



· 论 著 ·

乳腺单纯型浸润性微乳头状癌的超声与病理学特征的相关性研究

古作娴, 翁贞华

深圳市龙华区人民医院超声科, 广东 深圳 518109

[摘要] 目的: 研究乳腺单纯型浸润性微乳头状癌 (pure invasive micropapillary carcinoma, PIMPC) 的超声特征及其与病理学特征的相关性。方法: 选取2010年1月—2016年5月于深圳市龙华区人民医院行手术治疗且术后病理学检查证实为PIMPC的47例患者为研究对象, 同期选取乳腺单纯型浸润性导管癌 (invasive ductal carcinoma, IDC) 患者40例为对照组, 观察并比较PIMPC与IDC的超声表现, 评价超声在PIMPC腋窝淋巴结转移中的应用价值。结果: 两组之间患者年龄、病灶大小、病灶位置及病灶分布等差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而病灶直径、边缘毛刺、边缘蟹足状改变、内部回声、后方回声、纵横比、Alder血流分级及超声弹性成像评分差异有统计学意义 ($P<0.05$)。以术后病理学检查结果为金标准, 超声诊断PIMPC腋窝淋巴结转移的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为52.94%、76.92%、85.71%和38.46%。结论: PIMPC超声表现主要为形态不规则、边界不清、边缘毛刺及低血流信号, 与乳腺肿瘤组织病理学特征密切相关。此外, 超声对提示PIMPC腋窝淋巴结转移具有一定价值。

[关键词] 乳腺癌; 浸润性微乳头状癌; 超声; 病理学; 淋巴转移; 多普勒; 症状

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2019.03.006

中图分类号: R737.9; R445.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2019)03-0156-05

Correlation between ultrasonic and pathological features of pure invasive micropapillary carcinoma GU Zuoxian, WENG Zhenhua (Department of Ultrasound, People's Hospital of Longhua District, Shenzhen 518109, Guangdong Province, China)

Correspondence to: GU Zuoxian E-mail: huangwei254@sina.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between ultrasonic and pathological features of pure invasive micropapillary carcinoma (PIMPC). **Methods:** Forty-seven PIMPC patients confirmed by pathological examination were selected as subjects in People's Hospital of Longhua District, Shenzhen from Jan. 2010 to May 2016. And 40 cases of invasive ductal carcinoma (IDC) were selected as controls during the same period. The ultrasonic manifestations were analyzed to evaluate the value of ultrasonic manifestations in the diagnosis of PIMPC axillary lymph node metastases. **Results:** There was no difference in age, lesion size, lesion location, lesion distribution ($P>0.05$) between the two groups, but the lesion diameter, spiculated or crab-like margins, internal echo, posterior echo, aspect ratio, Alder's blood flow grading and ultrasound elastography score were significantly different ($P<0.05$). The postoperative pathological results were set as gold standard, and the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of ultrasonography for the diagnosis of PIMPC axillary lymph node metastases were 52.94%, 76.92%, 85.71% and 38.46%, respectively. **Conclusion:** The main ultrasonic manifestations of PIMPC are irregular shape, unclear boundary, spiculated margin and low blood flow signal, which are closely related to the pathological characteristics of the tumor. In addition, ultrasonography is valuable in identifying axillary lymph node metastases in PIMPC patients.

[Key words] Breast cancer; Invasive micropapillary carcinoma; Ultrasonography; Pathology; Lymph node metastases; Doppler; Symptom

乳腺单纯型浸润性微乳头状癌 (pure invasive micropapillary carcinoma, PIMPC) 首先被Siriaunkgul和Tavassoli发现并定义, 是浸润性乳腺癌的一种罕见特殊类型, 占有乳腺癌的2%~8%^[1-2]。PIMPC在生物学行为上具有侵袭性高、预后差等特点^[3]。既往有研究指出PIMPC是乳腺单纯型浸润性导管癌 (invasive ductal carcinoma, IDC) 的一种特殊亚型, 但由于PIMPC具有特殊的病理学特征, 且腋窝淋巴结转移率和侵袭性高于IDC, 2003年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 乳腺肿瘤组织学分类指南中将PIMPC单独定义为少见的浸润性乳腺癌的一种类型^[4-5]。早期发现及诊断PIMPC对患者的治疗和预后具有重要意义, 因此本研究分析了PIMPC的超声及病理学特征, 并探讨了两者之间的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2010年1月—2016年5月于深圳市龙华区人民医院行手术治疗且术后病理学检查证实为PIMPC的乳腺癌患者为研究对象, 共计纳入47例, 均为女性, 年龄38~75岁, 平均年龄 (60.94 ± 10.93) 岁。同期选取IDC患者40例为对照组, 年龄34~69岁, 平均年龄 (58.46 ± 9.76) 岁。

1.2 病理学诊断标准

PIMPC诊断标准: ① 瘤细胞排列呈微乳头状或桑葚状, 弥漫或结节状浸润性生长, 细胞簇呈实性或管状结构漂浮于海绵状腔隙内; ② 细胞簇缺乏纤维血管轴心, 簇周有透明带包绕, 并由纤细的纤维组织分隔而缺乏促纤维增生现象; ③ 瘤细胞呈柱状或立方形, 胞质多少不等, 淡染至强嗜伊红, 染色较深, 细胞核有不同程度的异型性; ④ 高度的淋巴侵袭性表现为淋巴管和区域淋巴结转移。IDC诊断标准: ① 细胞异型, 细胞核增大, 浓染, 染色质分布不均, 核浆比增大; ② 细胞排列极象紊乱, 瘤细胞在导管内形成多种排列方式; ③ 瘤细胞浸润周围间质, 瘤细胞周围纤维间质增生, 瘤细胞接触处出现增生的纤维间质断裂。

1.3 超声检查

使用ALOKA α 10型、GE Logiq E9型彩色超声诊断仪, 探头频率分别为1~15 MHz和6~15 MHz。患者取平卧位, 上臂外展, 按常规检查方法对患者双侧乳腺和腋窝进行横切、纵切和旋切全面检查, 观察乳腺病灶直径、形态、边界、边缘形状、内部回声、周围回声及Adler血流分级; 切换至超声弹性成像模式, 嘱患者保持呼吸平稳, 调整取样框大于病灶范围, 显示病灶最大切面, 实时观察二维超声图及弹性成像图; 观察双侧腋窝淋巴结大小、数目、形态结构及血流情况等。

1.4 评价指标

Adler血流分级: 0级, 肿块内未发现血流信号; I级, 少量血流, 可见1~2个点状或细棒状肿瘤血管; II级, 较丰富血流, 可见3~4个点状血管或1个较长的血管穿入病灶, 其长度可接近或超过肿块半径; III级, 丰富血流, 可见≥5个点状血管或2个较长血管^[6]。

Itoh评分: 弹性图以彩色编码不同组织的硬度。其中, 绿色为取样框内组织平均硬度, 红色为更软, 蓝色为更硬。采用5级评分, 病灶区呈粉色为1分, 呈紫色或混杂少量绿色为2分, 呈绿色或混杂少量黄色为3分, 呈黄色或混杂少量红色为4分, 呈红色或混杂少量黄色为5分。3分以下判定为良性病变, 4~5分为恶性病变^[7]。

腋窝淋巴结转移: 正常腋窝淋巴结在超声图像上定义为椭圆形, 内部可见高回声淋巴结结构。利用超声观察双侧腋窝淋巴结大小、数目、形态结构及血流情况等, 发现淋巴结结构异常、形态异常及血流信号改变等提示肿瘤淋巴结转移可能。

1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计学分析。计量数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以术后病理学检查结果为金标准, 统计超声诊断PIMPC淋巴结转移的真阳性、假阳性、真阴性及假阴性例数, 计算超声诊断PIMPC淋巴结转移的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。

2 结 果

2.1 患者一般资料及病灶分布特征

患者一般资料及病灶分布特征具体见表1,

两组之间患者年龄、病灶大小、病灶位置及病灶分布等差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 病灶超声特征

两组患者一般资料及病灶超声特征比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 表2)

表 1 两组一般资料和病灶分布特征比较

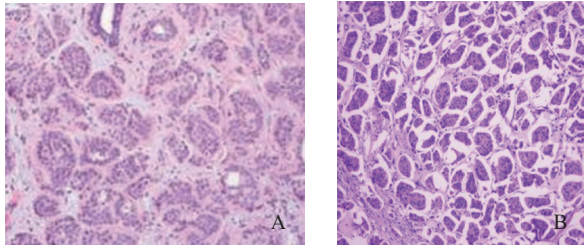
指标	PIMPC (n=47)	IDC (n=40)	χ^2/t 值	P值
年龄/年	60.94 ± 10.93	58.46 ± 9.76	1.107	0.271
直径/mm	28.32 ± 13.87	27.74 ± 12.62	0.203	0.840
病灶位置			0.003	0.954
左乳	15 (31.91%)	13 (32.50%)		
右乳	32 (68.09%)	27 (67.50%)		
病灶分布			0.112	0.999
外上象限	29 (61.70%)	25 (62.50%)		
内上象限	8 (17.02%)	7 (17.50%)		
内下象限	3 (6.38%)	2 (5.00%)		
外下象限	5 (10.64%)	4 (10.00%)		
乳晕区	2 (4.26%)	2 (5.00%)		

表 2 两组病灶超声特征比较

指标	PIMPC (n=47)	IDC (n=40)	χ^2 值	P值
直径大小			15.229	0.000
≥2 cm	43 (91.49%)	22 (55.00%)		
<2 cm	4 (8.51%)	18 (45.00%)		
形状			1.746	0.186
不规则	47 (100.00%)	37 (92.50%)		
规则	0 (0.00%)	3 (7.50%)		
肿块边缘			2.002	0.157
光整	8 (17.02%)	2 (5.00%)		
不光整	39 (82.98%)	38 (95.00%)		
边缘毛刺			5.888	0.015
有	38 (80.85%)	39 (97.50%)		
无	9 (19.15%)	1 (2.50%)		
边缘蟹足状改变			25.355	0.000
有	6 (12.77%)	26 (65.00%)		
无	41 (87.23%)	14 (35.00%)		
肿块回声			54.791	0.000
低回声	10 (21.28%)	40 (100.00%)		
混杂回声	37 (78.72%)	0 (0.00%)		
后方回声			6.675	0.010
正常	35 (74.47%)	19 (47.50%)		
衰减	12 (25.53%)	21 (52.50%)		
纵横比			15.317	0.000
≥0.7	9 (19.15%)	24 (60.00%)		
<0.7	38 (80.85%)	16 (40.00%)		
Alder血流分级			20.626	0.000
0~I级	31 (65.96%)	7 (17.5%)		
II~III级	16 (34.04%)	33 (82.50%)		
超声弹性成像评分			16.223	0.000
≥4分	29 (61.70%)	39 (97.50%)		
≤3分	18 (28.30%)	1 (2.50%)		

2.3 PIMPC病理学检查结果

术后肿瘤组织病理学检查结果显示，PIMPC肿瘤细胞呈微乳头状排列，集块型分布。超声提示PIMPC血流信号以0~I级为主，病理学检查结果提示肿瘤组织中存在少量新生血管（图1）。



(H-E染色, ×100)

图1 PIMPC组织病理学特征

A: 病理学检查显示PIMPC肿瘤组织呈乳头状排列，集块型分布；
B: 癌组织边缘无纤维组织簇包绕

2.4 超声诊断腋窝淋巴结转移的准确性

超声诊断结果提示47例PIMPC中有21例存在腋下淋巴结转移，腋下淋巴结转移发生率为44.68%；术后病理学检查结果证实47例PIMPC中有34例存在腋下淋巴结转移，腋下淋巴结转移发生率为72.34%。超声诊断腋下淋巴结转移的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为52.94%、76.92%、85.71%和38.46%（表3）。

表3 PIMPC腋窝淋巴结转移超声与病理检查结果比较

超声检查	病理检查		合计
	阳性	阴性	
阳性	18	3	21
阴性	16	10	26
合计	34	13	47

3 讨 论

目前，乳腺癌是中国女性癌症死亡的主要原因之一^[8]。乳腺浸润性微乳头状癌（invasive micropapillary carcinoma, IMPC）是乳腺癌的一种罕见的独特病理学亚型，癌细胞多表现为中低度分化，肿瘤细胞呈乳头状生长，缺乏纤维血管轴心，且癌细胞极性颠倒，细胞排列方式呈顶端向外。IMPC可能是单独发生的，也可能与其他组织学类型的乳腺癌合并发生。任一组织学

类型的乳腺癌只要病灶中含有微乳头状结构即诊断为IMPC，IMPC中仅含有乳头状结构者即为PIMPC。

研究表明，在诊断为PIMPC的乳腺癌患者中，10%~90%除微乳头成分外合并其他组织类型成分^[9]。与IDC相比，PIMPC具有明显的组织学特征和分子遗传学特征，且具有淋巴侵袭率高、淋巴结转移率高的特点，是一种预后较差的乳腺癌病理学类型，其恶性程度显著高于不伴有微乳头成分的乳腺癌患者^[10]。此外，PIMPC复发率高，5年复发率高达62.6%，显著高于其他类型乳腺癌^[11]。鉴于PIMPC特殊的临床病理学意义，其影像学特征受到越来越多的关注。超声检查由于安全、无创、可重复及操作简便等优势，成为目前诊断肿瘤的重要检查手段，在PIMPC临床诊断中发挥了重要作用^[12]。

本研究表明，PIMPC在超声图像上大多表现为形态不规则、病灶边缘不清及边缘毛刺征等恶性征象，与张美恋等^[13]的研究结果相近。与IDC比较，PIMPC病灶直径多在2 cm以上，病灶边缘较少出现蟹足状改变，这主要与PIMPC病灶以集块型细胞簇为主和向病灶周围浸润速度相对匀速有关，而IDC中由于癌细胞向周围组织扩散，易形成炎性反应细胞浸润带和结缔组织增生带，常见蟹足状改变。本研究中，37个PIMPC病灶表现为混杂回声，仅12个（25.53%）病灶出现回声衰减，与苏晓慧等^[14]的研究结果一致。PIMPC病灶内多缺乏胶原纤维组织，且细胞以集块型为主，而IDC病理学检查时可见大量胶原纤维组织，因此IDC后方衰减比例较高。但Günhan-Bilgen等^[15]研究16例乳腺IMPC，发现60%的病灶后方回声存在衰减，40%后方回声正常，与本研究存在差异，可能与样本量不同有关。PIMPC病灶纵横比 ≥ 0.7 的比例显著降低，其主要通过脉管浸润、转移，侵袭方向沿着脉管走行，多呈横向生长。PIMPC血流信号以0~I级为主，而IDC以II~III级为主，与IDC病灶可分泌肿瘤血管生成因子及PIMPC病灶缺乏纤维血管轴心相关。尽管大部分PIMPC和IDC病灶的超声弹性成像评分 ≥ 4 分，但两者间存在差异，因此临床上二维超

声特征相似、弹性成像评分 ≤ 3 分时, 可考虑为PIMPC。

PIMPC中, 即使肿瘤体积较小或肿瘤中微乳头状癌成分很少, 相比其他乳腺癌类型仍具有较高的淋巴结转移概率, 这与其病理学特征密切相关, 且淋巴结转移率是判断其预后的主要指标^[16]。PIMPC在光镜下表现为肿瘤细胞呈微乳头状排列, 弥漫浸润性生长, 肿瘤组织与周围间质之间有明显的空隙, 且缺乏纤维血管轴心。PIMPC的病理学特征导致其有较高的淋巴结转移率和较差的临床预后^[2]。本研究中, 超声结果提示PIMPC腋窝淋巴结转移的发生率为44.68%, 术后病理学检查结果提示腋窝淋巴结转移发生率为72.34%, 与Walsh等^[17]报道的72.30%接近。PIMPC易出现淋巴结转移与以下因素有关: ① PIMPC癌细胞表面存在微绒毛结构, 微绒毛朝向病灶间质侧, 且癌细胞内部存在丰富的细丝结构, 提示PIMPC癌细胞具有较强的浸润能力; ② PIMPC癌细胞表面微绒毛与病灶间质结合能力弱, 癌细胞易脱落; ③ PIMPC病灶中存在大量脉管结构, 使癌细胞易通过脉管转移。本研究表明, 超声诊断PIMPC淋巴结转移具有较高的特异度与阳性预测值, 但灵敏度较低, 与PIMPC主要通过脉管浸润、转移相关。PIMPC早期通过淋巴管转移, 而淋巴结未受侵犯, 因此超声诊断其淋巴结转移的灵敏度较低。

综上所述, PIMPC的超声表现以形态不规则、边界不清、边缘毛刺及低血流信号为主, 与乳腺肿瘤组织病理学特征密切相关。超声对提示PIMPC腋窝淋巴结转移具有一定的临床价值。

[参 考 文 献]

- [1] SIRIAUNKGUL S, TAVASSOLI F A. Invasive micropapillary carcinoma of the breast [J]. *Mod Pathol*, 1993, 6(6): 660-662.
- [2] TRÉPANT A L, HOORENS A, NOËL J C. Pure invasive micropapillary carcinoma of the male breast: report of a rare case with C-MYC amplification. [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(12): 1164-1166.
- [3] 王仲照, 黄文亭, 王年昌, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌临床病理特征及预后分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(9): 615-620.
- [4] TANG S L, YANG J Q, DU Z G, et al. Clinicopathologic study of invasive micropapillary carcinoma of the breast [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42455-42465.
- [5] TAVASSOLI F A, DEVILEE P. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2003: 398-399.
- [6] ADLER D D, CARSON P L, RUBIN J M, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16(6): 553-559.
- [7] ITOH A, UENO E, TOHNO E, et al. breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis [J]. *Radiology*, 2006, 239(2): 341-350.
- [8] CHEN W, ZHENG R, BAUDE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [9] SHI W B, YANG L J, HU X, et al. Clinicopathological features and prognosis of invasive micropapillary carcinoma compared to invasive ductal carcinoma: a population-based study from China [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e101390.
- [10] LIU Y, HUANG X, BI R, et al. Similar prognoses for invasive micropapillary breast carcinoma and pure invasive ductal carcinoma: a retrospectively matched cohort study in China [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106564.
- [11] 权毅. 乳腺浸润性微乳头状癌临床病理特性分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(18): 2857-2859.
- [12] 康宇娟, 刘思, 宋健, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌的研究现状与进展 [J]. *临床外科杂志*, 2016, 24(2): 148-150.
- [13] 张美恋, 林礼务, 薛恩生, 等. 乳腺单纯性浸润性微乳头状癌超声表现及其与病理的关系 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2016, 13(12): 936-941.
- [14] 苏晓慧, 林青, 崔春晓, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌的影像学表现与免疫组织化学的相关性研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(2): 258-262.
- [15] GÜNHAN-BILGEN I, ZEKIOGLU O, USTÜN E E, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinical, mammographic, and sonographic findings with histopathologic correlation [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 179(4): 927-931.
- [16] 刘月平, 丁妍, 岳萌, 等. 乳腺浸润性微乳头状癌临床病理特征及其预后分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(22): 1085-1089.
- [17] WALSH M M, BLEIWEISS I J. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity [J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(6): 583-589.

(收稿日期: 2018-12-02 修回日期: 2019-03-15)