metastatic node (on average 9.6) was significantly more in IMPC, as compared with that of the invasive ductal carcinoma. Microscopically, the tumor was characterized by morula-like clusters and small papillae of malignant cells floating within irregular interstitial spaces and separated by fibrous septa. Ultrastructurally, microvilli were observed on the neoplastic cell surface at the periphery of the micropapillae. There were also numerous fine intermediate filaments in the cytoplasm. Newly formed capillaries were noted in the interstitium and some tumor cells were directly in contact with endothelial cells. **Conclusions** A predominant component of IMPC in breast carcinoma is associated with a higher risk of lymphovascular invasion and nodal metastasis. The aggressive behavior of IMPC can be attributed to the proliferative activity of the tumor cells, and its associated angiogenesis.

**【Key words】** Breast neoplasms; Carcinoma, Papillary; Neoplasm metastasis

乳腺浸润性微乳头状癌(invasive micropapillary carcinoma, IMPC)是浸润性导管癌的一种形态学上

的亚型或称浸润性导管癌伴微乳头状分化,大多数情况下将其视为浸润性导管癌的部分形态,肿瘤全部是 IMPC 的情况很少见。光镜下具有主、间质分离现象,即微乳头状的癌巢由细网状的间质所分隔、与间质间有不规则的空隙、看似癌巢漂浮在间质中的一种形态特征。在以往报道中 IMPC 所占的比率为 2.7%~3.7%<sup>[1,2]</sup>。经检索,迄今有关 IMPC 的报道还很少,特别是有关其临床病理学特征及生物

基金项目:日本厚生科学研究费资助(H10-长寿-080)

作者单位:日本长野癌症研究中心病理部,390[付丽(现在天津医科大学附属肿瘤医院乳腺病理科,300060, Email:fulijyb@hotmail.com)松山郁生、付笑影、土屋真一];中国医学科学院北京协和医科大学北京协和医院病理科(刘彤华)

学方面的研究尚未见报道。虽然现行的 WHO 分类及我国的乳腺癌分类并没有将其单列为一种,但由于这种癌所具有的特殊的镜下的形态学特征及具有高度的淋巴管侵犯、淋巴结转移等预后不良的生物学行为<sup>[3,4]</sup>,IMPC 已逐渐引起临床及病理医师的高度重视。为进一步提高对 IMPC 的认识,我们对 2 088 例乳腺切除标本采用了乳腺全切片检查<sup>[5]</sup>,并对其中 117 例含有微乳头状癌成分的乳腺癌进行了临床病理学分析和超微结构的研究。

### 材料及方法

1. 病例及取材:病例选自日本长野癌症研究中心病理部 1994~2002 年的乳腺手术切除标本,为了能全面地观察肿瘤的发生、发展等形态学的改变将 2 088 例术前没有行活检取材(仅经细胞学或细针穿刺活检诊断)的乳腺癌乳腺切除标本作乳腺全切片检查,如图 1, 2 所示。每份标本经 4% 中性甲醛固定后,按每隔 5 mm 为一个切面切开,每个切面上含有乳腺组织的部分都进行取材并做成蜡块制片观察,平均每份标本被切成 24 个切面和 76 个蜡块。



图 1.2 全乳腺切片取材。图 1 示乳腺每隔 5 mm 被做一个切面检查;图 2 示每个切面的横切面,含有乳腺组织的部分(灰白色)都做成蜡块和制成切片

2. 病理组织学诊断和分析:按 WHO 分类标准<sup>[6,7]</sup>先将乳腺癌分为浸润性导管癌和其他两大类,再从浸润性导管癌中分出 IMPC 亚型<sup>[4,8,9]</sup>,并根据微乳头成分的多少将浸润性微乳头状癌分为 < 25%、25%~49%、50%~74%、>75% 4 组;观察 IMPC 的临床病理学特征,包括发生频度、年龄、肿瘤大小、淋巴管侵犯、淋巴结转移和转移淋巴结的个数等及其镜下的形态学表现。

3. 超微结构的研究:对微乳头状成分占 75% 以上、保留有电镜材料的 18 例进行透射电镜观察。

4. 统计学分析:对淋巴管侵犯、淋巴结转移的数据比较用  $\chi^2$  检验(Chi-squared test),淋巴结转移阳性个数结果之间比较用 *t* 检验(Student's *t* test)进行统计学的分析和处理。

### 结 果

1. 发生频度:原发性乳腺癌 2 088 例中浸润性导管癌 1 880 例,其中 IMPC 亚型占 6.2% (117/1 880), IMPC 成分占肿瘤总面积 75% 以上的 2.1% (40/1 880), 50%~74% 的 1.6% (30/1 880), 25%~49% 之间的 1.4% (27/1 880), 少于 25% 的 1.1% (20/1 880), 其中 IMPC 成分占 50% 以上的 3.7% (70/1 880)。

2. 年龄:患者均为女性,年龄 42~76 岁,平均 57.6 岁,与浸润性导管癌的平均年龄(57.0 岁)差异无显著性。

3. 肿瘤的大小:IMPC 的平均肿瘤组织最大径是 3.6 cm,与浸润性导管癌的 3.7 cm 差异无显著性。

4. 淋巴管侵犯及淋巴结转移:如表 1 所示,117 例 IMPC 中有 106 例同时做了淋巴结清扫术,其中高度淋巴管侵犯(每张切片中有两处以上淋巴管侵犯) 58 例 (54.7%), 明显高于浸润性导管癌 200 例 (18.1%);淋巴结转移阳性 81 例 (76.4%), 明显高于浸润性导管癌 419 例 (38.0%);淋巴结转移的平均个数为 9.6 个,也明显高于浸润性导管癌的 5.3 个。即使是 IMPC 的成分占 25% 以下和肿瘤的最大组织直径 2.0 cm 以下的病例其淋巴管侵犯和淋巴结转移阳性率及个数均明显的高于浸润性导管癌。

表 1 实行淋巴结清扫的病例分析

肿瘤分类	总例数	高度淋巴管侵犯		淋巴结转移		
		例数	百分率 (%)	例数	百分率 (%)	平均个数
浸润性导管癌	1103	200	18.1	419(38.0)		5.3
IMPC	106	58	54.7 <sup>a</sup>	81(76.4) <sup>c</sup>		9.6 <sup>e</sup>
25%以下	20	9	45.0 <sup>b</sup>	12(60.0) <sup>d</sup>		9.4 <sup>f</sup>
肿瘤小于 2.0 cm						
浸润性导管癌	321	20	6.2 <sup>g</sup>	60(18.7) <sup>h</sup>		3.2 <sup>i</sup>
IMPC	32	11	34.4 <sup>g</sup>	16(50.0) <sup>h</sup>		7.4 <sup>i</sup>

注:a;  $\chi^2=40.27, P<0.001$ ; b;  $\chi^2=4.16, P<0.05$ ; c;  $\chi^2=20.05, P<0.001$ ; d;  $\chi^2=4.02, P<0.05$ ; e;  $t=4.02, P<0.02$ ; f;  $t=3.90, P<0.02$ ; g;  $\chi^2=20.00, P<0.001$ ; h;  $\chi^2=10.16, P<0.05$ ; i; *t* 值=2.40,  $P<0.02$

5. IMPC 光镜下的形态学特征:癌细胞呈立方形,胞质嗜酸性含细颗粒,核呈圆形或卵圆形深染,核仁不明显。肿瘤细胞排列成桑葚样或小乳头状,其边缘呈毛刺样的团簇者称为集块型(图 3),主、间质分离现象占 71.8% (84/117);肿瘤细胞排列成小

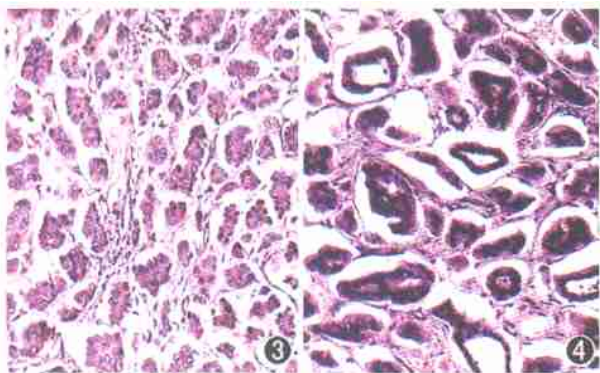


图 3 集块型,肿瘤细胞排列成桑葚样或小乳头状,边缘呈毛刺状与间质间存在空隙 HE×40 图 4 腺管型,肿瘤细胞排列成腺管状,间质侧边缘呈毛刺样与间质间存着空隙 HE×40

腺管样的构造,其外侧缘也呈毛刺样者称为管状型(图 4),占 5.1%(6/117);集块型和管状型混合存在者称为混合型在本组研究中占 23.1%(27/117)。癌巢周围是呈细网状的结缔组织间质,内含丰富脉管,间质内也可有淋巴细胞的浸润,侵袭到脉管内和转移到淋巴结内的 IMPC 仍然保持着与原发灶癌巢相同的形态结构(图 5,6)。另外,在经戊二醇液固定的超薄切片上观察不到普通石蜡切片上的主间质分离的现象即癌巢与间质间的空隙。

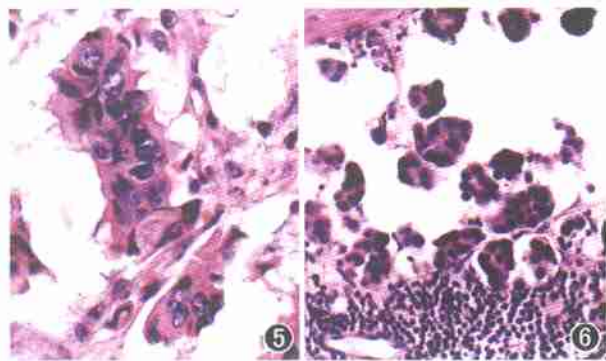


图 5 侵袭到脉管内的浸润性微乳头状癌仍然保持着乳头状和腺管状的结构 HE×100 图 6 转移到淋巴结边缘窦的癌巢仍然保持着乳头状结构 HE×40

6. 超微结构特征:癌巢与间质接触侧的细胞表面有丰富的微绒毛,与间质间的结合弱,硬癌的表面则没有微绒毛(图 7,8);黏液腺癌的表面也有微绒毛,但与间质之间存在着分泌的黏液,而 IMPC 则见不到黏液(图 9,10);光镜下可见有腺管形成时,往往被认为是分化较好的形态改变,故与 IMPC 的管状型鉴别很重要。电镜下见分化较好的腺管癌在腺腔面见到微绒毛的存在,而 IMPC 则与之相反,在腺管面向间质侧有丰富的微绒毛存在,和真腺管

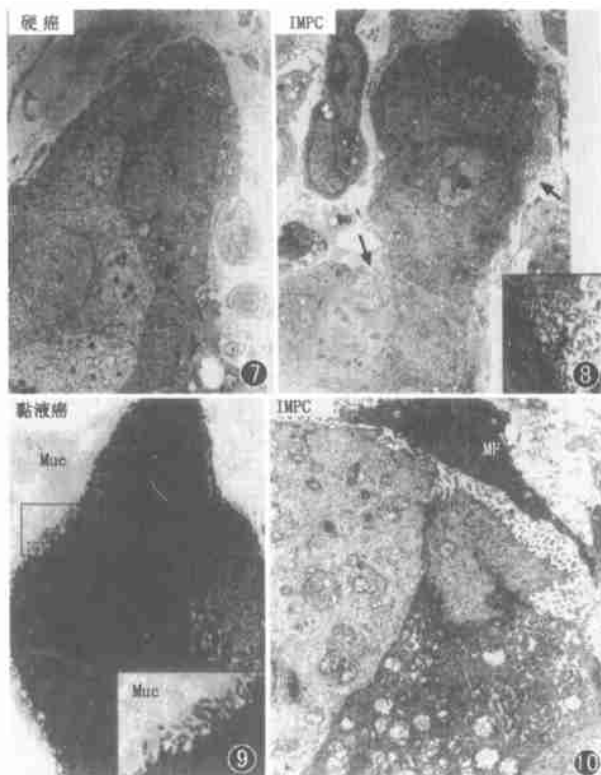


图 7,8 图 7 所示的硬癌则见不到微绒毛 ×25 700,图 8 箭头所示 IMPC 细胞的面向间质侧见丰富的微绒毛,与间质间的结合弱 ×25 700,右下角为其放大像 ×27 000, 图 9,10 图 9 所示黏液腺癌细胞与间质之间存在着自身分泌的黏液(Muc)×25 700,图 10 所示的 IMPC 细胞与间质间没有黏液存在, MF 示间质的肌纤维母细胞 ×25 700

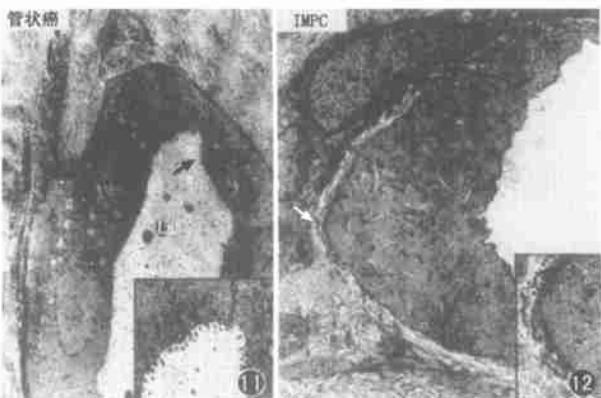


图 11,12 图 11 所示管状癌的腺管,箭头所示位于腺腔(Lu)面的微绒毛 ×25 700,右下角是其放大像 27 000,图 12 所示的 IMPC 的微绒毛则与之相反,位于腺管的外侧面(箭头所示)×25 700

的构造不同(图 11,12);侵袭到脉管内的 IMPC 的微绒毛仍然朝向癌巢的表面,面向脉管内皮细胞侧(图 13,14);另外,IMPC 细胞质内含丰富的 10 nm 细丝,间质内见丰富的脉管、纤维母细胞和肌纤维母细胞。

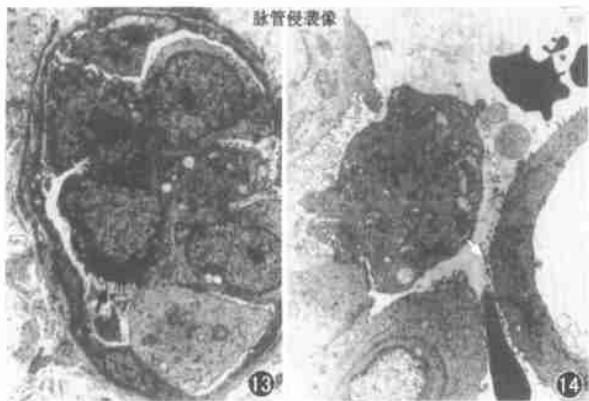


图 13, 14 图 13 示集块型 IMPC 的脉管内侵袭像, 图 14 示管状型 IMPC 的脉管内侵袭像, 如箭头所示集块型和管状型的微绒毛均位于外侧面, 面向脉管内皮细胞侧 ×22 800

### 讨 论

通过采用全乳腺切片的检查方法和电镜技术, 我们对 IMPC 的临床病理学特征及光、电镜下的形态学改变有了进一步的认识, 特别是对 IMPC 的生物学行为和形态学改变方面的关系有了更深的了解。在本组研究中, IMPC 的发生率是 6.2%, 比以往报道的 2.7%~3.7% 都高<sup>[1,2,10-14]</sup>, 仅 IMPC 成分占 50% 以上的发生率就占 3.7%。这与我们采用全乳腺切片检查和选用术前没有活检的病例使肿瘤的全貌都能被观察到有直接的关系。这是一个不可忽视的数字, 提示是否应将 IMPC 作为一种特殊的类型来考虑, 值得思索和探讨。到目前为止, 有关 IMPC 的诊断标准报道不一, Middleton 等<sup>[10]</sup> 认为 IMPC 成分应占 75% 以上, Luna-More 等<sup>[1,11,12]</sup> 认为浸润性微乳头结构应大于 5 mm, 其他报道则大多以 IMPC 成分占 50% 以上为诊断标准<sup>[13,14]</sup>。鉴于以往的研究及本组结果均显示了伴有 IMPC 的成分即使是在 25% 以下或不足 10%, 其恶性度也都明显的高于不伴有 IMPC 成分的病例, 我们提倡只要癌巢中伴有 IMPC 的成分就应诊断为 IMPC, 但要同时注明 IMPC 和其他组织型所占的比例。

本组研究结果显示 IMPC 与浸润性导管癌在性别、年龄及肿瘤的大小方面无明显的差别。虽然比 Siriaunkgul 等报道的年龄(平均 62 岁)偏低, 这可能与现在乳腺癌的发病逐渐年轻化有关。IMPC 在患者主诉、乳腺摄片、发生部位、大体检查等方面与浸润性导管癌无明显的区别, 只在显微镜下才能观察到其特征性的形态学表现, 即微乳头状(集块型和腺管型)的癌巢及明显的主、间质分离(空隙样的结构)。这种空隙样的结构在本研究的超薄切片及以

往研究的冷冻切片上<sup>[13]</sup>均没有见到, 电镜下见是癌细胞表面的微绒毛与间质的接触部分, 故考虑是由于二者的结合弱, 导致了在制片的(固定、脱水等)过程中出现的人工现象。同时也提示了这可能是 IMPC 巢容易脱离, 进而形成转移的原因之一。

本组病例中微小乳头呈集块型占多数, 呈腺管型的仅 6 例。因集块型、腺管型及混合型三者 in 淋巴管侵犯和淋巴结转移情况方面没有明显的差别(数据省略), 在此不做讨论。但不论是三型中的哪一型所导致的淋巴管侵犯, 甚至淋巴结转移灶内的癌巢均与其原发灶的癌巢形态一致即都保持微乳头状的形态结构。另外, 电镜下观察到的每个癌细胞的表面都有微绒毛, 并且都朝向癌巢的间质侧, 即使在侵袭到脉管内也保持着这种形态结构, 以及细胞质内含有的丰富的细丝, 这些都提示着 IMPC 的癌细胞具有比其他类型癌细胞强的运动能力和浸润能力。同时观察到的网状间质内含有大量的脉管, 有的以淋巴管为主, 有的则以毛细血管为主, 癌细胞通过表面的微绒毛可直接与这些脉管的内皮细胞接触, 提示这些脉管可能除供给癌细胞增殖所需营养外, 还与癌细胞的浸润、转移等存在着密切的关系。以上几点进一步从形态学方面解释了在本研究中为什么 IMPC 在淋巴管侵犯、淋巴结转移阳性率甚至在淋巴结转移的个数上都远远的高出浸润性导管癌的原因所在。

本组研究结果还显示, 在电镜下 IMPC 与硬癌、黏液癌及伴有腺管分化的癌存在着明显的区别, 说明了它们所具有的生物学行为和特性也不同, 故对其的鉴别诊断非常重要。在普通的光镜下, IMPC 具有的主、间质分离及微乳头状癌巢周围的毛刺样改变等特征, 加之免疫组织化学染色、黏液染色等的辅助检查对其鉴别诊断并不难。IMPC 的上皮膜抗原染色阳性显示, 在癌巢的面向间质侧(外侧缘)呈明显的极性倒转表现<sup>[4]</sup>, 这点有助于鉴别诊断。有关 IMPC 的免疫组织化学表现及分子生物学特性我们将通过进一步的研究来阐明。另外, IMPC 不论是在原发灶还是转移灶都是以细胞集团方式存在, 因这种细胞集团是由没有纤维血管束中轴的乳头或(和)极性倒转的腺管所组成, 故有人将其称假乳头或假腺管<sup>[9]</sup>。这种存在方式是否与其所具有的生物学行为之间存在着一定的关系将是非常有趣的研究课题。

综上所述, IMPC 是一种淋巴管侵袭力强、淋巴结转移率高、预后不良的类型, 它不同于硬癌、黏液

癌和腺管状癌,应在病理诊断时作为一种单独的类型提出。另外,本组研究结果提示 IMPC 具有不可忽视的发病率,应引起临床及病理医生的高度重视,尤其是在决定手术范围(保留乳腺手术、淋巴结清扫术等)、术后辅助治疗及预后的判断等方面应考虑将其作为一项决定性的因素。

### 参 考 文 献

- 1 Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Pract*, 1994, 190:668-674.
- 2 Akiyama F. Invasive micropapillary carcinoma. *Pathol Clin Med*, 2001, 19: 474-476.
- 3 Pettinato G, Manival JC, Panico L, et al. Pseudopapillary (serous-like) carcinoma of the breast. An aggressive variant of ductal carcinoma. *Mod Pathol*, 1991, 4:13A.
- 4 许良中. 浸润性微乳头状癌. 见:许良中,主编. 乳腺病理学. 上海:上海医科大学出版社,1999, 186.
- 5 Fu L, Tsuchiya S, Matsuyama I, et al. Clinicopathologic features and incidence of invasive lobular carcinoma in Japanese women. *Pathol Int*, 1998, 48:348-354.
- 6 WHO. *Histological typing breast tumors*. 2nd Ed, Geneva, 1981.

- 7 付丽. 乳腺的浸润性癌. 见:付丽,主编. 乳腺疾病彩色图谱. 北京:人民卫生出版社,2001,63-113.
- 8 Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer. *Am J Clin Pathol*, 1980, 73: 313-322.
- 9 Rosen PP. *Breast Pathology*. New York: Lippincott-Raven, 1997, 489-491.
- 10 Middleton LP, Tressera F, Sobel ME, et al. Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. *Mod Pathol*, 1999, 12:499-504.
- 11 Luna-More S, De los Santos F, Breto JJ, et al. Estrogen and progesterone receptor, c-erbB-2, p53 and Bcl-2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinomas. *Pathol Res Pract*, 1996, 192:27-32.
- 12 Luna-More S, Casquero S, Perez-Mellado A, et al. Importance of estrogen receptor for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow up of 54. *Pathol Res Pract*, 2000, 196:35-39.
- 13 Tressera F, Grases PJ, Fabregas R, et al. Invasive micropapillary carcinoma. Distinct features of a poorly recognized variant of breast carcinoma. *Eur J Gyne Oncol*, 1999, 12:205-208.
- 14 Tsumagari K, Sakamoto G, Akiyama F, et al. The pathological diagnosis and clinical significance of invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Jap J Breast*, 2001, 16:341-348.

(收稿日期:2003-02-20)

(本文编辑:霍黎明)

·读者·作者·编者·

## 欢迎订阅本刊《WHO 肿瘤组织学分类专题汇编》和《诊断病理学专题汇编(一)》

2001 年 6 月中华病理学杂志编辑委员会和中华医学会病理学分会联合组织了以介绍和评述 WHO 肿瘤组织学新分类为主要内容的第三届全国诊断病理学术研讨会,即昆明会议。会议取得很大成功,得到病理工作者的好评。以本次会议内容为重点号的 2002 年第 2 期杂志更是很快告罄。为满足广大病理工作者的需要,本刊决定将分散在各期的相关文章汇编成册,印制单行本发行。此外,本刊历年各期均有优秀的诊断病理学讲座等文章刊出,图文并茂,对提高临床病理医师的诊断水平大有裨益,也很受欢迎。为满足广大病理

工作者的需要,我们优选近年各期诊断病理文章(讲座为主)并重新分类编排,印制单行本发行。《WHO 肿瘤组织学分类专题汇编》定价 12 元/册。《诊断病理学专题汇编(一)》定价 18 元/册,含邮资。欢迎订购,成批订购另有优惠。欲购者请将征订单和书款寄给本刊编辑部。

本刊编辑部地址:100710 北京东四西大街 42 号,电话:010-65249989-1435, 1430, 传真:010-65273364。Email: [cjpa@cma.org.cn](mailto:cjpa@cma.org.cn) 或 [baishuhua@cma.org.cn](mailto:baishuhua@cma.org.cn)。

## 2004 年《中华病理学杂志》直接订阅优惠办法

中华医学会杂志社出版发行部常年办理本刊的零售/批发业务。读者可以直接订阅。直接订阅全年可享受优惠价。2004 年本刊单价 24.00 元,年价 144.00 元,优惠价 129.60 元。优惠订阅截止日期 2003 年 11 月 30 日。邮局汇款地址:北京东四邮局 58 信箱,邮政编码:100010,收款人:出版发行部。汇款单上务请注明所购杂志刊名、年份、刊期、册数。一律免

收邮寄费。如需挂号,每册 2.00 元。咨询电话:(010) 65251918。凡订阅本刊 2004 年全年杂志,并能提供发票复印件者(直接从中华医学会出版发行部订阅者无须提供),可获得本刊 50 周年纪念光盘一张(内容包括 50 年主题词和作者索引及纪念性文章等),此光盘将随 2004 年第 6 期杂志寄出。