

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.036>

· 临床病例讨论 ·

乳腺分泌基质的化生性癌的临床病理分析及文献复习

赵丽娜, 何惠华, 黄亚冰, 袁静萍

(武汉大学人民医院病理科, 武汉 430060)

[摘要] 1例乳腺分泌基质的化生性癌(matrix-producing metaplastic carcinoma, MPMC)的患者, 女, 48岁, 自觉左乳肿块4个月余, 镜下见浸润癌直接转化为黏液软骨样基质, 中间没有梭形细胞过渡区域。免疫表型: 肿瘤细胞PCK, CK(34 β E12), CK5/6, CK14, S-100, vimentin, EGFR, GATA-3, E-cadherin均阳性, calponin灶状阳性, ER, PR, HER2, P63均阴性, Ki-67增殖指数约50%。特殊染色AB-PAS示: 软骨黏液样基质。乳腺化生性癌(metaplastic breast carcinoma, MBC)是一种少见的乳腺浸润性癌, MPMC是一种极其罕见的MBC亚型, 具有独特的病理特征, 依据临床和病理组织学特点, 结合免疫组织化学染色可以明确诊断。

[关键词] 乳腺化生性癌; 分泌基质的化生性癌; 临床病理学

Clinicopathologic analysis and literature review of matrix-producing metaplastic carcinoma of breast

ZHAO Li'na, HE Huihua, HUANG Yabing, YUAN Jingping

(Department of Pathology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract A 48-year old female patient with matrix-producing metaplastic carcinoma of the breast (MPMC) felt a solid mass in the left side of the breast for more than four months unconsciously. Microscopically, the tumor demonstrated ductal carcinoma component with direct transition to areas with cartilaginous differentiation without an intervening spindle cell element. The immunohistochemistry of tumor cells showed positive of PCK, CK (34 β E12), CK5/6, CK14, S-100, vimentin, EGFR, GATA-3, E-cadherin, and calponin (focal positive), while negative for ER, PR, HER2. The Ki-67 index was about 50%. Special histochemical staining for AB-PAS highlighted the abundant cartilaginous matrix. MPMC is an extremely rare variant of metaplastic breast carcinoma, with distinctive histopathology features, the diagnosis can be made based on clinical and histopathological features combined with immunohistochemical results.

Keywords metaplastic breast carcinoma; matrix-producing metaplastic carcinoma; clinicopathology

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-16

通信作者 (Corresponding author): 袁静萍, Email: yuanjingping2003@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 武汉市科技计划项目 (2017060201010172); 武汉大学人民医院引导基金 (RMYD2018M27)。This work was supported by the Science and Technology Planning Project of Wuhan (2017060201010172) and Guidance Foundation of Renmin Hospital of Wuhan University (RMYD2018M27), China.

乳腺化生性癌(metaplastic breast carcinoma, MBC)是一种罕见的乳腺癌,在乳腺浸润癌中占比不到1%,预后差,复发风险高^[1];分泌基质的化生性癌(matrix-producing metaplastic carcinoma, MPMC)是一种极其罕见的MBC,在乳腺浸润癌中比例小于0.1%,预后稍好^[2]。MPMC的特征性病理特点是由浸润性癌直接产生软骨黏液样基质或骨样基质,无梭形细胞成分穿插其中。本文报道1例分泌基质的化生性癌,并结合文献讨论其临床特点、组织病理特征、鉴别诊断、治疗及预后,旨在提高对该病的认识。

1 临床资料

患者,女,48岁,就诊前4个月无意察觉左乳肿块,月经期间偶有胀痛,无其他不适。体格检查:左侧乳房可触及包块,无压痛,活动性差,为求进一步治疗,于武汉大学人民医院就诊。门诊彩超示:符合双侧乳腺增生声像图改变,左侧乳腺低回声包块(BI-RADS 4a),双侧腋下淋巴结回声。双侧乳腺钼靶示:双侧乳腺呈混合型,腺体呈片状、结节状及少许条索状影,左乳外上象限见约4.2 cm×3.5 cm的肿块影(BI-RADS 4c),边界不清,其内未见钙化,双乳对称,乳头无凹陷,皮肤及乳晕无增厚,左腋窝见增大淋巴结影(图1)。门诊以“乳腺肿块”收治入院,既往无特殊。

手术切除标本经4%中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm厚切片,HE染色,光镜观察。免疫组织化学采用EnVision法进行染色,所用抗体包括p63, PCK, CK(34βE12), CK5/6, S-100, ER, PR, HER2, Calponin, EGFR, vimentin, E-cadherin, P63, CK14, GATA-3, Ki-67,均购于丹麦DAKO公司,操作步骤和抗原修复按说明进行。以磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照,已知阳性切片作为阳性对照。特殊染色采用AB-PAS染色法,试剂购自丹麦DAKO公司。

肉眼观:手术切除乳腺组织一块,大小6.0 cm×3.0 cm×2.5 cm,切开切面见4.0 cm×3.0 cm×2.5 cm灰白肿物,无包膜,边界尚清,切面

灰白质硬,富于光泽,局部伴出血、坏死,未见明显钙化区域。镜下观:低倍镜下,肿瘤呈多结节状生长,向周围组织膨胀性浸润,与周围组织界限尚清(图2)。镜下可见2种不同类型肿瘤区域:高级别浸润性癌(非特指)区域及富含软骨黏液样基质区域,且癌组织直接过渡到软骨黏液样基质,无介于其间的梭形细胞肉瘤,癌性区域由较大的肿瘤细胞排列呈实体状、巢状,细胞质深嗜酸性。高倍镜下,细胞边界清晰,表现高级别核特征,病理性核分裂易见(WHO 3级)(图3),肿瘤中心可见大片凝固性坏死;软骨黏液样区域多灶,与浸润性癌(非特指)穿插直接移行,癌细胞单个、成簇状或梁状分布在黏液软骨样基质内,细胞由中等大小细胞组成,核卵圆形,细胞质嗜酸性,核仁偶见,中等程度细胞异型性(图4)。结节周围细胞密度高,中心富于软骨黏液样基质细胞,密度稀疏。

免疫表型示:肿瘤细胞呈PCK, CK(34βE12), EGFR, S-100(图5), CK5/6(图6), E-cadherin, vimentin, CK14, GATA-3阳性, calponin灶状阳性, ER, PR, HER2, P63阴性, Ki-67指数约50%。AB-PAS染色示细胞外丰富的软骨黏液样基质阳性(图7)。病理诊断:(右侧)乳腺分泌基质的化生性癌。

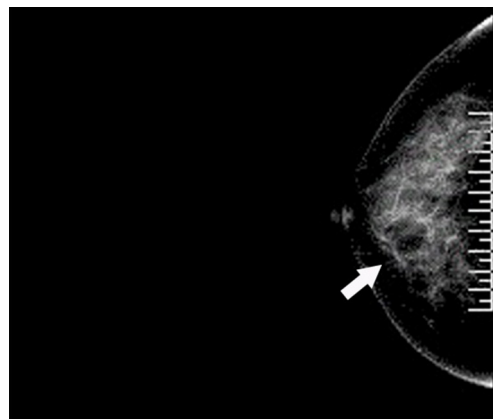


图1 钼靶X线示左乳肿块影(箭头)

Figure 1 Molybdenum target X-ray shows left breast mass (arrow)

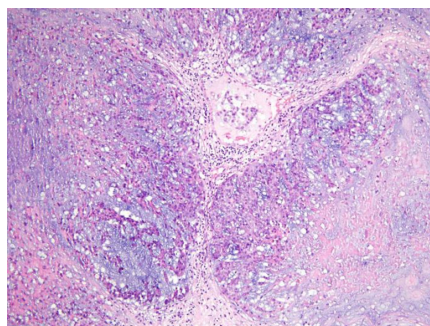


图2 肿瘤呈多结节状生长, 浸润癌与黏液软骨样基质直接移行, 无介于其间的梭形细胞或破骨细胞, 局部见明显坏死区域(HE, $\times 100$)

Figure 2 Tumors show multinodular growth with direct migration of infiltrating carcinomas and mucochondral matrix, but without spindle cells or osteoclasts, and obvious necrotic areas are seen locally (HE, $\times 100$)

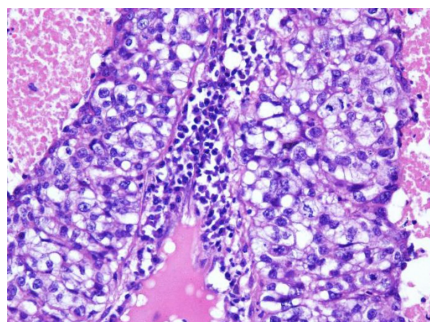


图3 癌性区域肿瘤细胞表现高级别核特征, 细胞质丰富嗜酸, 核异型性明显, 病理性核分裂象易见(HE, $\times 400$)

Figure 3 Tumor cells in the carcinomatous region exhibit high-level nuclear features, rich eosinophilic cytoplasm, obvious nuclear atypia, and pathological mitotic figures are easy to see (HE, $\times 400$)

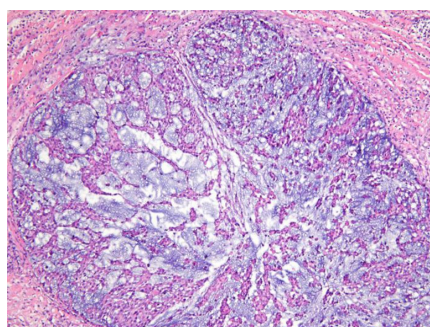


图4 软骨黏液样区域呈多灶, 结节周围肿瘤细胞密度丰富, 结节中部肿瘤细胞稀疏, 呈梁管状、条索状或小簇状漂浮在软骨黏液样基质中, 肿瘤细胞嗜酸, 核仁可见(HE, $\times 200$)

Figure 4 Chondromyxoid areas are multifocal, with abundant density of tumor cells around the nodules and sparse tumor cells in the middle of the nodules; they float in the cartilaginous matrix in the shape of beams, tubules, strips or clusters; tumor cells are eosinophilic and nucleolus are visible (HE, $\times 200$)

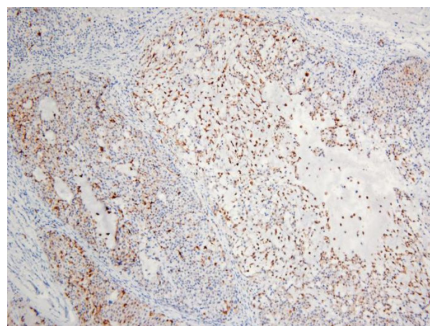


图5 肿瘤细胞弥漫表达S-100(EnVision, $\times 200$)

Figure 5 Diffuse expression of S-100 in tumor cells (EnVision, $\times 200$)

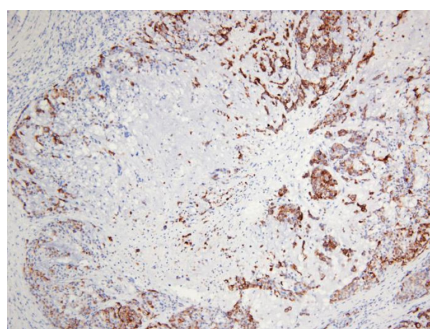


图6 肿瘤细胞弥漫表达CK5/6(EnVision, $\times 200$)

Figure 6 Diffuse expression of CK5/6 in tumor cells (EnVision, $\times 200$)

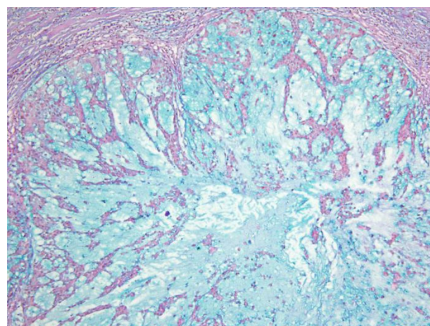


图7 特殊染色AB-PAS示软骨黏液样基质(EnVision, $\times 200$)

Figure 7 Special histochemical staining of AB-PAS shows the abundant cartilaginous matrix (EnVision, $\times 200$)

2 讨论

MPMC是化生性癌的一个少见亚型, 最早由Wargotz等^[3]于1989年提出并命名, 是指具有异源性间叶成分的癌, 其形态特征是由明显的癌直接过渡为黏液软骨样和/或骨样基质, 而无介于其间的梭形细胞区或破骨细胞。2012年WHO乳腺肿瘤分类将化生性癌分为低级别腺鳞癌、纤维瘤

病样化生性癌、鳞状细胞癌、梭形细胞癌、伴间叶分化的化生性癌、混合性化生性癌和肌上皮癌等亚型,MPMC归入伴间叶分化的化生性癌中。MPMC发病率低,在浸润性乳腺癌中占比小于0.1%^[1]。

MPMC多见于老年女性,日本2016年乳腺癌调查报告^[4]中报道了49例MPMC,平均发病年龄为59.8岁。Rakha等^[5]收集并总结了1987—2011年间诺丁汉大学120例化生性癌及其他8个合作单位1991—2011年235例化生性癌,其中101例MPMC,平均发病年龄为58岁,肿瘤大小0.6~9(平均数3) cm。临床表现与其他三阴乳腺癌类似,为单侧快速增大、无痛、边界尚清的可触及肿块,预后稍好。Wargotz等^[3]曾报道过肿瘤大体呈多发结节状的病例。临床触诊及乳腺钼靶X射线表现与浸润性癌(invasive carcinoma of no special type, NST)类似,活动性差,质硬,结节状。一般情况下,由于肿瘤内部形态异质性,穿刺细胞学及活检组织很难诊断,肿块组织学检查可以明确诊断。本病例为48岁女性患者,表现为左乳单发结节状肿块,最大径4 cm,大体边界尚清,活动度差,表现与文献报道一致。

中-高级别的NST位于肿块外周区,呈实体状、巢状、管梁状排列,浸润癌区域过渡到肿瘤中央的黏液软骨样基质区域,无介于中间的梭形细胞肉瘤成分。因周围区域肿瘤细胞密度高,中心区富含黏液软骨样基质细胞密度低,因此低倍镜下周围区比中心区染色更深一些。MPMC的特征与NST不同,MPMC肿瘤边界清楚,肿瘤细胞以膨胀性方式向周围组织浸润,NST肿瘤边缘是不规则的以破坏性浸润方式向周围脂肪组织浸润。Wargotz等^[3]又将MPMC分为弥漫型和周围型。周围型的MPMC结节周边肿瘤细胞丰富,结节中央软骨黏液样基质增多,MPMC肿瘤越靠近中心越松散,黏附性变差,细胞稀少;弥漫型结节内肿瘤细胞分布较均匀,由外到内细胞密度差异不大,漂浮在软骨黏液样基质中。MPMC产生的细胞外黏液在HE染色下是嗜碱性的,肿瘤中心坏死区域是嗜酸性的。癌性区域大多为高级别NST,Shui等^[6]报道了13例分泌基质的癌,其中11例癌成分为NST,2例伴有微腺管腺病成分。张小波等^[1]报道的6例患者的上皮成分均为NST,其中1例同时伴有浸润性小叶癌。Rakha等^[5]报道的病例中,70%浸润癌成分为3级,本例病例癌性区域也表现为NST(WHO 3级),与之一致。高倍镜下肿瘤细胞表现为高级别核特征,病理性核分裂易见,细

胞质嗜酸;软骨黏液样区域细胞单个散在或管梁状,细胞质嗜酸。

肿瘤细胞起源尚不清楚,超微结构分析支持肿瘤细胞起源于上皮细胞和肌上皮细胞,肌上皮细胞沿着间质谱系分化分泌基质。研究^[7]表明肿瘤细胞来源于多潜能干细胞的肿瘤性转化。非典型的软骨黏液样基质也称为高级别基质,被认为是预后不良的表现。但Downs-Kelly等^[8]认为基质的级别与肿瘤预后无关。

MPMC肿瘤细胞(无论是癌细胞区域还是化生性区域)弥漫或灶状阳性表达细胞角蛋白如CK(34 β E12)和上皮膜抗原EMA,S-100弥漫阳性表达是该肿瘤特征性标记;由于MPMC具有化生本质,因此也表达vimentin;但是肌上皮标志物P63阴性。MPMC多为三阴癌基底样亚型,ER,PR和HER2常阴性,CK5/6和EGFR阳性。软骨黏液样基质AB-PAS特殊染色呈淡蓝色。

MPMC需于以下疾病相鉴别:1)多形性腺瘤。多形性腺瘤典型特征是具有软骨黏液样基质,可呈多结节状生长,由腺上皮和肌上皮2种成分组成,缺乏原位癌或浸润癌成分,肌上皮表达S-100,不表达ER,PR,HER2,与MPMC类似,但MPMC周围可见浸润性癌区域,并弥漫表达S-100。2)肌上皮癌。肌上皮癌细胞呈梭形细胞和透明细胞,周围可见腺肌上皮瘤背景,且阳性表达肌上皮标志物S-100,P63,calponin,而MPMC除S100外,不表达P63,有的病例灶状表达calponin。3)黏液癌。黏液癌是温和的肿瘤细胞簇漂浮在黏液湖中,细胞异形性小,核级别低,病理性核分裂少见,无软骨样基质,通常ER,PR阳性。4)软骨肉瘤。乳腺原发软骨肉瘤极其罕见,且无上皮成分,上皮标志物CK和EMA阴性,而MPMC中间质成分CK和EMA阳性^[2]。5)恶性叶状肿瘤。恶性叶状肿瘤呈分叶状,梭形的肉瘤细胞可伴有异源性的骨或软骨成分,但间质成分不表达上皮标记(如CK,EMA),而MPMC的间质成分CK,EMA阳性^[1]。

MBC比相对应的同年龄、分期和分级的NST侵袭性更强。化生性癌表现为高分期、易局部复发及侵袭性强,所以预后差。决定预后的因素包括肿瘤大小和间质成分,大于5 cm的肿瘤生存率更差,具有高比例基质成分的MPMC与梭形细胞化生性癌预后稍好^[7]。28%的MBC表达EGFR,在激素受体阴性的情况下,酪氨酸激酶抑制剂EGFR作为一个新的治疗靶点对于一些患者可能获益^[9]。MBC大多数为三阴癌,术后化疗是目前主要的治

疗方案。MPMC主要通过血道转移, 很少通过淋巴道转移^[10]。本病例淋巴结转移率为0。Wargotz等^[3]报道的腋窝淋巴结转移率为6%~25%, 5年生存率为68%。Rakha等^[5]报道的腋窝淋巴结转移率平均为21%, 5年生存率为85%。目前放疗和化疗的作用依然不明确, 手术治疗是首选。由于肿瘤内异质性, MBC常发生化疗抵抗, 激素受体阴性的MBC患者对抗激素治疗无效。由于激素受体阴性MBC文献报道病例太少, 此亚型乳腺癌的治疗尚无统一的治疗标准, 本病例尽管淋巴结无转移, 但依然进行必要的化疗, 因为高级别浸润性癌和高级别基质会导致远处转移的高风险。尽管癌组织均由具有侵袭性的NST与异源性间质成分组成, 但这种复合型肿瘤的5年生存率要优于其他亚型的MBC, 正因为此特征, 将MPMC与其他分类的MBC进行单独鉴别非常重要, 值得单独作为一个化生性癌的分类^[3]。

参考文献

1. 张晓波, 陈定宝, 王颖, 等. 分泌基质的化生性乳腺癌六例临床病理分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(11): 766-769.
ZHANG Xiaobo, CHEN Dingbao, WANG Ying, et al. Matrix-producing metaplastic carcinoma of the breast: 6 cases reports and literature review[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2017, 24(11): 766-769.
2. 钟芳芳, 水若鸿, 杨文涛. 乳腺分泌基质的癌[J]. 临床与实验病理学杂志 2014, 30(4): 440-442.
ZHONG Fangfang, SHUI Ruohong, YANG Wentao. Matrix-producing metaplastic carcinoma of the breast[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, 30(4): 440-442.
3. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma[J]. Hum Pathol, 1989, 20(7): 628-635.
4. Tokuda Yu. National breast cancer patient registration survey report, final version[C]. Tokyo: No. 45 Japanese Breast Cancer Society, 2016: 15.
5. Rakha EA, Tan PH, Shaaban A, et al. Do primary mammary osteosarcoma and chondrosarcoma exist? A review of a large multi-institutional series of malignant matrix-producing breast tumours[J]. Breast, 2013, 22(1): 13-18.
6. Shui RH, Bi R, Cheng YF, et al. Matrix-producing carcinoma of the breast in the Chinese population: a clinicopathological study of 13 cases[J]. Pathology International, 2011, 61(7): 415-422.
7. Sari A, Çakalagaoğlu F, Altinboğa AA, et al. Cytopathological features of matrix-producing carcinoma of the breast[J]. J Cytol, 2015, 32(1): 33-35.
8. Downs-Kelly E, Nayeemuddin KM, Albarracín C, et al. Matrix-producing carcinoma of the breast: an aggressive subtype of metaplastic carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(4): 534-541.
9. Bhosale SJ, Kshirsagar AY, Sulhyan SR, et al. Matrix-producing metaplastic breast carcinoma—a rare malignancy[J]. Am J Case Rep, 2013, 14: 213-215.
10. Rossi L, Paglicci C, Caprio G, et al. Matrix-producing carcinoma of the breast: a case report[J]. Case Rep Oncol, 2013, 6(2): 245-249.

本文引用: 赵丽娜, 何惠华, 黄亚冰, 袁静萍. 乳腺分泌基质的化生性癌的临床病理分析及文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 210-214. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.036

Cite this article as: ZHAO Li'na, HE Huihua, HUANG Yabing, YUAN Jingping. Clinicopathologic analysis and literature review of matrix-producing metaplastic carcinoma of breast[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 210-214. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.036