

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.32.016

乳腺化生性癌的临床病理特征和免疫组织化学及鉴别诊断分析*

闫振宇¹,曹学增^{2△},买春阳¹,郝玉华³

(1.河南省南阳市中心医院内科 473009;2.河南省南阳市社旗县中医院病理科 473300;

3.河南省人民医院病理科 454002)

[摘要] **目的** 分析乳腺化生性癌的临床病理特征、免疫组织化学及鉴别诊断。**方法** 选取 2013 年 3 月至 2016 年 3 月河南省南阳市中心医院收治的乳腺化生性癌患者 32 例,用 4% 中性甲醛溶液固定标本,然后对其脱水,包埋,切片,HE 染色,用免疫组织化学染色机进行免疫组织化学染色,然后对患者的巨检、镜检及免疫组织化学结果进行分析。**结果** 乳腺化生性癌缺乏清晰的界限,没有包膜。肿瘤直径在 1~5 cm,平均肿瘤直径为(3.1±1.2)cm。肿瘤形状为结节状,切面实性,质地较韧,灰白色,切面可有囊腔出现。32 例患者中,接受前哨淋巴结活检没有检见癌转移者 20 例;接受腋窝淋巴结清扫 12 例,其中有腋窝淋巴结转移 8 例;雌激素受体(ER)阴性、孕激素受体(PR)阴性、表皮生长因子受体-2(HER-2)阴性、广谱 CK 阳性 32 例,表皮生长因子受体(EGFR)阳性 28 例,CK5/6 阳性 20 例,p53 阳性、肌上皮癌 p63 阳性 8 例,分别占总数的 100.0%、87.5%、62.5%、25.0%;32 例乳腺化生性癌患者按照化生分型分为:纯上皮型,包括鳞状细胞癌 4 例、腺鳞癌 2 例、梭形细胞分化的腺癌 13 例;型上皮/间叶化生性癌,异源性成分包括肉瘤样成分 3 例、横纹肌肉瘤样成分 3 例,伴有软骨和骨化生性成分 7 例。**结论** 乳腺化生性癌 ER、PR、HER-2 阴性,广谱 CK 阳性,需与乳腺原发性肉瘤、恶性叶状肿瘤、肉瘤化癌、促纤维增生性乳腺癌进行鉴别。

[关键词] 乳腺化生性癌;临床病理特征;免疫组织化学;鉴别诊断**[中图分类号]** R737.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)32-4520-03**Clinicopathological features, immunohistochemistry and differential diagnostic analysis of metaplastic breast carcinoma***Yan Zhenyu¹, Cao Xuezheng^{2△}, Mai Chunyang¹, Hao Yuhua³

(1. Department of Internal Medicine, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473009, China; 2. Department of

Pathology, Sheqi Chinese Medicine Hospital, Nanyang, Henan 473300, China;

3. Department of Pathology, People's Hospital, Henan 454002, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinicopathological features, immunohistochemistry and differential diagnosis of metaplastic breast carcinoma. **Methods** A total of 32 cases of patients with metaplastic breast cancer in our hospital from March 2013 to March 2016 was randomly selected. The specimens were fixed with 4% neutral formaldehyde solution, then dehydrated, embedded, sliced, stained with HE, and immunohistochemically stained with immunohistochemical staining machine, and then the results of macroscopic examination, microscopic examination and immunohistochemical examination were analyzed. **Results** Metaplastic breast cancer was lack of clear boundaries, and had no envelope. The tumor diameter was 1-5 cm, and its average was(3.1±1.2) cm. Section was tough and solid. Some had nodular shape, and their color was gray. Some had cysts appearance in the section. Among the 32 patients, 20 patients underwent sentinel lymph node biopsy without cancer metastasis, and 12 patients underwent axillary lymph node dissection, including 8 cases with axillary lymph node metastasis; 32 patients were presented as estrogen receptor (ER)(-), progesterone receptor(PR)(-), epidermal growth factor receptor-2(HER-2)(-), broad spectrum CK(+), 28 patients presented as epidermal growth factor receptor(EGFR)(+), 20 patients presented as CK5/6(+), and 8 patients presented as p53(+), myoepithelial carcinoma p63(+), respectively accounting for 100.0%, 87.5%, 62.5% and 25.0% in their total number. A total of 32 cases of patients with metaplastic breast carcinoma was divided into two types according to the metaplasia: pure epithelial type, including 4 cases of squamous cell carcinoma, 2 cases of glandular squamous cell carcinoma and 13 cases of adenocarcinoma differentiated by spindle cell; epithelial/mesenchymal metaplastic carcinoma, its heterologous elements including 3 cases of sarcomatoid components, 3 cases of rhabdomyosarcoma-like ingredients and 7 cases of ossification of cartilage and natural ingredients. **Conclusion** Metaplastic breast cancer, ER(-), PR(-), and HER-2(-) should be identified with primary breast sarcoma, malignant follicular tumor, sarcomatosis and desmoplastic breast cancer.

[Key words] Metaplastic breast carcinoma; clinicopathological features; immunohistochemistry; differential diagnosis

乳腺癌为临床极为常见的一种恶性肿瘤,严重威胁女性健康。乳腺浸润性导管癌约占乳腺癌总数的 85%,而化生性癌

* 基金项目:河南省科技攻关计划项目(122102310065)。 作者简介:闫振宇(1980-),医师,本科,主要从事乳腺癌方面的研究。

△ 通信作者,E-mail:yz4005@126.com。

仅占其总数的不足 1%，但是其生物学行为及预后不良^[1]。为了对乳腺化生性癌的病理学及临床行为学特征有一个清晰的了解，本研究回顾性分析了河南省南阳市中心医院收治的乳腺化生性癌患者 32 例的临床资料，分析了乳腺化生性癌的临床病理特征、免疫组织化学及鉴别诊断，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3 月至 2016 年 3 月该院收治的乳腺化生性癌患者 32 例，年龄 34~59 岁，平均(45.2±10.3)岁。所有患者均为女性，均接受超声及钼靶检查，均接受手术治疗，均经组织病理学确诊为乳腺化生性癌，均具有完整的临床及影像学资料，均知情同意；并将间叶源性肿瘤患者排除在外。

1.2 方法 用 4% 中性甲醛溶液固定标本，然后脱水，包埋，切片，HE 染色；并运用莱卡自动免疫染色机进行免疫组织化学染色，使用北京中杉金桥生物技术有限公司生产的雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、表皮生长因子受体-2(HER-2)、Ki-67、表皮生长因子受体(EGFR)、p53、广谱 CK、CK5/6 和 p63 等抗体。

1.3 结果判定 免疫染色阳性的判断标准为瘤细胞的胞质、细胞核等相应部位出现棕黄色颗粒。ER、PR 阳性(+)的判断标准为细胞核着色率在 1% 以上^[2]，依据 HER-2 实验室检测指南(ASCO/CAP 联合发布，2013 年版)判读 HER-2 结果^[3]。依据 WHO 2012 年发布的乳腺肿瘤分类及诊断标准已经将乳腺化生性癌分为鳞状细胞癌、伴有间叶分化的化生性癌、肌上皮癌 3 种亚型，如果上皮成分的构成成分为化生性鳞状细胞，以角化型鳞状细胞癌的瘤细胞为主要成分，具有丰富的嗜酸或略透明的胞质，较易识别的细胞间桥，有角化珠出现在一些癌巢中央，则评定为鳞状细胞癌；如果有软骨肉瘤样分化或软骨样基质出现，则评定为伴间叶分化化生性癌；如果肿瘤细胞主要成为巢状、片状排列，缺乏鳞状分化特征，则评定为

肌上皮癌亚型。肿瘤实质构成成分主要为 2 种细胞，一种为肥硕的梭形细胞，瘤细胞具有丰富嗜伊红的胞质，缺乏清晰的边界；另一种为多边形，胞质透亮的细胞，具有丰富淡染或透明的胞质，核圆，具有显著的核仁，瘤细胞核缺乏显著的异型性，核分裂 5 个/HPF 以下^[4]。

2 结果

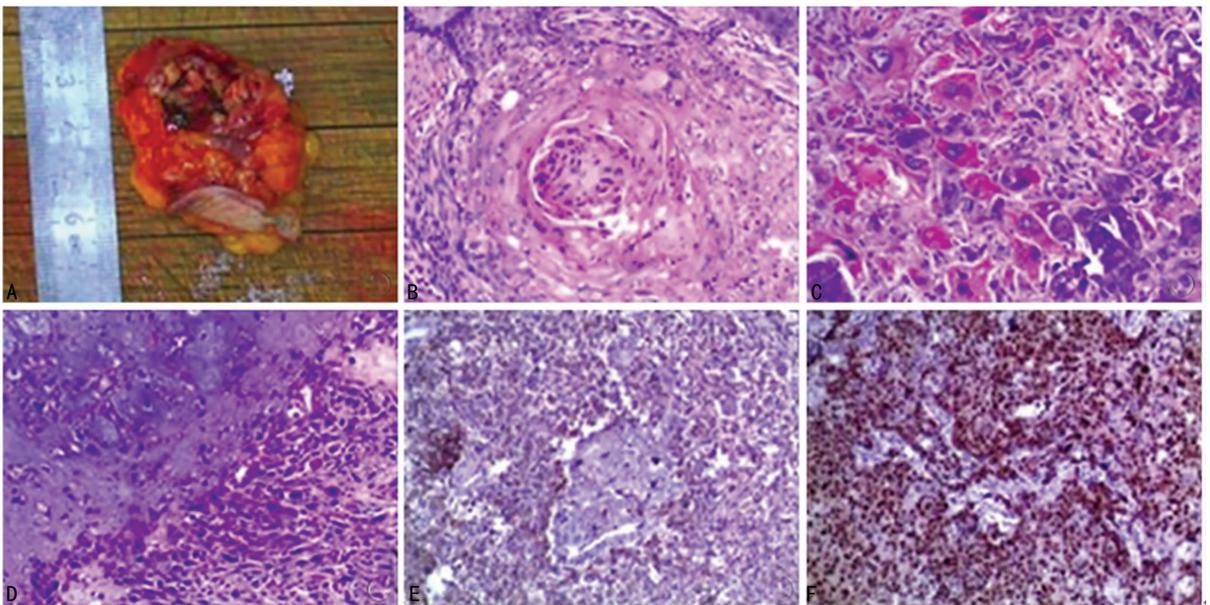
2.1 巨检 乳腺化生性癌缺乏清晰的界限，没有包膜。肿瘤直径在 1~5 cm，平均肿瘤直径为(3.1±1.2)cm。肿瘤形状为结节状，切面实性，质地较韧，灰白色，切面可有囊腔出现。

2.2 镜检 32 例患者中，接受前哨淋巴结活检没有发现癌转移的 20 例(100%)；接受腋窝淋巴结清扫 12 例，其中有腋窝淋巴结转移者 8 例(66.7%)，没有腋窝淋巴结转移的 4 例(33.3%)。

2.3 免疫组织化学 32 例患者中，ER(-)、PR(-)、HER-2(-)、广谱 CK(+)32 例，EGFR(+)28 例，CK5/6(+)20 例，p53(+)、肌上皮癌 p63(+)8 例，分别占总数的 100.0%、87.5%、62.5%、25.0%。

2.4 免疫表型分析 取 2 例患者进行免疫表型分析发现，1 例间叶成分 vimentin(+)、S-100(+),CK(-)；浸润性导管癌 CK(+),ER(-),PR(-),C-erbB-2(-)；另 1 例间叶成分 vimentin(+),CD68(+),AACT(+),上皮性标记，包括 CK-pan(-),P63(-),CK-low(-),CK7(-),CK19(-),CK5/6(-),CK34βE12(-),导管原位癌 CK(+),ER(-),PR(-),C-erbB-2(-)。

2.5 化生分型 32 例乳腺化生性癌患者按照化生分型分为：纯上皮型，包括鳞状细胞癌 4 例(12.5%)、腺鳞癌 2 例(6.3%)、梭形细胞分化的腺癌 13 例(40.6%)；型上皮/间叶化生性癌，异源性成分包括血管肉瘤样成分 3 例(9.4%)，横纹肌肉瘤样成分 3 例(9.4%)，伴有软骨和骨化生成分 7 例(21.9%)。乳腺化生性癌病理组织学及免疫组织化学特征见图 1。



A: 肿瘤切面灰白间淡红色，界清，质软；B: 鳞状细胞癌(HE×100)；C: 癌肉瘤主要由梭形细胞、上皮样细胞及多形性肿瘤细胞组成(HE×100)；D: 癌肉瘤伴软骨化生(HE×100)；E: 肉瘤成分表达 Vimentin(EnVision×100)；F: 癌肉瘤 p63 强阳性(EnVision×100)

图 1 乳腺化生性癌病理组织学及免疫组织化学特征

3 讨 论

目前对乳腺化生性癌的组织起源存在争议,没有统一认识。传统观点认为,乳腺化生性癌属于碰撞瘤;但是在分析分子遗传学的过程中运用 HUMAR 克隆形成方法的研究,结果表明腺间质与上皮有共同的遗传学改变,单克隆是对化生性癌进行支持的不同成分来源。有学者认为,多能干细胞是乳腺化生性癌的起源,同时其还会向癌和肉瘤两个方向分化^[5]。也有学者研究表明,其缺失 BRCA1 基因,基底样细胞可能是其起源^[6]。但是越来越多的学者研究表明,肌上皮是乳腺化生性癌的起源,AMSA、S-100 等经典肌上皮标志物在几乎所有乳腺化生性癌及肌上皮细胞、一些肌上皮分化肿瘤等中均为阳性,但是在基底样细胞、未分化的干细胞等中均为阴性^[7];这对肌上皮是乳腺化生性癌的起源,而干细胞或基底细胞不是乳腺化生性癌的起源,这一理论提供了进一步支持。P63、CK14、SMA 等其他肌上皮标记物在乳腺化生性癌中的阳性率分别为 62.5%、78.5%、70.0%等,有 1 种及以上上述肌上皮标记物在所有乳腺化生性癌中呈阳性;此外超微结构观察也表明,有肌上皮特征出现在化生性癌中。有学者研究表明,将大鼠乳腺癌细胞系 R323OAC 充分利用起来^[8],如果肿瘤的起源为肌上皮,那么其生长方式就为肉瘤或癌肉瘤,这也对肌上皮细胞是乳腺化生性癌的起源这一理论提供了进一步支持^[9]。

一组异源性肿瘤的概念对化生性癌的诊断造成了直接而深刻的影响,包括一组肿瘤,其特征是肿瘤上皮分化向间叶成分或鳞状细胞,包括梭形细胞、骨细胞等,但是又不局限在这些细胞^[10]。肿瘤的构成成分可以完全是化生成分,也可以是癌混合化生的区域。2012 年 WHO 发布的乳腺肿瘤分类为低级别腺鳞癌、纤维瘤病样化生性癌、伴间叶分化化生性癌、鳞状细胞癌、梭形细胞癌 5 个亚型,同时在化生性癌中归入肌上皮癌。本研究结果表明,乳腺化生性癌缺乏清晰的界限,没有包膜。肿瘤直径在 1~5 cm,平均肿瘤直径为(3.1±1.2)cm^[11-12]。肿瘤形状为结节状,切面实性,质地较韧,灰白色,切面可有囊腔出现。32 例患者中,接受前哨淋巴结活检没有检出癌转移 20 例;接受腋窝淋巴结清扫 12 例,其中有腋窝淋巴结转移者 8 例。角蛋白强阳性很少在基质区域产生,需要用具有较弱特异性的多克隆抗体对其进行标记,而 vimentin 在这些区域呈阳性。近年来有学者研究表明,p63 等肌上皮标记物一方面在肌上皮癌亚型中呈阳性^[13],另一方面也在其他类型乳腺化生性癌等中呈阳性^[14]。对于伴有梭形细胞等的化生性癌,临床很难对其进行有效诊断,但是 p63 的敏感性及其特异性均较好。本研究结果 ER(-)、PR(-)、HER-2(-)、广谱 CK(+) 32 例,EGFR(+) 28 例,CK5/6(+) 20 例,p53(+),肌上皮癌 p63(+) 8 例,分别占总数的 100.0%、87.5%、62.5%、25.0%,证实了这一点。同时取 2 例患者进行免疫表型分析发现,例 1 间叶成分 vimentin,S-100 阳性,CK 阴性;浸润性导管癌 CK 阳性,ER、PR、C-erbB-2 均阴性;另一例间叶成分 vimentin,CD68,AACT 阳性,上皮性标记,包括 CK-pan、P63、CK-low、CK7、CK19、CK5/6、CK34 β E12 均阴性,导管原位癌 CK 阳性,ER、PR、C-erbB-2 均阴性。32 例乳腺化生性癌患者按照化生分型分为:纯上皮型,包括鳞状细胞癌 4 例、腺鳞癌 2 例、梭形细胞分化的腺癌 13 例;型上皮/间叶化生性癌,异源性成分包

括肉瘤样成分 3 例、横纹肌肉瘤样成分 3 例、伴有软骨和骨化生成分 7 例。由于化生性癌具有多样性的化生成分,要想对其进行有效的诊断及鉴别诊断,就需送检整个乳腺肿块,多点选材,同时将镜检、免疫组织化学等结果结合起来。

总之,乳腺化生性癌 ER(-)、PR(-)、HER-2(-)、广谱 CK(+),了解其临床病理特征及生物学特征有利于对其进行诊断及鉴别诊断,在临床病理诊断工作中应予以重视。

参考文献

- [1] 刘标,周晓军. 解读 2012 年 WHO 乳腺肿瘤分类[J]. 临床与实验病理学杂志,2012,28(11):1185-1187.
- [2] 《乳腺癌 HER2 检测指南》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)[J]. 中华病理学杂志,2009,38(12):836-840.
- [3] 吴晓辉,王莉芬,张莉,等. 乳腺纤维瘤病样化生性癌临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志,2013,20(11):698-701.
- [4] 邵牧民,徐华,何沁,等. 具有基底细胞样表型的乳腺化生性癌[J]. 安徽医药,2008,12(10):921-922.
- [5] 张祥盛. WHO(2012)乳腺肿瘤组织学分类[J]. 诊断病理学杂志,2012,19(6):477-478.
- [6] 王红群,王庆梅,汤旻,等. 乳腺混合性上皮/间叶化生性癌临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志,2012,19(6):454-456.
- [7] 杨伯君,常青. 乳腺化生性癌的临床病理观察[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(17):1361-1364.
- [8] 杨艳芳,刘君,方志沂,等. 25 例乳腺癌肉瘤的临床特征和预后分析[J]. 中华肿瘤杂志,2012,34(8):620-623.
- [9] 李静,杨光之,金华,等. 乳腺低级别腺鳞癌与乳头汗管瘤样腺瘤的病理诊断及鉴别诊断[J]. 中华病理学杂志,2012,41(5):301-304.
- [10] 蔡彪,李小秋,张廷彦,等. 乳腺纯上皮化生性癌 9 例观察及文献复习[J]. 中国癌症杂志,2007,11(17):851-854.
- [11] Gultekin M, Eren G, Babacan T. Metaplastic breast carcinoma; a heterogeneous disease[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(6):2851-2856.
- [12] Chuthapisith S, Warnnissorn M, Amornpinoykiat N, et al. Metaplastic carcinoma of the breast with transformation from adenosquamous carcinoma to osteosarcomatoid and spindle cell morphology[J]. Oncol Lett, 2013, 6(3):728-732.
- [13] Wang J, Wang X, Wang WY, et al. Feasibility analysis of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer after local lumpectomy[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2016, 38(7):548-551.
- [14] Zhang WL, Ma WJ, Chen S, et al. Molecular mechanisms of resistance to phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors in triple-negative breast cancer cells[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2016, 38(8):578-588.