

乳腺实性乳头状癌的病理分析

陈昊宾 侯 波 张 敏

摘 要 **目的** 对乳腺实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)的临床病理特征进行探讨,为临床肿瘤治疗提供可靠依据。**方法** 收集笔者医院 2000 ~ 2009 年间存档资料中病理诊断为乳腺“导管内乳头状瘤”、“乳头状瘤病”(伴或不伴有非典型增生/癌变)、“乳头状癌”和“乳头状增生”的病例共 107 例,根据 2012 年版 WHO《乳腺肿瘤分类》有关乳腺乳头状病变分类标准,由两位病理医师重新复习上述病例的 HE 切片,同时应用免疫组织化学技术对这些病例进行研究,筛选出实性乳头状癌 7 例,并进行 CK5/6、P63、Syn、CgA、P53、Ki-67 和 ER、PR、c-erbB-2 等免疫组织化学检测。**结果** 107 例乳腺乳头状病变中,女性 99 例,男性 8 例,患者年龄 27 ~ 80 岁,平均年龄 59 岁;筛选出实性乳头状癌 7 例,该 7 例患者均为女性,年龄为 61 ~ 79 岁,平均年龄 69 岁;7 例 SPC 在病理组织学上表现为导管内实体性生长,乳头状结构形成假菊形团,肿瘤细胞形态较温和,细胞内外均见黏液分泌;免疫组织化学上表现为 ER、PR 强阳性表达,CK5/6 和 P63 阳性表达于肿瘤细胞周边的肌上皮细胞,肿瘤细胞的 Syn 和 CgA 染色呈强阳性,P53 和 c-erbB-2 染色呈阴性,肿瘤细胞的 Ki-67 增殖指数在低范围(<20%)。**结论** 乳腺 SPC 是一种低度恶性的乳腺乳头状病变中的一种,具有独特的病理组织学形态及生物学行为,病变的合理手术切除范围及术后药物治疗有赖于病变性质的准确判断。

关键词 乳腺 乳头状病变 实性 神经内分泌

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A

Pathological Analysis in Solid Papillary Carcinoma of the Breast. Chen Haobin, Hou Bo, Zhang Min. Department of Pathology, The First People's Hospital of Qujing, Yunnan 655000, China

Abstract **Objective** To evaluate the clinicopathological features of 7 patients with solid - papillary carcinoma in the breast (SPC). **Methods** A retrospective study was performed to analyze the histopathologic features in 107 cases of papillary lesions of breast in First People's Hospital of Qujing from 2000 to 2007. Immunohistochemical staining for CK5 /6, P63, Syn, CgA, P53, Ki 67 and ER, PR, c - erbB - 2 was performed. **Results** In 107 cases of papillary lesions, there were 99 cases of female, 8 cases of male, aged from 27 to 80 years, with mean age of 59 years. And 7 cases of papillary carcinoma entity were screened. The 7 patients were female, aged from 61 to 79 years, with mean age of 69 years. SPC showed intraductal growth of the entity on histopathology, papillary structures form a false rosettes, a milder form of the tumor cells, mucus secretion were seen inside and outside the cell. Immunohistochemistry performance of ER, showed that PR was strong expression. CK5 /6 and P63 expression was in tumor cells and myoepithelial cells surrounding the tumor cells. Syn and CgA staining was strongly positive. P53 and c - erbB - 2 staining was negative. The index value of Ki - 67 in tumor cells was in the low range (< 20%). **Conclusion** SPC is a low - grade papillary breast cancer and has a unique learning pathological morphology and biological behavior. Reasonable surgical lesion resection and postoperative medications depends on accurately determine the nature of the lesion.

Key words Breast; Papillary lesions; Solid; Neuroendocrine

实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)最先由 Maluf 等报道,报道的乳腺导管原位癌有几个明显特征,包括实性乳头生长方式、低级别的非典型细胞、神经内分泌分化和细胞内外的黏液沉积。2003 年 WHO 在《乳腺和女性生殖系统肿瘤的病理学和遗传学》分类中明确 SPC 作为导管内乳头状癌的一个

变型,将其称为“导管内乳头状癌的实体变型”,而且 WHO 分类中指出实性神经内分泌癌似乎起源于 SPC^[1]。最新版(2012 年版)《乳腺肿瘤分类》中明确将其作为乳腺乳头状病变中的一类加以划分,而不同于以往的将其归为导管内乳头状癌的一种,新分类中 SPC 又分为原位癌和浸润性癌两种^[2]。目前对 SPC 的相关研究较少,对其病理特征认识不足,尤其在冷冻诊断时,良恶性判定困难,其免疫表型、生物学行为和分子遗传学特征仍未被充分认识,从而导致患者

作者单位:655000 云南省曲靖市第一人民医院病理科(陈昊宾),胸外科(侯波),皮肤科(张敏)

的临床治疗未完全达成共识。现重新整理以往诊断为乳腺乳头状病变的标本进行回顾性分析,旨在对乳腺乳头状肿瘤的正确认识,为今后临床正确选择肿瘤的治疗方式提供重要的客观依据。

资料与方法

1. 研究对象:所有病例均选自曲靖市第一人民医院病理科 2000~2009 年间 107 例存档资料中病理诊断为乳腺“导管内乳头状瘤”、“乳头状瘤病”(伴或不伴有非典型增生/癌变)、“乳头状癌”和“乳头状增生”的病例,标本均经 10% 中性甲醛溶液固定、石蜡包埋、常规 4 μ m 切片。

2. 方法:①复片 HE 染色切片,进行形态学和免疫组化染色结果观察;②免疫组化染色,对 107 例病例标本分为两组进行免疫组化染色(EnVision 法),第 1 组选用 CK5/6、P63 抗体把 107 例标本进行染色,第 2 组是把第 1 组区分出来的浸润性和非浸润性癌进行抗体 ER、PR、c-erbB-2、Ki-67、Syn、CgA 等染色,抗体均购自迈新公司。阳性结果判定:P63、Ki-67、ER 和 PR 阳性表达在细胞核出现棕色颗粒。CK5/6、CgA、Syn 阳性表达在细胞质出现棕色颗粒。c-erbB-2 阳性表达在细胞膜出现棕色边框。Ki-67 的阳性增殖指数:随机选取 10 个高倍视野($\times 400$),每个视野下计数 100 个肿瘤细胞,阳性细胞数占肿瘤细胞数的百分比即阳性增殖指数。

结 果

1. 一般诊断结果:107 例乳头状病变中,诊断出导管内乳头状瘤例 79 例,非典型乳头状瘤 6 例,导管内乳头状癌 6 例、包裹性乳头状癌 4 例、实体型乳

头状癌 7 例及浸润性乳头状癌 5 例。107 例乳头状病变中,女性 99 例,男性 8 例,患者年龄 27~80 岁,平均年龄 59.6 岁;筛选出实体性乳头状癌 7 例,该 7 例患者均为女性,年龄为 61~79 岁,平均年龄 68 岁。

2. 实性乳头状癌的组织形态学:7 例标本镜下均见肿瘤导管内生长,有些区域见肿瘤在导管内呈膨胀性增大生长,形成圆形、卵圆形及不规则形但界限尚清楚的结节。纤细的毛细血管间质轴心形成分支及乳头,其上被覆拥挤的复层上皮细胞,局部见毛细血管间质扩张,内含红细胞,周边一层上皮细胞呈栅栏样排列,形成假菊形团结构,导管内未见肿瘤性坏死。瘤细胞形态较温和,多边形或梭形,细胞核大小不一,从圆形到梭形,核外形不规则,见核沟和凹痕,可见核分裂象,一般在 4/10HPF,偶见病理学核分裂象。细胞胞质淡染或粉染、细颗粒状。其中 5 例标本见细胞内和细胞外黏液,细胞内黏液表现为胞质中微小液滴或者似印戒细胞样,细胞外黏液形成黏液湖或积聚在肿瘤细胞之间。

3. 实性乳头状癌的免疫组化染色结果:本研究中 7 例 SPC 的 CK5/6、P63 染色均见肿瘤导管周边的肌上皮表达阳性,ER 和 PR 染色均为强阳性,CgA 和 Syn 均为强阳性,P53 和 c-erbB-2 染色为阴性表达,Ki-67 阳性增殖指数为 5%~18%,均值为 11%(图 1)。

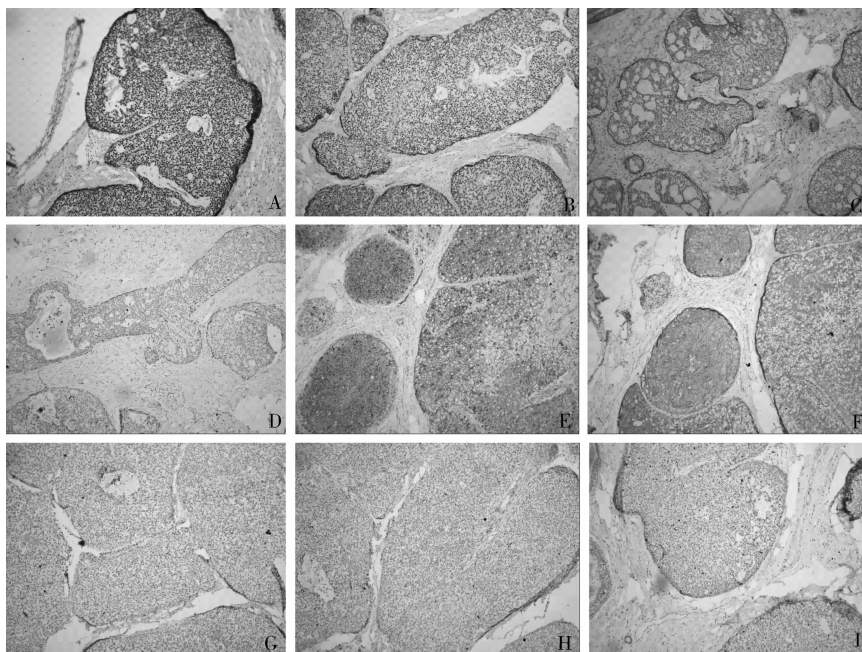


图 1 实性乳头状癌组织中免疫组织化学染色结果(EnVision, $\times 200$)

A. 肿瘤细胞 ER 染色强阳性表达;B. 肿瘤细胞 PR 染色强阳性表达;C. 实体性生长的肿瘤周边见肌上皮 CK5/6 染色阳性;D. 实体性生长的肿瘤周边见肌上皮 P63 染色阳性;E. 肿瘤细胞 Syn 染色呈弥漫强阳性;F. 肿瘤细胞 CgA 染色呈颗粒状弥漫强阳性;G. 肿瘤细胞 c-erbB-2 染色阴性;H. 肿瘤细胞 P53 染色阴性;I. 肿瘤细胞 Ki-67 染色散在阳性,阳性细胞数低于 20%

讨 论

SPC 是乳腺癌中较为罕见的一种类型,以往没有被独立分类,Rosen 等在 AFIP 乳腺分册中首次将其称为乳头状癌的实体变型。2003 年 WHO 分类中将 SPC 列为导管内乳头状癌的实体变型。直至 2012 年 WHO 在乳腺肿瘤分类中明确将其在乳头状病变中列为独立的一种类型。本研究中 107 例乳头状病变,SPC 7 例(6.54%)。均发生在女性患者,年龄较大(平均年龄 68 岁),与先前学者的报道一致^[3]。

SPC 除了临床上与别的乳头状病变不同外,在形态学上也表现出特别的征象,但与传统的导管内乳头状病变还是有很多共同之处,如果之前没有意识到该肿瘤,往往就简单归为导管内乳头状癌。SPC 的组织学特点,使其与导管内乳头状肿瘤,特别是非典型的导管内乳头状瘤难于鉴别,两者均生长在导管内,导管与间质之间边界清晰,导管周边肌上皮细胞可以局部缺失或者不连续,肿瘤细胞轻度异型,表现为低级别核型,但乳腺导管内乳头状瘤缺乏细胞外黏液分泌和神经内分泌表达;黏液癌与 SPC 同样都可以产生黏液,而黏液癌发病率远高于 SPC,因此 SPC 往往被忽略,但黏液癌可发生在各个年龄段,镜下表现出特殊的浸润方式,为不规则腺管或小的实性细胞团块漂浮于黏液湖中。由于靶向药物治疗的发展,很多神经内分泌肿瘤被单独列出,细胞学上这些肿瘤细胞胞质可见神经内分泌颗粒,SPC 的肿瘤细胞胞质内也同样出现了神经内分泌颗粒,很多研究者认为只能说明其有神经内分泌分化,而有别于神经内分泌肿瘤,典型的神经内分泌肿瘤缺乏乳头状结构和黏液。由于 SPC 的细胞学表现多为低级别核型,如果患者因为乳头溢液而行细胞学检查时,往往因为肿瘤细胞表现出温和的形态而容易误诊为良性疾病,如乳头状瘤或感染性疾病等。

对于 SP 肿瘤与间质边界是否存在肌上皮的说法存在异同。钟定荣等^[4]的研究发现,SPC 的肌上皮大部分是消失的;有些研究者^[5]的研究是消失或者部分缺失;Tsang 等^[6]的研究显示 34 例实性乳头状癌均保留肌上皮;Maluf 等^[7]却发现绝大部分缺乏 SMA 阳性的肌上皮细胞。Nicolas 等^[8]对 11 例实性乳头状癌进行 SMA 与 P63 染色,发现 3 例两种标志物均阳性,8 例两种标志物阳性缺失。本研究中 7 例患者肌上皮细胞基本都存在,仅有局部肌上皮表达不连续或者说是局部缺失。而 WHO 在确定 SPC 的诊断中没有明确肌上皮细胞的存留范围,所以需要今后更多

的病例研究才能准确地说明问题。对于判断乳头状肿瘤是原位癌还是浸润性癌时肌上皮到底意义如何尚存在各种意见,所以今后的工作将更具挑战性^[9]。

关于实性乳头状癌的预后,本研究中没有更多的随访资料,仅仅是运用免疫组化 P53、c-erbB-2 和 Ki-67 等染色估计了疾病的恶性程度。7 例患者的 P53 和 c-erbB-2 染色均阴性,Ki-67 阳性增殖指数为 5%~18%,均值为 11%。这些结果都说明肿瘤的恶性程度不高。而且 7 例肿瘤均表达了 ER 和 PR,说明对传统的乳腺癌激素治疗敏感,这些都与国内外学者的报道相一致^[3,4,10,11]。但也有报道称 SPC 发生在年轻的女性,1 例是怀孕 8 周的 26 岁女性,肿瘤对雌孕激素受体表达均阴性,1 例是 22 岁有吸烟史 9 年且祖母患有乳腺癌的女性患者,肿瘤细胞对雌孕激素受体表达阳性,细胞学表现 2 例均为高级别的核型^[12]。该报道与以往的报道不同,以往的报道称该变型的乳头状癌一般都发生在老年女性,患者平均年龄 57~75 岁,细胞学表现为低级别的核型,大多表达雌孕激素受体,预后较好。

由于该类型肿瘤病例数较少,加之 2003 年 WHO 才将其单独分类进行描述,所以目前国内外对 SPC 的相关研究相对较少,SPC 虽然属乳头状病变,但它表现出与传统导管内乳头状癌不同的组织形态学和不同的分子标志物,这些信息使到今后对该肿瘤应视为一种特殊的类型而引起重视,现在对它的临床特点和预后还没有了解清楚,有望今后更多的临床医师与病理医师共同关注和进一步研究。

参考文献

- 1 Tavasoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genitalorgans[M]. Lyon: IARC Press, 2003
- 2 Lakhani SR, Ellis LO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast[M]. Lyon: IARC Press, 2012
- 3 魏兵,步宏,陈卉娇,等. 乳腺实体型乳头状癌的临床病理研究[J]. 中华病理学杂志, 2006; 35(10): 589-593
- 4 钟定荣,孙萍萍,梁智勇. 乳腺实性乳头状癌 22 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2010, 17(6): 165-168
- 5 李香丹,杨文涛,孙抒,等. 乳腺实性乳头状癌 73 例临床病理诊断[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(1): 35-39
- 6 Tsang WY, Chan JK. Endocrine ductal carcinoma in situ (E. DCIS) of the breast: a form of low-grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(8): 921-943
- 7 Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast. A form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 1995, 19

- (11):1237-1244
- 8 Nicolas MM, Wu Y, Middleton LP, *et al.* Loss of myoepithelium is variable in solid papillary carcinoma of the breast [J]. *Histopathology*, 2007, 51(5):657-665
- 9 杨光之, 李静, 金华, 等. 乳腺表现为扩张性侵袭的乳头状癌的病理解形态学观察 [J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(2):81-85
- 10 Jukkola A, Bloigu R, Soini Y, *et al.* c-erbB-2 positivity is a factor for poor prognosis in breast cancer and poor response to hormonal or chemotherapy treatment in advanced disease [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(3):347-354
- 11 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, *et al.* Panelmembers meeting high lights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005 [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16:1569-1583
- 12 Shabnam J, Chen XW, Lee LS, *et al.* Pleomorphic solid and cystic papillary carcinoma of the breast two cases occurring in young women [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2004, 8:126-129
- (收稿日期:2014-01-13)
- (修回日期:2014-02-01)

淫羊藿配合髓芯减压术治疗兔激素性股骨头坏死的实验研究

刘志国 马文海 李 杰

摘 要 目的 观察淫羊藿配合髓芯减压术对兔激素性股骨头坏死的治疗效果并探讨其作用机制。**方法** 用改进的马血清加甲基泼尼松龙的方法诱导制备兔激素性股骨头坏死动物模型。将动物分为正常对照组、模型组、手术组(髓芯减压术)、中药组(淫羊藿)、综合组(髓芯减压术+淫羊藿)。治疗后对各组股骨头的骨密度、病理组织学、IGF1、BMP2 mRNA 和蛋白的表达进行检测。**结果** 与对照组相比,模型组骨密度明显下降,中药组、手术组、综合组均有所改善,综合组改善效果最好。HE 染色综合组骨小梁饱满,排列规则整齐,骨细胞基本正常,造血细胞丰富,脂肪细胞较少。IGF1mRNA 和蛋白水平,模型组高于对照组。BMP-2 mRNA 和蛋白水平,模型组较对照明显下降。IGF1、BMP-2 mRNA 和蛋白的表达,中药组与综合组,手术组与模型组相比均无明显差异;而在中药组和综合组的表达显著高于模型组和手术组,且 IGF1 与 BMP-2 mRNA 及蛋白在股骨头的表达呈明显正相关。**结论** 淫羊藿可上调成骨相关蛋白 IGF1 和 BMP-2 的表达,其与髓芯减压术相结合可有效促进兔激素性股骨头坏死的损伤修复。

关键词 激素性股骨头坏死 淫羊藿 髓芯减压术 IGF1 BMP-2

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A

Study of Epimedium Combined with Core Decompression for Steroid-induced Femoral Head Necrosis in Rabbits. Liu Zhiguo, Ma Wenhai, Li Jie. The Third Department of Orthopedics, The First Central Hospital of Baoding, Hebei 071000, China

Abstract Objective To study the effect and the mechanism of epimedium combined with core decompression for steroid-induced femoral head necrosis in rabbits. **Methods** The rabbit models of steroid-induced femoral head necrosis were established by the modified method of horse serum plus methylprednisolone and rabbits were divided into control, model, operation (core decompression), Chinese-medicine(epimedium) and integration group(core decompression + epimedium). After treatment, the bone mineral density, pathological changes, mRNAs and proteins expressions of IGF1, BMP-2 of femoral head were examined. **Results** Compared with model group, the bone mineral density of the femoral head were improved in operation, Chinese medicine, integration group, and the improvement in integration group was much better than other two groups. Results of HE staining showed that in integration group bone trabecula was plump and in regular arrangement, osteocyte tend to be normal, hematopoietic cells were abundant and fat cells were less. Compared with control group, in model group, the expressions of IGF1 mRNA and protein were increased and the expressions of BMP-2 mRNA and protein were decreased. The expressions of IGF1, BMP-2 mRNA and protein in integration and Chinese medicine group were higher than those in model and operation group, and had no obvious difference between integration and Chinese medicine group, model and operation group. In addition, there was a positive correlation between IGF1 and BMP-2 in femoral head. **Conclusion** Epimedium could up-regulate the expressions of IGF1 and BMP-2. It combined with core decompression plays an important role in the reparation of steroid-induced femoral head necrosis.