

乳腺囊内乳头状癌 4 例临床病理分析

卢晓梅 柳玮华(首都医科大学附属北京友谊医院病理科 北京 100050)

【摘要】 目的 对乳腺囊内乳头状癌组织学结构、诊断及预后等进行初步探讨。方法 复习 4 例乳腺囊内乳头状癌的临床资料,观察其组织病理学特点及免疫组化染色的表达,并复习相关文献资料。结果 4 例乳腺囊内乳头状癌患者中女性 3 例,男性 1 例,年龄 48~90 岁;肿物 2 例位于乳头后方,1 例位于内上象限,1 例位于外上象限;2 例直径 0.8 cm,另 2 例分别为 2.5~4.0 cm。4 例均见囊性扩张的导管,囊内除乳头状肿物外,囊壁内衬上皮均呈筛状、实性增生,呈膨胀性生长;4 例中 3 例在远处和/或其旁见到浸润性癌,另 1 例其旁见到导管原位癌;免疫组化染色: p63 及 CK5/6 在肿物乳头轴心及囊壁内衬上皮处均未见阳性表达。结论 囊内乳头状癌是一种低级别浸润性癌,或是原位癌向浸润癌进展的某一阶段。

【关键词】 乳腺 乳头状癌 囊内

Intracystic papillary carcinoma: a report of four cases. LU Xiao - mei, LIU Wei - hua. Department of Pathology, Beijing Friendship Hospital of Capital Medical University, Beijing 100050, China.

【Abstract】 Objective To explore the histologic features, diagnosis and prognosis of intracystic papillary carcinoma of breast. **Methods** The clinical data of histopathologic features by light microscopy and immunohistochemical technique of 4 patients with intracystic papillary carcinoma of breast were reviewed and analyzed in addition with literature review. **Results** Four cases including 3 females and 1 male with age range of 48~90 years were studied. Among these 4 cases, the lesions of 2 of them located behind the nipple, one at the upper inner quadrant and one at the upper outer quadrant. The diameters of lesions were 0.8 cm, 0.8 cm, 2.5 cm and 4 cm respectively. All 4 cases had cystic dilated duct and intracystic papillary carcinoma. The inside epithelium appeared as cribriform, solid hyperplasia and expansive growth. The invasive carcinoma layer located at periphery or far from the nodules in 3 cases, and the other one had ductal carcinoma in situ. Immunohistochemical staining showed that p63 and CK5/6 were not detected in nipple core or inside epithelium of capsule wall of tumors. **Conclusion** Intracystic papillary carcinoma is a low - grade invasive carcinoma, or a stage between ductal carcinoma in situ to invasive carcinoma.

【Key words】 Breast; Papillary carcinoma; Intracystic

乳腺囊内乳头状癌(intracystic)是一种少见肿瘤。传统上认为乳腺囊内乳头状癌是导管内乳头状癌的一个亚型^[1],近年来这一观点受到质疑,有学者认为此类肿瘤的囊壁周围未见到阳性染色的肌上皮层,因此使用“包裹性乳头状癌”(encapsulated papillary carcinoma)的名称可能更为合适^[2]。本文结合文献对 4 例囊内乳头状癌临床病理特点、诊断及预后等进行初步探讨。

1 资料与方法

收集北京友谊医院病理科 2008 年 4 月至 2011 年 6 月间乳腺囊内乳头状癌 4 例。标本用中性甲醛固定,石蜡包埋,常规 4 μm 切片,HE 染色。免疫组化采用两步法,采用抗体基底型角蛋白(CK5/6)、肌上皮标记物(p63)购自迈新公司。

2 结果

2.1 临床资料 病例 1: 女性,48 岁。无意间发现左侧乳房肿物半年,无乳头溢液,无疼痛。查体发现乳头后方及外上象限各见肿物 1 枚。细针穿刺细胞学检查: 高度增生活跃的异型细胞,考虑导管上皮异型增生,不排除癌变。行左侧乳房改良根治术。

病例 2: 男性,90 岁。无意发现双侧乳房肿物两年,无乳头溢液,无疼痛,一年后右侧肿物明显增大。查体发现乳头后方肿物。细针穿刺细胞学检查: 导管内乳头状肿瘤,至少是原位癌。行右侧乳房单纯切除术。

病例 3: 女性,57 岁。偶然发现左乳肿物 4 天,无乳

头溢液,无疼痛。查体发现左乳外上象限肿物 2 枚。细针穿刺细胞学检查: 考虑为乳腺癌。行左侧乳房改良根治术。

病例 4: 女性,56 岁。体检发现右乳肿物 2 周,无乳头溢液,无疼痛。查体发现右乳内上象限肿物 1 枚。细针穿刺细胞学检查: 增生活跃的异型细胞,不排除癌变。行右侧乳房单纯切除术。

2.2 病理检查

2.2.1 大体观察 4 例手术送检标本,共肉眼所见肿物 6 枚。2 例为乳房单纯切除标本,各见肿物 1 枚,切面均呈囊性,其中 1 例肿物位于乳头后方,直径 4 cm,另 1 例肿物位于内上象限距乳头 1 cm,直径 0.8 cm。2 例改良根治切除乳房标本,均各见肿物 2 枚,其中 1 例乳头后方直径 2.5 cm 肿物 1 枚,切面呈囊性,距乳头 2.5 cm 外上象限直径 1.5 cm 实性肿物 1 枚,两者相距 1.5 cm; 另 1 例外上象限距乳头 2 cm 及 9 cm 各见直径 1.5 cm 实性肿物及 0.8 cm 囊性肿物,两者相距 6 cm。2 枚直径 1.5 cm 肿物境界不清,边缘呈放射状,切面实性,细颗粒状; 其余 4 枚囊性肿物界限清楚,切面见较厚囊壁,囊内壁粗糙,其中 2 例直径 0.8 cm 肿物囊内壁附乳头状肿物,另 2 例直径 2.5~4.0 cm 肿物囊内壁附扁平状实性肿物,实性区呈颗粒状。2 例改良根治切除乳房标本分别检出淋巴结 21 枚和 11 枚(表 1)。

表 1 4 例囊内乳头状癌患者的临床资料

病例序号	性别	年龄(岁)	临床症状	肿瘤部位	肿瘤直径(cm)	手术方式	淋巴结转移情况	随访(月)
1	女	48	无意发现半年 无溢液无疼痛	乳头后方 外上象限	2.5 1.5	改良根治	3/21	28
2	男	90	无意发现 2 年 无溢液无疼痛	乳头后方	4.0	单纯切除	未切除	1 年后肺 栓塞死亡
3	女	56	无意发现 4 天 无溢液无疼痛	外上象限 外上象限	0.8 1.5	改良根治	6/11	27
4	女	57	查体发现 2 周 无溢液无疼痛	内上象限	0.8	单纯切除	未切除	5

2.2.2 镜下观察 4 枚囊性肿瘤均见扩张的囊腔,囊壁由增生的纤维组织构成,大部分肿瘤细胞与纤维囊壁有较为明显的境界,小灶性区域纤维囊壁内可见肿瘤细胞。2 枚直径 0.8 cm 肿瘤囊内见多个具有纤维血管轴心的乳头状肿物(图 1),乳头呈复杂分支,被覆单一性柱状或立方上皮,细胞核浆比轻度增大,核呈圆形、卵圆形,染色质较均匀,核分裂不宜见。囊壁内衬上皮细胞与乳头被覆上皮一致,并形成微乳头状、拱状或筛状结构,未见明确肌上皮(图 2)。灶性乳头状及筛状结构中近基底膜处肿瘤细胞部分见丰富透明胞浆,近腔缘细胞胞浆略少,略呈嗜酸性,但两者细胞核形态一致(图 3);直径 2.5 cm 及 4.0 cm 囊性肿物组织形态基本相似,纤维性囊腔内附肿瘤细胞呈实性或筛状结构,并于局部形成瘤块,其内可见纤维血管间隔,与实性乳头状癌结构相似(图 4、5)。肿瘤细胞呈单一性柱状或立方上皮,细胞排列拥挤,异型性较前者明显,见少量核分裂,未见明确肌上皮。这 4 枚肿瘤中其中 2 枚包膜外见小灶筛状及微乳头状腺样结构,细胞形态与囊内上皮基本一致,可见肌上皮,呈低级别导管原位癌结构,最大线性径为 0.25~0.30 cm,另 2 枚包膜及包膜外见不规则腺样结构,细胞异型较明显,未见肌上皮,呈高分化浸润性导管癌结构,最大线性径 0.2~1.0 cm(图 6);直径 1.5 cm 2 枚肿物,其中 1 枚呈中分化浸润性导管癌结构,另 1 枚呈浸润性微乳头状癌结构。本组 4 例囊性肿瘤其中 3 例在远处和/或包膜外见到浸润性癌,另 1 例包膜外见到导管原位癌。2 例改良根治切除乳房标本腋窝淋巴结 3/21 及 6/11 枚内见癌转移(表 2)。转移灶未见囊性及乳头结构。

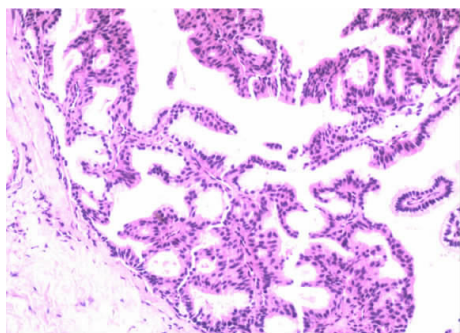


图 1 扩张的囊内见多个乳头状肿物,乳头被覆单层柱状上皮 HE × 10



图 2 囊内壁上衬肿瘤细胞呈微乳头状结构 HE × 10

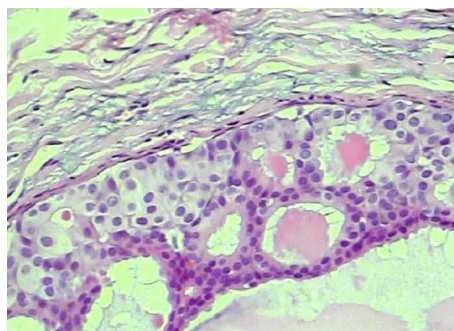


图 3 近基底膜处肿瘤细胞部分见丰富透明胞浆,近腔缘细胞胞浆略少,略呈嗜酸性,两者细胞核形态一致。HE × 20

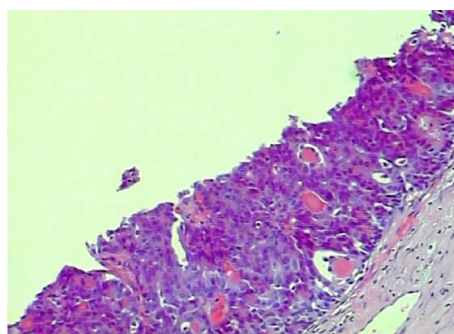


图 4 肿瘤细胞呈筛状及实性排列,并见纤维血管间隔 HE × 10

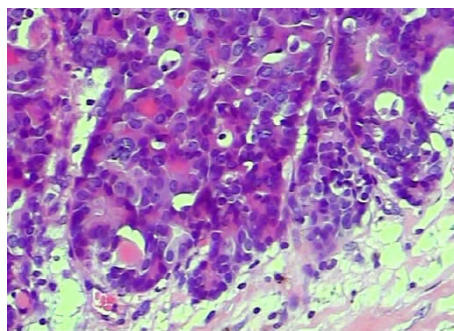


图 5 筛状及实性排列的肿瘤细胞,并见纤维血管间隔 HE × 20

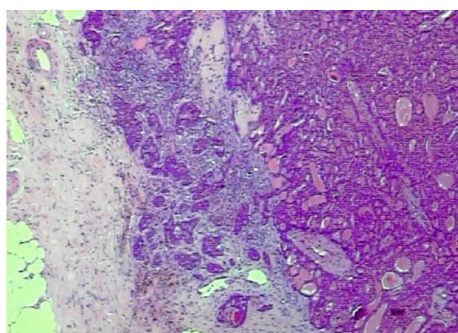


图6 肿瘤包膜及包膜外见不规则腺样结构,细胞异型较明显,未见肌上皮 HE × 10

2.2.3 免疫组化染色 4枚囊性肿物乳头状结构的血管轴心及囊壁内衬上皮均未见CK5/6及p63的阳性表达,其旁导管原位癌周边见CK5/6、p63阳性细胞,肿瘤细胞CK5/6未见阳性表达。其旁浸润性导管癌肿瘤细胞及周边均未见CK5/6及p63的阳性表达。2枚实性肿瘤细胞均未见CK5/6及p63的阳性表达。

3 讨论

3.1 临床特征 包裹性乳头状癌多见年长女性,平均年龄65岁(范围34~92岁),临床表现为乳晕下包块

表2 4例囊内乳头状癌的病理观察

病例序号	直径(cm)	组织结构	伴随病变		免疫组化	
			包膜外(线性径cm)	远处(线性径cm)	CK5/6	p63
1	2.5	筛状及实性	导管原位癌0.25	浸润性微乳头状癌1.5		
2	4.0	筛状及实性	浸润癌1.0	无		
3	0.8	乳头及微乳头	浸润癌0.2	浸润性导管癌1.5		
4	0.8	乳头及微乳头	导管原位癌0.3	无		

注: 表示阴性。

和/或伴有乳头溢液。肿瘤位于大的囊性导管内,是一种较大的乳头状病变,平均直径2cm(范围0.4~10cm)^[1-3]。本组4例患者女性3例,男性1例;平均年龄63岁(48~90岁)。4例均为无意或体检发现无痛性包块,无乳头溢液。其中3例位于乳头2cm内,1例距乳头9cm;肿瘤直径0.8~4.0cm,本组患者年龄、性别及肿瘤大小与国内文献报道基本相符,1例肿瘤距乳头9cm,与国外报道略有差异,提示包裹性乳头状癌可能与导管内乳头状肿瘤相似,自大导管至终末小叶单元均可发生。

3.2 病理改变 世界卫生组织(WHO)2003肿瘤分类提出囊内乳头状癌的镜下特点为囊性扩张的导管内有较大的乳头状肿瘤,肿瘤细胞具有低级别导管原位癌的特征,乳头及囊壁衬附上皮呈筛状、微乳头、实性或复层梭形细胞。国内学者报告的形态主要有两种:乳头状结构及有纤维血管轴心的筛状或实性型^[3],本组4例囊性肿瘤细胞学形态与文献报道一致,结构与国内学者报道一致,其中2例囊内见多个乳头状结构,囊壁内衬微乳头状及筛状结构的肿瘤上皮,尽管乳头状区域与囊壁内衬区域结构不同,但衬附细胞形态一致,均为肿瘤性成分,2例较大肿瘤均为囊壁内衬具有纤维血管轴心的筛状或实性细胞巢,并于局部形成瘤块,未见明确复杂分支乳头。因此作者认为较大的乳头状结构在导管内乳头状癌时亦可见到,而囊壁内衬细胞的筛状、微乳头状及实性结构才是囊内乳头状癌的特征性改变,也是与导管内乳头状癌进行鉴别的要点之一。文献还提到包裹性乳头状癌可单独发生,但更常见的现象是与导管原位癌或其他类型浸润性癌并存^[2-3],本组4例囊性肿瘤均

在远处和/或包膜外见到浸润性癌或导管原位癌,因此仔细检查标本,充分取材对于此类肿瘤的诊断及判断预后至关重要。

3.3 免疫组织化学 WHO 2003肿瘤分类提出囊内乳头状癌的乳头状病变区域缺乏肌上皮,而囊内壁可衬附肌上皮细胞层,对于这一观点一些学者提出质疑。Collins等^[3]采用5种肌上皮标记物均未在22例该肿瘤囊壁周找到阳性着色的肌上皮细胞。杨文涛等^[3]也在14例肿瘤中未见到完整的肌上皮层,仅6例见到断续的肌上皮着色。本组4例囊性肿瘤均采用CK5/6及p63对肌上皮进行标记,在囊性乳头状癌的纤维血管中心及囊壁周均未见阳性着色的肌上皮细胞,而在包膜外的导管原位癌周边见到阳性信号,提示该肿瘤不是处于单纯的原位癌状态,大部分肿瘤细胞与纤维囊壁有较为明显的境界而无肌上皮,是浸润性肿瘤的膨胀性生长方式,或原位癌向外生长时破坏了肌上皮层,小灶性区域纤维囊壁内可见的肿瘤细胞,是浸润癌向外浸润方式,还是原位癌的假浸润,在无肌上皮细胞作为鉴别点时,此问题有待研究。Hill等^[4]指出在所谓囊性扩张的导管腔周围没有肌上皮包绕,应认为该肿瘤实际上是一种浸润癌,或是一种处于导管原位癌和浸润性癌之间的病变,在无明确浸润性癌证据的囊内乳头状癌中发现腋下淋巴结转移更加支持这一观点^[5],因此使用“包裹性乳头状癌”(encapsulated papillary carcinoma)的名称显得更为合适^[2]。在本组2例乳头状及筛状结构中均可观察到近基底膜处肿瘤细胞部分有丰富透明胞浆,类似肌上皮细胞,而CK5/6及p63均呈阴性,证实其为肿瘤细胞,而非残留的肌上皮,符合文献提到的二态性(dimor-

phic)^[5,6] 这一现象给病理诊断工作带来困难,极易造成误诊,因此免疫组化在此类肿瘤诊断中起到了至关重要的作用。

3.4 预后 囊内乳头状癌因其肿瘤细胞有分化较好的癌的状态,核分裂不宜见,膨胀性生长方式,处于原位或浸润早期,其预后非常好。有学者报道其 10 年生存率为 100%,10 年无病生存率为 91%^[7]。本组 4 例患者其中 2 例伴有明确的浸润性癌,采用改良根治术,腋窝淋巴结均见转移(3/21 枚,6/11 枚),另 2 例包膜外见微小浸润或小灶性导管原位癌,4 例患者随访 5~28 个月,除 90 岁男性患者术后一年再次发现肾脏移行细胞癌,术后发生肺栓塞死亡外,其余 3 例患者均健在。也有国外学者报道 2 例囊内乳头状癌分别于术后 28 个月和 7 年出现淋巴结和骨转移^[8]。尽管有文献报道囊内乳头状癌有转移现象,但大多数学者仍然认为仅为个例,单纯囊内乳头状癌预后非常好,仅仅局部切成即可获得极佳预后^[9-10],因此在遇到囊内乳头状癌时,应充分取材,仔细辨认有无浸润,慎重诊断,避免将其误诊为浸润性乳头状癌,如同时伴发浸润癌时,应对两种类型癌瘤进行分别测量,并报告标明^[6],以便临床医生决定采取适当的治疗方案。

4 结论

囊内乳头状癌是一种具有独特组织学类型的肿瘤,除扩张的囊内可见到乳头状癌外,其囊壁内衬的细胞亦为肿瘤性,并且无肌上皮存在,提示该肿瘤可能是一种分化较好的浸润癌或是一种原位癌向浸润性癌进展的病变,因此包裹性乳头状癌这个名称较囊内乳头状癌更为合适。该肿瘤预后好,当单独发生时,应按原位癌手

术处理,如伴随其他类型浸润性肿瘤,报告应明确标明各肿瘤大小,以便临床医生决定采取适当的治疗方案。

参考文献

- [1] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs[M]. Lyon: LARC Press, 2003.
- [2] Collins LC, Carlo VP, Hwang H, et al. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers[J]. Am J Surg Pathol, 2006, 30(8): 1002-1007.
- [3] 杨文涛,喻林,陆洪芬,等. 乳腺囊内乳头状癌的临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2008, 37(4): 234-237.
- [4] Hill CB, Yeh IT. Myoepithelial cell staining patterns of papillary breast lesions: from intraductal papillomas to invasive papillary carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 123(1): 36-44.
- [5] Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast: a review[J]. Adv Anat Pathol, 2007, 14(2): 108-119.
- [6] Rosen PP, Hoda SA. Papillary carcinoma[M]//Rosen PP, Hoda SA. Breast pathology diagnosis by needle core biopsy. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 135-146.
- [7] Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES. Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases[J]. Hum Pathol, 1994, 25(8): 802-809.
- [8] Solorzano CC, Middleton LP, Hunt KK, et al. Treatment and outcome of patients with intracystic papillary carcinoma of the breast[J]. Am J Surg, 2002, 184(4): 364-368.
- [9] Leal C, Costa I, Fonseca D, et al. Intracystic (encysted) papillary carcinoma of the breast: a clinical pathological, and immunohistochemical study[J]. Hum Pathol, 1998, 29(10): 1097-1104.
- [10] Harris KP, Faliakou EC, Exon DJ, et al. Treatment and outcome of intracystic papillary carcinoma of the breast[J]. Br J Surg, 1999, 86(10): 1274.

(收稿日期: 2011-08-17)

(上接第 35 页)

响肝脏蛋白合成有关。这与其本身疾病的特点有关。提示我们临床营养工作者应该根据患儿不同的病情制定其合理的营养治疗方案。本研究还显示肾病综合征组血钙水平低于正常参考值,由于其存在明显的低蛋白血症,或由于 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 相对不足,故血清总钙水平下降。在膳食调查中也发现钙摄入明显低于标准摄入量,所以,对此类患儿应重点强调富含钙质食物的摄入。

综上所述,肾病综合征和紫癜性肾炎患儿的膳食营养素严重摄入不足,包括蛋白质、脂肪、各种维生素、微量元素等人体所需要的营养素,所以应在发病的早期及时给予营养指导,以防止由于营养素供给不平衡导致营养不良而引发的免疫功能下降和病情恶化。

参考文献

- [1] 薛辛东. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 273-287.

- [2] 中华医学会儿科学分会肾脏病学组. 儿童常见肾脏疾病诊治循证指南(二): 紫癜性肾炎的诊治循证指南(试行)[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(12): 911-913.
- [3] 孟群, 沈颖. 慢性肾脏病患儿营养临床实践指南介绍[J]. 中华儿科杂志, 2010, 61(5): 368-370.
- [4] Saxena A, Sharma PK. Nutritional aspect of nephrolithiasis[J]. Indian J Urol, 2010, 26(4): 523-530.
- [5] 中国营养学会. 中国居民膳食指南[M]. 拉萨: 西藏人民出版社, 2008: 201-205.
- [6] 顾景范. 现代临床营养学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 641-643.
- [7] 陈小莉, 蔡东联, 李燕, 等. 肾病透析患者营养状况评价[J]. 中国临床营养杂志, 2001, 9(1): 31-34.
- [8] Roth KS, Duncan LL, Chan JC. The role of nutrition in chronic renal insufficiency of childhood: how much do we know[J]? Crit Rev Food Sci Nutr, 2005, 45(4): 259-263.

(收稿日期: 2011-06-14)