

乳腺浸润性微乳头状癌的研究进展

李秋云, 覃 琰(综述), 杨华伟(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院乳腺外科

作者简介: 李秋云(1980-), 女, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 乳腺癌的表现遗传学机制。E-mail: 57720463@qq.com

通信作者: 杨华伟(1973-), 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 乳腺癌的诊断与治疗。E-mail: yanghuawei@stu.gxmu.com

【摘要】 乳腺浸润性微乳头状癌(IMPC)是一种少见的乳腺癌亚型,在乳腺癌中所占比例为3.0%~8.0%,故IMPC在临床实践中仍面临一些问题。鉴于其脉管侵犯率和淋巴结转移率高以及较高的局部复发率,越来越多的学者探索其病理学机制和诊疗方案。该文就乳腺IMPC的临床病理学特征及预后相关因素研究进展作一综述。

【关键词】 浸润性微乳头状癌; 临床病理学特征; 预后

【中图分类号】 R 737.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2021)09-0946-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.09.24

Research progress of invasive micropapillary carcinoma in breast LI Qiu-yun, QIN Yan, YANG Hua-wei. Department of Breast Surgery, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China

【Abstract】 Invasive micropapillary carcinoma (IMPC) is a rare subtype of breast cancer, accounting for 3.0%-8.0% of breast cancer. Therefore, IMPC still faces some problems in clinical practice. In view of its high vascular invasion rate, high lymph node metastasis rate and higher local recurrence rate, more and more scholars are exploring its pathological mechanisms, diagnosis methods and treatment options. This paper reviews the clinicopathological features and the factors related to the prognosis of IMPC in breast.

【Key words】 Invasive micropapillary carcinoma(IMPC); Clinicopathological features; Prognosis

浸润性微乳头状癌(invasive micropapillary carcinoma, IMPC)是一种特殊类型的乳腺癌。1980年Fisher等^[1]首次报道了一种具有微小的、中空的或桑葚样的肿瘤细胞团的乳腺癌,肿瘤细胞周围是透明的间质间隙。肿瘤细胞顶端面向间质,而不是外表面,表现为相反的极性,并将这种肿瘤结构称之为“剥落的外观”。到1993年, Siriaunkgul等将此种类型的乳腺癌用“乳腺浸润性微乳头癌”命名^[2]。随后在其他器官,如膀胱、结肠、肺等^[3]也陆续发现了此种形态的肿瘤存在,并沿用了IMPC这一术语。世界卫生组织乳腺癌分类中,正式将IMPC被列为乳腺癌一个独立的特殊亚型^[4]。本文就目前乳腺IMPC的研究进展综述如下。

1 乳腺IMPC的临床特点

据报道,乳腺IMPC的发病率占有所有乳腺癌中的3.0%~8.0%^[2]。近年来,随着对IMPC认识的不断深入和诊断水平的提高,IMPC的发病率较前升高。IMPC的中位发病年龄为50~62岁,与非特殊

类型的浸润性导管癌(non-specific invasive ductal carcinoma, IDC-NOS)差异无统计学意义($P>0.05$)。从肿瘤大小来看,Chen等^[5]报道IMPC乳腺肿瘤平均肿瘤最长径为1.5~3.9 cm,与IDC-NOS差异亦无统计学意义($P>0.05$)。与其他影像学检查相比,磁共振成像能更好地显示出乳腺IMPC恶性肿瘤和淋巴管浸润的典型特征,对IMPC的诊断和治疗具有指导意义。乳腺IMPC最显著的临床特征之一是较高的腋窝淋巴结转移率和局部复发率^[6]。大多数乳腺IMPC患者在初诊时已出现腋窝淋巴结转移,而腋窝淋巴结转移是IMPC预后的重要预测指标。IMPC病例的腋窝淋巴结转移率(84.8%)明显高于IDC-NOS(50.0%),且与IDC-NOS相比,乳腺IMPC淋巴结转移数目更多^[7]。三阴性乳腺癌是非特殊乳腺癌中一种具有较高侵袭性的亚型,故Chen和Ding^[8]将乳腺IMPC与三阴性乳腺癌进行了对比。结果显示,乳腺IMPC的腋窝淋巴结转移率比三阴性乳腺癌更高,且与局部复发率密切相关,而三阴性乳

腺癌远处转移率更高^[9]。Yu 等^[10]的研究也有相似结果。而 Vingiani 等^[11]认为,尽管乳腺 IMPC 有较高的腋窝淋巴结转移率和局部复发率,但 IMPC 仍不是乳腺癌患者生存预后的独立危险因素。因为腋窝淋巴结转移数目相当时,乳腺 IMPC 与 IDC-NOS 的预后是一致的。Chen 等^[12]对乳腺 IMPC 和非特殊类型乳腺癌进行了匹配的对照研究发现,尽管乳腺 IMPC 腋窝淋巴结转移率较高,但 5 年无病生存期和 5 年总生存期与 IDC-NOS 相当。在临床实践中,鉴于乳腺 IMPC 较高的淋巴结转移率和局部复发率,临床医师更倾向于选择积极的治疗方法^[13]。

2 乳腺 IMPC 的病理学特征

由于 IMPC 表现出高度独特的结构,乳腺 IMPC 的肿瘤细胞是簇状细胞排列成没有纤维血管核心的假乳头状结构,周围是由纤细的纤维胶原间质排列的、空的、清晰的空间。这些细胞簇通常有一个锯齿状的外部边界。它们呈现出一种由内而外的排列方式,细胞的腔面位于星团的外表面。黏蛋白(MUC1)/上皮细胞膜抗原(EMA)和唾液酸化的 Lewis 抗原 sialyLewis^x(sLe^x)指示 IMPC 的极性反转,在 Song 等^[14]的研究中发现 IMPC 患者的淋巴结转移率高于 IDC-NOS,并且 IMPC 细胞倾向于在细胞膜(微乳头簇面向基质表面)中表达更多的 sLe^x 和 MUC1/EMA。在 IMPC 中,sLe^x 的细胞膜高表达,但 MUC1/EMA 阴性,表明预后不良。Luna-Moré 等^[15]使用电子显微镜发现,IMPC 肿瘤细胞的细胞膜上有微绒毛,排列在细胞簇的外表面。这种细胞在簇内的特殊排列方式,其顶端表面向外极化,支持了由内而外生长模式的微观观察。此外,IMPC 肿瘤细胞在细胞质中比 IDC-NOS 具有更丰富的细丝,表明其侵袭能力和移动性更强。研究还发现,在拥有丰富淋巴管的网状间质中,肿瘤细胞的微绒毛通过与内皮细胞接触,为肿瘤的生长提供营养,为肿瘤的侵犯和远处播散提供了途径。

3 乳腺 IMPC 的诊断

单纯的 IMPC 较罕见,占乳腺癌的 0.9%~2.0%。在临床实践中,认为超过 75% 的 IMPC 成分才被称为纯 IMPC。虽然对于微乳头成分诊断 IMPC 的百分比没有达成共识,但是在付丽等^[16]和 Guo 等^[17]进行的一系列研究中,IMPC 成分在浸润性乳腺癌中被鉴定为 4.8%~6.2%。在其研究中乳腺癌含 IMPC 成分<25.0% 的只占 IDC 病例总数的 18.0%,含 IMPC 成分为 25.0%~49.0% 的占 IDC 病例总数的 22.0%,含 IMPC 成分为 50.0%~75.0% 的占比为 24.0%,含 IMPC 为 75.0% 以上的占比为 37.0%。IMPC 成分超

过 75.0% 的组仅占 1.8%。微乳头成分的比例是否对淋巴结浸润或生存结局有显著意义仍然存在争议。Li 等^[18]提出,与肿瘤的侵袭行为相关的不是肿瘤的体积,也不是肿瘤中 IMPC 成分多少,而是是否有 IMPC 成分。尽管看起来 IMPC 成分占比越多的乳腺癌更容易出现转移,但 Chen 等^[12]观察到 IMPC 成分少于 25.0% 的肿瘤的淋巴管浸润(lymphatic vessel invasion, LVI)和淋巴结转移的发生率仍显著高于 IDC-NOS。Walsh 和 Bleiweiss^[19]发现,肿瘤体积<0.5 cm(pT1a 期)的 IMPC 与有该成分的较大肿瘤在淋巴扩散和淋巴结播散方面表现出相同的趋势。Ide 等^[20]在 486 例患者的队列研究中发现 8.4% 的浸润性乳腺癌中含有 IMPC 成分,并指出仅 IMPC 成分的存在是预测预后的一个重要因素,即使它只在肿瘤的一小部分中被检测到。Wang 等^[21]发现纯 IMPC 比混合 IMPC 更具有局部晚期疾病的侵袭性行为,且纯 IMPC 组的 luminal B 型的占比高于混合组。细胞膜上皮抗原的极性反转可能在肿瘤的淋巴扩散中起重要作用。这些研究结果显示,含有微乳头状癌成分的 IDC 可诊断 IMPC。Yang 等^[2]建议在诊断 IMPC 时应在病理报告中明确说明该成分的占比。

4 乳腺 IMPC 的生物学行为

对于大多数乳腺 IMPC,常常表达为雌激素受体和孕激素受体阳性。一项对 624 例 IMPC 患者的研究^[22]显示,肿瘤中缺乏雌激素受体表达的患者预后较差,这与非特殊类型乳腺癌一致。IMPC 中 HER2/neu 蛋白的阳性表达情况在不同文献中表达不一致。一些研究显示 HER2/neu 阳性比率为 10%~30%,而另一些研究的报道则为 50%~80%。根据目前文献中对 IMPC 中 ER、PR、HER2 和 Ki-67 的免疫组织化学分析结果来看,约 75.3% 乳腺 IMPC 免疫组化表型为 luminal B 型特征,且增殖指数较高。而作为特殊类型的乳腺癌,由于其发病率远低于非特殊类型的乳腺癌,目前关于乳腺 IMPC 的内在亚型及其预后相关性的信息有限^[23]。目前临床中仍使用非特殊类型乳腺癌的分子分型和肿瘤分期作为对乳腺 IMPC 生物学行为的参考判断标准。关于乳腺 IMPC 高侵袭生物学行为发生的原因,也仍在探索中。有研究发现,LVI 倾向可能与 IMPC 中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和 TNF 受体 II 的肿瘤表达、CD44 表达的缺失以及 CD24 或血管内皮生长因子的高表达或 E 钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)的过表达有关^[24]。E-cad 是钙依赖性细胞黏附分子,主要表达在上皮组织,癌症中 E-cad 表达的减少或缺失与肿瘤的侵

犯和播散呈正相关^[25]。研究^[26]报道,E-cad 存在于肿瘤细胞的细胞间接触表面,而不存在于 IMPC 细胞的外膜表面。这表明,肿瘤簇不与周围的间质结合,这可能是 IMPC 促进了 LVI 和淋巴结转移的原因。其他研究还发现 IMPC 中癌细胞中 E-cad 的表达很强^[24]。在组织和淋巴血管腔内很少发现单个肿瘤细胞。肿瘤细胞在簇内的强烈黏附表明,IMPC 从局部到远处的播散是以细胞簇的形式而不是单个细胞进行。此外,IMPC 通过增加血管密度来实现淋巴结转移,该过程是通过上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-C 和 VEGF 受体 3 的表达介导的。IMPC 淋巴管通透性显著增加,这是 IMPC 容易发生淋巴结转移的潜在机制之一。也有研究发现,IMPC 比 IDC-NOS 表达更多的 TNF- α 及其受体 TNFR-II 可能在诱导肿瘤微环境新生血管形成及淋巴结转移过程中发挥作用^[27]。

5 乳腺 IMPC 的预后及相关因素

乳腺 IMPC 最显著的特征是生物学行为的高侵袭性和临床预后的高病死率。在其他器官(如膀胱、肺、胃、结肠、空肠、胰腺、唾液腺、输尿管、胆道、甲状腺等)具有 IMPC 生长模式的肿瘤也存在这一趋势。了解其预后相关因素,并针对性进行临床干预对改善预后至关重要。分子生物学研究的发展和电子显微镜研究扩大了我们对于 IMPC 的认识。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)被认为是人体对抗肿瘤的一种防御机制^[28]。例如,TIL 在乳腺髓样癌的丰度较高,虽然乳腺髓样癌细胞发生间变,但其预后仍优于 IDC-NOS。然而,TIL 对 IMPC 预后的作用却是相反的。有研究表明 IMPC 中的 TILs 的丰度与淋巴结转移的增加显著相关^[22]。CD44⁺/CD24^{-(low)} 干细胞表型也在 IMPC 转移中发挥作用,具有 CD44⁺/CD24^{-(low)} 干细胞表型的乳腺癌细胞被认为具有乳腺癌干细胞潜能,具有较高的成瘤能力与增殖活性^[29]。Li 等^[30]证明了 IMPC 比 IDC-NOS 的 CD44⁺/CD24^{-(low)} 肿瘤细胞的比例高,并且这种表型的比例升高与 IMPC 的侵犯和转移导致的预后更差相关。Umeda 等^[31]报道 CD44v6(一种 CD44 变异同种型)的下调与 IMPC 的淋巴结转移特异性相关。此外,有研究表明 CD44 可在 IMPC 的淋巴结转移灶再表达,并推测其在转移位点的再表达与肿瘤细胞归巢有关^[25]。AT 丰富结合域 1A(AT rich interaction domain 1A, ARID1A)是一种新的肿瘤抑制基因,是多蛋白 SWI/SNF 染色质重塑复合物的一部分,对增殖、分化、DNA 修复和肿瘤抑制很重

要。ARID1A 低表达与非特殊型乳腺浸润性癌、三阴性和 luminal A 型乳腺癌预后不良相关。据报道,它还与晚期肿瘤阶段、较高的 Ki67 和 p53、高等级的肿瘤和淋巴结转移有关^[32]。Zhang 等^[32]发现 IMPC 患者 ARID1A 的缺失与 10 年无病生存期恶化率升高有显著相关性。还发现 luminal B 型患者的 OS-DFS 和 ARID1A 表达缺失有显著相关。Li 等^[30]对小的非编码 RNA 转录组的全面研究,确定了参与调控生物过程的一系列 microRNA(miRNA)水平的差异表达,包括在 IMPC 中转录组的 let-7b、miR-30c、miR-148a、miR-181a 和 miR-181b,并与 IDC-NOS 进行了比较。另一项研究显示,IMPC 中染色体 1q 的增加和 6q、17p、19p 和 22q 的减少比 IDC-NOS 更普遍。此外,前列腺干细胞抗原、LZTS1、plak 红蛋白、MUC1 和 MUC4 的差异表达也有报道与 IMPC 相关。上述分子特征与高频率的 LVI 和淋巴结转移、细胞形态的维持和 IMPC 的高转移倾向有关^[33]。

6 结语

综上所述,乳腺 IMPC 是一类特殊类型的乳腺癌,在总体乳腺癌中的发病率不高。由于其高度的侵袭性和较高的病死率,其发生机制及预后因素值得深入研究。极性倒转的细胞排列和集团样生长、浸润的组织特点也许是造成其高侵袭性生物学行为的关键所在。以乳腺 IMPC 为模型,深入研究其分子机制,寻找指导这一特殊类型乳腺癌的关键分子及表型,将对临床诊治及靶点研究提供重要依据。

参考文献

- [1] Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol no. 4). VI. Invasive papillary cancer[J]. Am J Clin Pathol, 1980,73(3):313 - 322.
- [2] Yang YL, Liu BB, Zhang X, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: an update[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016,140(8): 799 - 805.
- [3] Sakamoto K, Watanabe M, De La Cruz C, et al. Primary invasive micropapillary carcinoma of the colon[J]. Histopathology, 2005,47(5): 479 - 484.
- [4] Böcker W. WHO-klassifikation der tumoren der mamma und des weiblichen genital; pathologie und genetik [WHO classification of breast tumors and tumors of the female genital organs; pathology and genetics] [J]. Verh Dtsch Ges Pathol, 2002,86:116 - 119.
- [5] Chen L, Fan Y, Lang RG, et al. Breast carcinoma with micropapillary features: clinicopathologic study and long-term follow-up of 100 cases[J]. Int J Surg Pathol, 2008,16(2):155 - 163.
- [6] Guo X, Chen L, Lang R, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: association of pathologic features with lymph node metastasis [J]. Am J Clin Pathol, 2006,126(5):740 - 746.

- [7] Li W, Han Y, Wang C, et al. Precise pathologic diagnosis and individualized treatment improve the outcomes of invasive micropapillary carcinoma of the breast: a 12-year prospective clinical study[J]. *Mod Pathol*, 2018,31(6):956–964.
 - [8] Chen HL, Ding A. Comparison of invasive micropapillary and triple negative invasive ductal carcinoma of the breast[J]. *Breast*, 2015,24(6):723–731.
 - [9] 王立志,邢晓静. 三阴性乳腺癌的治疗研究进展[J]. *中国临床新医学*,2020,13(12):1283–1286.
 - [10] Yu JI, Choi DH, Park W, et al. Differences in prognostic factors and patterns of failure between invasive micropapillary carcinoma and invasive ductal carcinoma of the breast: matched case-control study[J]. *Breast*, 2010,19(3):231–237.
 - [11] Vingiani A, Maisonneuve P, Dell'orto P, et al. The clinical relevance of micropapillary carcinoma of the breast: a case-control study[J]. *Histopathology*, 2013,63(2):217–224.
 - [12] Chen AC, Paulino AC, Schwartz MR, et al. Population-based comparison of prognostic factors in invasive micropapillary and invasive ductal carcinoma of the breast[J]. *Br J Cancer*, 2014,111(3):619–622.
 - [13] 史 豪,王晓慧,顾俊炜,等. 乳腺癌新辅助化疗疗效的相关影响因素研究[J]. *中国临床新医学*,2019,12(12):1311–1315.
 - [14] Song Y, Sun H, Wu K, et al. sLe^x expression in invasive micropapillary breast carcinoma is associated with poor prognosis and can be combined with MUC1/EMA as a supplementary diagnostic indicator[J]. *Cancer Biol Med*, 2021,18(2):477–489.
 - [15] Luna-Moré 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.
 - [16] 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):25–29.
 - [17] Guo D, Guo J, Li X, et al. Enhanced motility and proliferation by miR-10b/FUT8/p-AKT axis in breast cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018,16(2):2097–2104.
 - [18] Li D, Zhong C, Cheng Y, et al. A competing nomogram to predict survival outcomes in invasive micropapillary breast cancer[J]. *J Cancer*, 2019,10(27):6801–6812.
 - [19] Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity[J]. *Hum Pathol*, 2001,32(6):583–589.
 - [20] Ide Y, Horii R, Osako T, et al. Clinicopathological significance of invasive micropapillary carcinoma component in invasive breast carcinoma[J]. *Pathol Int*, 2011,61(12):731–736.
 - [21] Wang R, Li N, Wang XJ, et al. Differences in the clinicopathological characteristics of pure and mixed invasive micropapillary breast carcinomas from eastern China[J]. *Ann Transl Med*, 2021,9(5):412.
 - [22] Guo X, Fan Y, Lang R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes differ in invasive micropapillary carcinoma and medullary carcinoma of breast[J]. *Mod Pathol*, 2008,21(9):1101–1107.
 - [23] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003,100(7):3983–3988.
 - [24] Gong Y, Sun X, Huo L, et al. Expression of cell adhesion molecules, CD44s and E-cadherin, and microvessel density in invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. *Histopathology*, 2005,46(1):24–30.
 - [25] Badyal RK, Bal A, Das A, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: immunophenotypic analysis and role of cell adhesion molecules(CD44 and E-cadherin) in nodal metastasis[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2016,24(3):151–158.
 - [26] 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.
 - [27] Cui LF, Guo XJ, Wei J, et al. Overexpression of TNF- α and TNF-RII in invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathological correlations[J]. *Histopathology*, 2008,53(4):381–388.
 - [28] Wei J, Cui L, Liu F, et al. E-selectin and Sialyl Lewis X expression is associated with lymph node metastasis of invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. *Int J Surg Pathol*, 2010,18(3):193–200.
 - [29] Li W, Liu F, Lei T, et al. The clinicopathological significance of CD44⁺/CD24⁻/low and CD24⁺ tumor cells in invasive micropapillary carcinoma of the breast[J]. *Pathol Res Pract*, 2010,206(12):828–834.
 - [30] Li S, Yang C, Zhai L, et al. Deep sequencing reveals small RNA characterization of invasive micropapillary carcinomas of the breast[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012,136(1):77–87.
 - [31] Umeda T, Ishida M, Murata S, et al. Immunohistochemical analyses of CD44 variant isoforms in invasive micropapillary carcinoma of the breast: comparison with a concurrent conventional invasive carcinoma of no special type component[J]. *Breast Cancer*, 2016,23(6):869–875.
 - [32] Zhang X, Zhang Y, Yang Y, et al. Frequent low expression of chromatin remodeling gene ARID1A in breast cancer and its clinical significance[J]. *Cancer Epidemiol*, 2012,36(3):288–293.
 - [33] Huang L, Ji H, Yin L, et al. High expression of plakoglobin promotes metastasis in invasive micropapillary carcinoma of the breast via tumor cluster formation[J]. *J Cancer*, 2019,10(12):2800–2810.
- [收稿日期 2021-07-24][本文编辑 韦 颖 吕文娟]

本文引用格式

李秋云,覃 琰,杨华伟. 乳腺浸润性微乳头状癌的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2021,14(9):946–949.