

# 乳腺实性乳头状癌患者 144 例临床分析

王婧楠<sup>1</sup> 刘艺璇<sup>2</sup> 李雪晴<sup>2</sup> 孔维懋<sup>2</sup> 王继纲<sup>2</sup>

(1 青岛大学基础医学院病理学系,山东 青岛 266071; 2 青岛大学附属医院病理科)

**[摘要]** **目的** 探讨乳腺实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)患者的临床特点、病理特征及预后。**方法** 回顾性分析 2017 年 8 月—2023 年 5 月我院收治的 144 例乳腺 SPC 患者的临床资料,尤其是对肿瘤病理切片 ER、PR、HER-2、Ki-67、p53、Syn、CK5/6、p63 等病理指标的免疫组化检测结果进行分析。**结果** 144 例患者中,女性患者 142 例,年龄(64.6±10.7)岁,肿瘤组织最大径中位数为 8.0(4.3,19.0)cm。原位型 SPC 62 例,伴浸润性癌 82 例,出现同侧腋窝淋巴结转移 3 例。144 例患者行免疫组化检测,其 ER 均为阳性表达,且 HER-2 为阴性表达,其中 130 例(92.2%)患者的 Ki-67 阳性率≤20%(呈 Luminal A 型免疫表型)。全部患者中 29 例进行保留乳房的乳腺癌切除术,94 例接受全乳房切除术,21 例进行乳腺癌改良根治术,98 例患者术后辅助内分泌治疗。患者随访期中位数为 31(16,58)个月,所有患者均未发生复发转移。**结论** 乳腺 SPC 是一类具有特殊组织学形态的低度恶性肿瘤,常表现为 Luminal A 型的免疫表型,治疗方法通常依据原位癌或相应浸润性癌进行手术及内分泌治疗,患者预后良好。

**[关键词]** 癌,乳头状;乳腺肿瘤;免疫组织化学;预后

**[中图分类号]** R737.9;R446.6-3 **[文献标志码]** A

## Clinicopathological features of patients with solid papillary carcinoma of the breast: An analysis of

144 cases WANG Jingnan, LIU Yixuan, LI Xueqing, KONG Weimao, WANG Jigang (Department of Pathology, School of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinicopathological features and prognosis of patients with solid papillary carcinoma (SPC) of the breast. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 144 patients with SPC of the breast who were admitted to our hospital from August 2017 to May 2023, especially the immunohistochemistry results of related pathological indicators in pathological sections, including estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), Ki-67, p53, Syn, cytokeratin 5/6 (CK5/6), and p63. **Results** Among the 144 patients, there were 142 female patients, with a mean age of (64.6±10.7) years and a median tumor largest diameter of 8.0 (4.3,19.0) cm. There were 62 patients with *in situ* SPC, 82 with invasive carcinoma, and 3 with ipsilateral axillary lymph node metastasis. Immunohistochemistry was performed for all 144 patients, with the positive expression of ER and the negative expression of HER-2 in all patients, among whom 130 patients (92.2%) had a Ki-67 positivity rate of ≤20% (presenting with the Luminal A immunophenotype). Of all patients, 29 underwent breast-sparing mastectomy for breast cancer, 94 underwent total mastectomy, 21 underwent modified radical mastectomy for breast cancer, and 98 underwent postoperative adjuvant endocrine therapy. The follow-up time was 31 (16,58) months for these patients, and no recurrence or metastasis was observed. **Conclusion** SPC of the breast is a type of low-grade malignant tumor with special morphological features, and it often presents with the Luminal A immunophenotype. Surgery and endocrine therapy are the main treatment methods based on carcinoma *in situ* or corresponding invasive carcinoma, and patients tend to have a good prognosis.

**[KEY WORDS]** Carcinoma, papillary; Breast neoplasms; Immunohistochemistry; Prognosis

乳腺实性乳头状癌(solid papillary carcinoma, SPC)是一种以乳腺导管中形成实性乳头状结节为特点的肿瘤,属于特殊类型乳头状肿瘤,好发于老年女性,发病率不足全部乳腺癌的 1%<sup>[1-2]</sup>。乳腺 SPC 通常起源于乳头内部组织,症状主要表现为乳头出血、溢液或肿块。治疗方面通常包括手术切除肿瘤、辅助放疗或化疗,患者的预后一般较好<sup>[3]</sup>。《WHO 乳腺肿瘤分类(2019 版)》<sup>[4]</sup>将乳腺 SPC 分为原位型

乳腺 SPC 和乳腺 SPC 伴浸润两种类型,两种类型都有特殊的组织学形态。原位型乳腺 SPC 的结节呈圆形,具有边界清楚的轮廓,在完整肌上皮存在的情况下,属于导管原位癌<sup>[3]</sup>;乳腺 SPC 伴浸润是指在结节以外存在局限性浸润性导管癌、浸润性小叶癌等其他类型的癌<sup>[5]</sup>。虽然乳腺 SPC 预后一般较好,但临床上相当一部分乳腺 SPC 病例未得到正确诊断,目前该病存在漏诊的问题。本研究回顾性分析了本院 144 例乳腺 SPC 患者的临床资料,旨在总结乳腺 SPC 的临床特点、病理特征及预后以提高临床上对该病的认识。现将结果报告如下。

**[收稿日期]** 2024-05-27; **[修订日期]** 2024-07-12

**[基金项目]** 山东省自然科学基金资助项目(ZR2021MH097)

**[通讯作者]** 王继纲, Email: wangjigang@qdu.edu.cn

## 1 材料与方 法

选择 2017 年 8 月—2023 年 5 月我院收治的乳腺 SPC 病例 144 例,所有病例均有手术切除标本病理切片,且术前均未接受辅助治疗。收集患者的临床资料,包括性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤大小、肿瘤病理切片结果、肿瘤组织学分类、肿瘤组织免疫组化结果[包括雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2(HER-2)、肿瘤增殖细胞核抗原(Ki-67)、肿瘤蛋白 53(p53)、神经内分泌标志物突触素(Syn)、细胞角蛋白 5/6(CK5/6)、肿瘤蛋白 63(p63)、细胞程序性死亡-配体 1(PD-L1)等指标]、伴随病变、手术方式、术后随访结果(我院病历系统查询或联系手术医师)等。将所有患者的病理切片再次经过两名高年资病理科医师复阅,乳腺 SPC 的诊断参照《2019 年 WHO 乳腺肿瘤分类》中的标准<sup>[4]</sup>,染色结果由两名医师共同报告。

## 2 结 果

### 2.1 临床特点分析

本研究共纳入 144 例乳腺 SPC 患者,其中男性 2 例,女性 142 例,年龄 29~87 岁,平均为(64.6±10.7)岁,60 岁以上的老年人占 72.9%(105/144),而 40 岁以下仅占 2.8%(4/144)。肿瘤位于左侧乳腺者 82 例(56.9%),右侧乳腺者 56 例(38.9%),双侧同时发生者仅 6 例(4.2%)。肿瘤最大径 0.5~20.0 cm,最大径中位数 8.0(4.3,19.0)cm。144 例中,仅有 3 例伴有同侧腋窝淋巴结转移,其中 1 例为乳腺 SPC 伴非特殊型浸润性癌。144 例患者当中,有 104 例进行了穿刺活检,其中 27 例(26.0%)为导管原位癌,32 例(30.8%)为浸润性癌,22 例诊断为导管内乳头状癌(21.2%),良性病变 8 例(8.0%),小叶原位癌 2 例(2.0%),包裹性乳头状癌 3 例

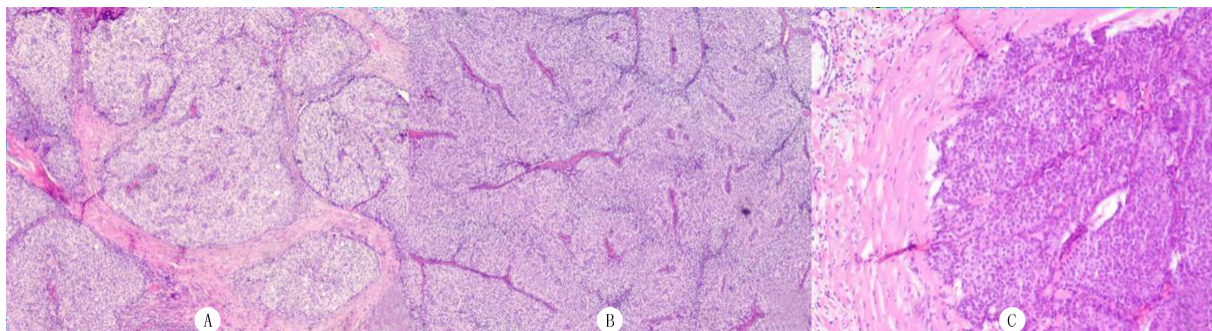
(3.0%),104 例患者中仅有 10 例(10.0%)诊断为乳腺 SPC,误诊率高达 90%。对比我院同期诊断的乳腺癌患者共 16 426 例(包括原位癌 1 460 例),乳腺 SPC 占有乳腺癌的 0.88%。

### 2.2 病理学特征分析

所有患者中,原位型乳腺 SPC 62 例,其中原位癌(肌上皮存在)51 例,膨胀浸润性 11 例;82 例乳腺 SPC 伴浸润,其中浸润性导管癌 67 例,黏液癌 15 例。原位型乳腺 SPC 患者病理切片结果显示,肿瘤组织呈膨胀性结节状生长,与周围组织界限清楚,多个结节可相互融合,结节内肿瘤细胞围绕纤维血管轴心生长。乳头相互融合,呈实性乳头状结构,肿瘤细胞大小形态一致,细胞核呈圆形或卵圆形,轻-中度异型,染色质细腻,细胞浆丰富淡染,核分裂象罕见(图 1A);结节周围的肌上皮标记物 p63、CK5/6 可以存在(原位癌)或不存在(膨胀浸润性),但内部纤维血管轴心的周围肌上皮完全缺失或仅有少量存在(图 1B)。与原位型乳腺 SPC 病灶膨胀性边界不同,乳腺 SPC 伴浸润病变浸润灶形态多不规则(图 1C),肿瘤间质淋巴细胞浸润比例 1%~30%。

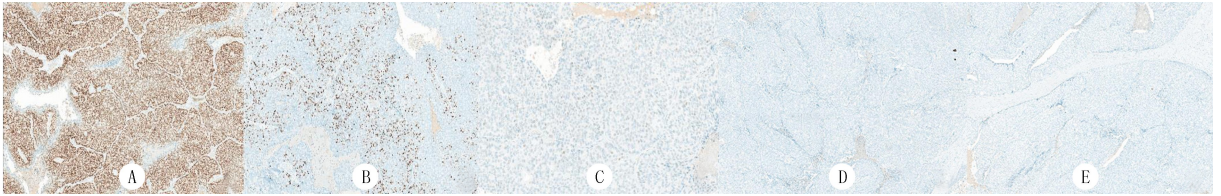
### 2.3 免疫组化特征分析

共有 144 例患者进行了 ER、PR、HER-2、Ki-67 的免疫组化染色,结果显示所有患者均为 PR 阳性、ER 弥漫阳性,阳性范围>50%(图 2A),所有患者 HER-2 均为阴性,Ki-67 增殖指数为 5%~50%,其中 130 例(92.2%)患者 Ki-67 增殖指数≤20%(图 2B)。共有 106 例患者进行了神经内分泌指标 Syn 的检测,其中有 83 例(78.3%)为不同程度的阳性表达,23 例(21.7%)为阴性;共有 81 例患者进行了 p53 检测,结果均为野生型表达方式(图 2C);分别有 103 例和 124 例患者检测了 p63 及 CK5/6,结果均为阴性(图 2D、E);43 例患者进行了 PD-L1 检测,所有病例的完全阳性评分均<1 分。



A:原位型乳腺 SPC 生长结构(40 倍),B:原位型乳腺 SPC 肿瘤内部呈实性结构(40 倍),C:乳腺 SPC 伴浸润病灶形态(100 倍)

图 1 乳腺 SPC 病理切片染色结果



A:ER 检测结果(40 倍),B:Ki-67 检测结果(40 倍),C:p53 检测结果(100 倍),D:p63 检测结果(40 倍),E:CK5/6 检测结果(40 倍)

图 2 乳腺 SPC 免疫组化染色结果

## 2.4 治疗及预后分析

144 例患者中,29 例进行保留乳房的乳腺癌切除术,94 例接受全乳房切除术,21 例进行乳腺癌改良根治术。原位型乳腺 SPC 均未见远处转移和腋窝淋巴结转移。仅有 3 例乳腺 SPC 伴浸润的患者出现同侧腋窝淋巴结的转移,乳腺 SPC 伴浸润的患者均行全乳房切除术及腋窝淋巴结清扫。98 例患者术后采用内分泌治疗,其中原位型乳腺 SPC 患者的治疗以雌激素受体拮抗剂及芳香化酶抑制剂类药物为主,乳腺 SPC 伴浸润患者的治疗以蒽环类和紫杉类药物为主。共有 108 例患者有随访记录,随访时间为 2~70 个月,中位数为 31(16,58)个月,随访期内所有病例均未出现复发、远处转移或新发淋巴结转移。

## 3 讨论

乳腺 SPC 是一种罕见的呈实体状生长的乳腺肿瘤<sup>[2]</sup>,好发于 60 岁以上的老年人,极少发生淋巴结转移。本研究中乳腺 SPC 占有类型乳腺癌的 0.88%,其形态学可表现为原位癌或膨胀浸润的生长方式,也可伴发其他类型的浸润性癌,具有低级别的细胞核,大部分患者表现为 Luminal A 型的免疫表型,p53 表现为野生型表达模式,Syn 多呈阳性表达,所有随访患者未出现复发转移。以上结果表明,乳腺 SPC 是具有特殊形态学特点的惰性乳腺癌。

组织学上,原位型乳腺 SPC 的诊断强调结节呈圆形、具有边界清楚的轮廓,不以结节的周边是否存在肌上皮为标准。在周围存在完整肌上皮的情况下,乳腺 SPC 应属于导管原位癌,而在结节周边没有肌上皮的情况下,有研究称之为“膨胀浸润性”SPC<sup>[6]</sup>。乳腺 SPC 伴浸润是指在肿瘤细胞实性膨胀性结节以外存在局限性浸润性导管癌、浸润性小叶癌等其他类型的癌,同上述“膨胀浸润性”SPC 实际上也并不相同<sup>[7]</sup>。仅依靠形态学来区分 SPC 属于“原位癌”还是“膨胀浸润性”较为困难,还需依靠免疫组化染色判断结节周边是否有肌上皮的缺失;实际上这两种类型均属于原位型乳腺 SPC,且均具

有较好的预后<sup>[8-9]</sup>,因此我们认为准确区分“原位癌”还是“膨胀浸润性”SPC 或许对治疗乳腺 SPC 的临床价值有限,但准确区分原位型乳腺 SPC 和乳腺 SPC 伴浸润却有重要意义。乳腺 SPC 常常与其他类型的浸润性癌同时发生,例如神经内分泌癌、黏液癌、导管癌、小叶癌等<sup>[8-11]</sup>。本研究中超过一半的病例为乳腺 SPC 伴浸润,约 1/3 的病例同时伴发其他类型的浸润性癌,其中浸润性导管癌和黏液癌是最常见的两种组织学类型,这说明这部分患者的肿瘤仍具有转移可能,特别是对于伴发其他类型浸润性癌的患者,应充分取材肿瘤组织,寻找低分化的细胞核区域以避免漏诊<sup>[12]</sup>。

乳腺 SPC 的病理特征同其他类型的原位癌及非特殊类型的浸润癌相似,与周围乳腺组织界限清楚<sup>[13]</sup>。其主要形态学特点有:低倍镜下肿瘤细胞呈实性膨胀性结节状的生长方式,与周围细胞界限较清楚;纤维血管轴心周围肿瘤细胞呈栅栏状排列;高倍镜下肿瘤细胞呈圆形、卵圆形或梭形,细胞异型性较小,细胞核居中或偏位,呈中高分化,核分裂象少见,细胞胞浆丰富,呈嗜酸性细颗粒状<sup>[1,14]</sup>;肿瘤细胞内外可见黏液分泌,细胞外可形成黏液湖,肿瘤细胞漂浮在黏液湖中,可观察到印戒样细胞。乳腺 SPC 组织的免疫表型多为 Luminal A 型,其特征主要表现为 ER、PR 均阳性,HER-2 阴性,Ki-67 增殖指数较低<sup>[15]</sup>。Syn、嗜铬素 A 可在 SPC 组织的细胞质中表达,但并非所有患者都表达神经内分泌标志物<sup>[16-17]</sup>。本研究中所有患者 ER 和 PR 均为阳性,HER-2 均为阴性,大部分患者(92.2%)Ki-67 增殖指数 $\leq 20\%$ ,属于 Luminal A 型,这提示肿瘤低度恶性,且对内分泌治疗可能有效<sup>[18]</sup>。

临床工作中,乳腺 SPC 需与乳腺的普通型导管上皮增生及不典型增生、低级别导管原位癌、导管内乳头状癌、包裹性乳头状癌及神经内分泌肿瘤相鉴别<sup>[19-21]</sup>。神经内分泌肿瘤的 ER、PR 亦呈阳性表达,HER-2 阴性表达,但其广泛地表达神经内分泌标志物,因此肿瘤结节周围肌上皮细胞标记物 p63 的阴性表达有助于鉴别神经内分泌肿瘤以及乳腺

SPC<sup>[9]</sup>。因此,对于乳腺 SPC 的诊断,形态学关注点应该是中高分化细胞核及膨胀性生长方式,如果发现低分化细胞核特点,即使组织结构特点具有乳腺 SPC 的实性乳头状生长方式,也应该诊断为高级别导管原位癌或其他高级别浸润癌。

乳腺 SPC 属于生物学行为惰性肿瘤,淋巴结转移率很低,预后良好,淋巴结转移往往仅出现在伴浸润性癌的患者中<sup>[22]</sup>。本研究中仅有 3 例患者出现同侧腋窝淋巴结的转移,符合上述特点。乳腺原位型 SPC 的手术治疗可选择保乳手术或是单纯性乳腺切除术,伴浸润性癌患者多选择全乳房切除术及腋窝淋巴结清扫术,术后进行辅助内分泌治疗。部分伴发浸润癌的患者按浸润癌类型分类进行治疗后,一般预后较好。

综上所述,乳腺 SPC 是一类具有特殊组织学形态的低度恶性肿瘤,常表现为 Luminal A 型的免疫表型,其治疗可按照原位型或者伴发的浸润性癌类型对应治疗,一般预后良好。充分认识乳腺 SPC 的临床及病理学特征,对该疾病的治疗有重要意义。

**作者声明:**王婧楠、王继刚、刘艺璇参与了研究设计;王婧楠、李雪晴、孔维懋参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

[1] GUO S P, WANG Y M, ROHR J, et al. Solid papillary carcinoma of the breast: A special entity needs to be distinguished from conventional invasive carcinoma avoiding over-treatment [J]. *Breast*, 2016,26:67-72.

[2] JADHAV T, PRASAD S S, GULERIA B, et al. Solid papillary carcinoma of the breast [J]. *Autops Case Rep*, 2022,12:e2021352.

[3] TARIQ M U, IDRESS R, QURESHI M B, et al. Solid papillary carcinoma of breast; a detailed clinicopathological study of 65 cases of an uncommon breast neoplasm with literature review [J]. *Breast J*, 2020,26(2):211-215.

[4] TAN P H, ELLIS I, ALLISON K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast [J]. *Histopathology*, 2020,77(2):181-185.

[5] KUDO N, TAKANO J, KUDOH S, et al. INSM1 immunostaining in solid papillary carcinoma of the breast [J]. *Pathol Int*, 2021,71(1):51-59.

[6] MORGAN S, DODINGTON D, WU J M, et al. Solid papillary carcinoma and encapsulated papillary carcinoma of the breast: Clinical-pathologic features and basement membrane studies of 50 cases [J]. *Pathobiology*, 2021,88(5):359-373.

[7] 丁华野. 乳腺组织病理学图谱 [M]. 北京:北京科学技术出版社, 2023:92-97.

[8] TAN B Y, THIKE A A, ELLIS I O, et al. Clinicopathologic characteristics of solid papillary carcinoma of the breast [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016,40(10):1334-1342.

[9] OTSUKI Y, SUWA, OHTSUKA S, et al. A large-scale clinicopathological and long-term follow-up study of solid papillary carcinoma of the breast [J]. *Virchows Arch*, 2023,482(4):687-695.

[10] SAREMIAN J, ROSA M. Solid papillary carcinoma of the breast: A pathologically and clinically distinct breast tumor [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012,136(10):1308-1311.

[11] NASSAR H, QURESHI H, ADSAY N V, et al. Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006,30(4):501-507.

[12] HASHMI A A, IFTIKHAR S N, HAIDER R, et al. Solid papillary carcinoma of breast: Clinicopathologic comparison with conventional ductal carcinoma of breast [J]. *Cureus*, 2020,12(10):e11172.

[13] GOGOI G, DOWERAH S, KASHYAP A S, et al. Papillary carcinoma of breast: An institutional overview of a rare histopathologic type [J]. *J Cancer Res Ther*, 2023,19(2):511-515.

[14] OTSUKI Y, YAMADA M, SHIMIZU S, et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: Clinicopathological study of 20 cases [J]. *Pathol Int*, 2007,57(7):421-429.

[15] MUNGAN S A, YILMAZ Z S, SAYGIN I, et al. PD-L1 expression in invasive solid papillary breast carcinomas [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2022,65(2):311-315.

[16] 张冲冲,刘健,陈鹏飞,等. 乳腺实性乳头状癌 78 例临床病理特征 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021,37(7):780-784.

[17] 张宴,吴颖,霍雷军,等. 乳腺实性乳头状癌中 Ki-67 的表达变化及其临床意义 [J]. *诊断病理学杂志*, 2021,28(3):214-217.

[18] ZHAO H, LOU S W. Clinicopathological characteristics and treatment of solid papillary carcinoma of the breast [J]. *Asian J Surg*, 2023,46(8):3389-3390.

[19] 邢永俊,毛银花,张晶,等. 乳腺实性乳头状癌的临床病理分析 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2019,13(5):435-438.

[20] HOSHINA H, KUBOUCHI K, TAKEI H. Solid papillary carcinoma with invasion in the male breast: A case report and literature review [J]. *Case Rep Oncol*, 2024,17(1):135-141.

[21] YAMADA M, OTSUKI Y, IKEYA T, et al. Cytological study of 44 cases with solid papillary carcinoma and a systemic review of solid papillary carcinoma and neuroendocrine tumor of the breast [J]. *Diagn Cytopathol*, 2023,51(6):341-348.

[22] 李俊杰,吴焕文,梁智勇. 乳腺实性乳头状癌的临床病理特征及研究现状 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018,34(5):535-537.