

• 论著 •

乳腺分泌基质的癌影像学及临床病理特征观察

蒋冰¹, 刘骞¹, 黄波¹, 罗娅红²

1. 辽宁省肿瘤医院, 中国医科大学肿瘤医院病理科, 辽宁沈阳110042;

2. 辽宁省肿瘤医院, 中国医科大学肿瘤医院医学影像科, 辽宁沈阳110042

【摘要】 目的: 探讨乳腺分泌基质的癌(matrix-producing carcinoma, MPC)影像学及临床病理特征。方法: 回顾性分析12例乳腺MPC影像学表现、病理形态学特点、免疫表型、治疗及预后, 并复习相关文献。结果: 患者均为女性, 年龄43~74岁, 平均50岁。3例患者首诊时伴有同侧腋窝淋巴结转移。超声检查显示12例肿瘤均为低回声结节状病变伴后方回声增强效应, 乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)分级范围3~4A级; MRI显示12例肿瘤T1WI呈环形增强, T2WI呈高信号, BI-RADS分级范围4C~5级。12例肿瘤均为单发, 最大径1.5~9.0 cm, 肉眼见灰白色结节状或多结节融合状肿块, 界限相对较清, 质地中等至硬, 切面灰白、灰红, 部分区域黏液半透明状; 镜检显示浸润癌成分直接过度为黏液软骨样基质, 无介于中间的梭形细胞肉瘤样化生区; 结节边缘浸润癌成分均为浸润性导管癌。11例为雌激素受体(estrogen receptor, ER)(-)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)(-)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)/neu(-)的三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC); 10例肿瘤细胞表达细胞角蛋白5/6(cytokeratin 5/6, CK5/6)和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR); 所有患者肿瘤细胞均表达S-100。12例患者均获得完整随访资料, 随访时间8~30个月。所有患者均生存至今, 9例无瘤存活, 1例术后16个月发生肺转移, 1例术后8个月发生肺转移, 1例术后11个月胸壁复发。结论: 乳腺MPC是一类较罕见的特殊类型乳腺癌, 其超声影像学特点与许多良性病变和肿瘤有所重叠, 极易漏诊, 而MRI诊断乳腺MPC有较高的灵敏度。乳腺MPC在病理形态学及免疫表型方面有显著的特征性表现。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化生性癌; 乳腺分泌基质的癌

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2017)02-0136-05

Radiographic and clinicopathologic observation of matrix-producing carcinoma of the breast JIANG Bing¹, LIU Qian¹, HUANG Bo¹, LUO Yahong² (1. Department of Pathology, Liaoning Province Cancer Hospital and Institute, Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, Liaoning Province, China; 2. Department of Radiology, Liaoning Province Cancer Hospital and Institute, Cancer Hospital of China Medical University, Shenyang 110042, Liaoning Province, China)

Correspondence to: LUO Yahong E-mail: cjr.luoyahong@vip.163.com

【Abstract】 **Objective:** To investigate the radiographic and clinicopathologic characteristics of matrix-producing carcinoma (MPC) of the breast. **Methods:** A total of 12 cases diagnosed as MPC of the breast were retrospectively analyzed for radiographic and clinicopathologic findings, immunophenotypes, treatment and prognosis, followed with review of the literatures. **Results:** The patients were all female, mean age 50 years (range 43-74 years). A relative well-circumscribed hypoechoic nodular lesion with posterior echo pattern was revealed by ultrasonography, with Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) categories 3-4A. MRI revealed a low-intensity tumor with T1 imaging and a high-intensity tumor with T2 imaging, with BI-RADS categories 4C-5. All patients were single mass. The size of tumors was 1.5-9.0 cm. Macroscopically, the tumor showed relatively well-circumscribed pale nodular lesion, with mucilaginous edge in some area. On microscopic evaluation, all the invasive components showed an abrupt transition to chondromyxoid matrix without an intervening spindle cell sarcomatoid component. The overt invasive carcinoma components were all invasive ductal carcinoma. On immunohistochemical evaluation, 11 cases were triple-negative breast cancer (TNBC). Ten cases were positive for cytokeratin 5/6 (CK5/6) and epidermal growth factor receptor (EGFR). All cases were positive for S-100 protein. Follow-up information of all cases were obtained. Follow-up time ranged 8-30 months. At the time of initial diagnosis, 3 patients had axillary lymph node metastasis. All patients were surviving. Nine patients were surviving with disease

free, one patient had lung metastasis 16 months after surgery, one patient had lung metastasis 8 months after surgery, and one patient had recurrence in thoracic wall 11 months after surgery. **Conclusion:** MPC of the breast is an extremely rare variant carcinoma of the breast, and its ultrasonographic features were similar to many lesions or tumors, always leading to missed diagnosis. MRI had relatively higher sensitivity in the diagnosis of MPC of the breast. Thorough understanding of the pathological features of this disease and usage of immunochemical panel could make the patients benefit from the subsequent treatment.

【 Key words 】 Breast neoplasm; Metaplastic carcinoma; Matrix-producing carcinoma of the breast

乳腺分泌基质的癌(matrix-producing carcinoma, MPC)是一种罕见的异源性化生性癌, 1989年由Wargotz等^[1]首先报道。其形态学特征是由浸润性癌直接过度为黏液软骨和(或)骨样基质, 而不存在介于其间的梭形细胞肉瘤样区或破骨细胞。2012版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)乳腺肿瘤分类将以前的“上皮-间叶混合性化生性癌”更名为“伴有间叶分化的化生性癌”, 间叶分化包括骨、软骨、横纹肌、神经等, MPC归于此类肿瘤。由于乳腺MPC极少见, 发生率不足浸润性乳腺癌的1%, 国内外相关深入报道十分有限^[1-2]。本研究收集12例MPC患者, 探讨其影像学表现、病理形态学特点、免疫表型、治疗及预后。

病理学: 取所需患者存档石蜡块, 由病理学专家根据苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色切片进行形态学观察, 确定具有代表性的病变部位, 制成4 μm连续切片。雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)/neu应用罗氏全自动免疫组化染色仪(Ventana BenchMark XT)进行免疫组化染色, 一抗细胞角蛋白5/6(cytokeratin 5/6, CK5/6)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, EMA)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、S-100、P63及二抗均购自福州迈新生物技术开发有限公司, 按二步法及抗体说明操作。

1 资料和方法

1.1 资料

收集辽宁省肿瘤医院2011—2015年12例乳腺MPC患者资料, 其中5例为外院会诊患者。12例患者均获得完整随访资料。

1.2 方法

影像学: 主要评价患者超声及MRI表现。

2 结果

2.1 临床资料

12例乳腺MPC患者年龄43~74岁, 平均50岁。均为单发。肿瘤最大径1.5~9.0 cm。7例肿瘤位于左侧乳腺, 5例位于右侧乳腺。具体情况见表1。

表1 12例乳腺MPC临床资料

患者	年龄(岁)	肿瘤最大径(cm)	术前新辅助化疗	外科术式	淋巴结状态	术后辅助化疗	术后放疗	随访结果(随访月数)	转移或复发
1	50	1.5	否	改良根治	阴性	是	否	存活(16)	否
2	33	3.5	否	改良根治	1/14	是	是	存活(13)	肺转移
3	44	4.5	否	区段切除	阴性	是	是	存活(7)	否
4	62	3.5	否	改良根治	阴性	是	否	存活(9)	否
5	53	9.0	是	改良根治	5/21	是	是	存活(30)	肺转移
6	36	3.0	否	区段切除	阴性	是	是	存活(21)	否
7	48	2.5	否	改良根治	阴性	是	否	存活(8)	否
8	74	3.8	否	区段切除	阴性	是	是	存活(7)	否
9	56	5.0	是	改良根治	阴性	是	否	存活(9)	否
10	50	1.8	否	改良根治	阴性	是	否	存活(12)	否
11	43	3.0	否	区段切除	阴性	是	是	存活(9)	否
12	51	4.5	否	改良根治	2/16	是	是	存活(23)	胸壁复发

2.2 影像学特点

2.2.1 超声检查表现

12例肿瘤形状从卵圆形、哑铃形至不规则形，边界相对清楚，中央区呈低回声，伴后方回声增强效应(图1A)，7例诊断为乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS) 3级，5例诊断为BI-RADS 4A级。

2.2.2 MRI检查表现

T1WI显示环形增强，T2WI显示高信号(图1B)，5例诊断为BI-RADS 4C级，7例诊断为BI-RADS 5级。

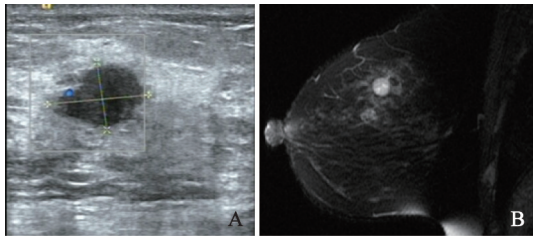


图1 乳腺分泌基质的癌影像学

A: 超声检查，显示乳腺MPC为边界相对清楚，中央区呈低回声的结节状肿块；B: MRI检查，T2WI显示乳腺MPC为高信号，中央区不均匀增强

2.3 病理学特点

2.3.1 大体观察

肿块形状从卵圆形、哑铃形至不规则形，均

为结节状或多结节融合状，边界均相对清楚，表面灰白，切面灰白、灰红，部分区域黏液半透明状，质地中等至硬。

2.3.2 镜下观察

6例肿瘤具有清晰边界，4例肿瘤呈多结节推挤性边缘，其余2例形态不规则。12例均由浸润性癌直接过度为黏液软骨样基质，不存在介于其间的梭形细胞肉瘤样区或破骨细胞，肿瘤黏液软骨样基质成分至少占肿瘤整体的10%。9例肿瘤细胞分布不均，结节周围肿瘤细胞富集，中央肿瘤细胞密度小；其余3例可见黏液软骨样基质背景中肿瘤细胞均匀弥漫分布，结节周围与中央细胞密度不存在或仅存在轻微差别。2例肿瘤伴有结节中央坏死，8例伴有点灶状坏死，其余2例无坏死。结节边缘浸润癌成分均为浸润性导管癌，2例组织学分级2级，其余10例均为3级(图2A~2C)。详见表2。

2.3.3 免疫表型

11例肿瘤均不表达ER、PR及HER-2/neu，1例ER约5%弱至中等强度表达。10例肿瘤细胞表达CK5/6和EGFR。所有肿瘤均表达S-100及EMA。瘤巢周围P63显示肌上皮缺失(图2D~2F)。

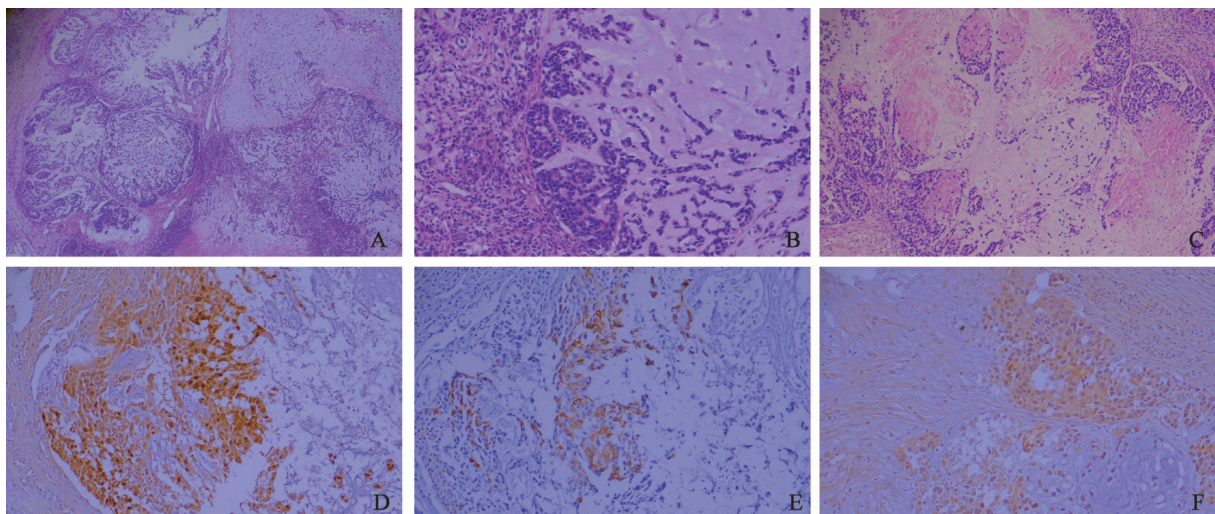


图2 乳腺MPC病理镜下形态及免疫组化

A: 病变呈多结节状，界限相对清楚，根据肿瘤细胞分布分为周围型和弥漫型两种(HE, ×40); B: 肿瘤细胞直接过度为黏液软骨样基质(HE, ×200); C: 结节中央伴坏死，结节周围癌组织为浸润性导管癌(HE, ×100); D: 肿瘤细胞表达S-100(免疫组化二步法, ×200); E: 肿瘤细胞表达CK5/6(免疫组化二步法, ×200); F: 肿瘤细胞表达EGFR(免疫组化二步法, ×200)

2.4 治疗及预后

8例患者行乳腺改良根治术, 4例患者行乳腺区段切除术及前哨淋巴结活检。3例患者首诊时伴有同侧腋窝淋巴结转移。2例患者接受术前新辅助化疗。12例患者均接受术后辅助化疗。4例保乳手术及3例腋窝淋巴结有转移者接受术后放疗。

12例患者均获得完整随访资料, 随访时间8~30个月。所有患者均生存至今, 9例无瘤存活, 1例术后16个月发生肺转移, 1例术后8个月发生肺转移, 1例术后11个月胸壁复发。

表2 12例乳腺MPC病理学特点

病理学特点	患者数量
肿瘤边界	
界限清楚	6
多结节推挤状	4
不规则	2
肿瘤细胞密度	
弥漫分布	3
周围富集	9
坏死	
中央型	2
点灶状	8
缺乏	2
ER	
阳性	1 (约5%弱至中等)
阴性	11
PR	
阳性	0
阴性	12
HER-2/neu	
阳性	0
阴性	12
S-100	
阳性	12
阴性	0
CK5/6及EGFR	
阳性	10
阴性	2

3 讨 论

乳腺化生性癌包含一组肿瘤, 其特征为肿瘤性上皮向鳞状细胞和(或)间叶成分分化, 包括但不局限于梭形细胞、软骨细胞、骨细胞和横纹肌细胞。肿瘤可完全由化生成分构成, 也可由癌和化生区域混合而成。由于化生性癌具有多种形态学表现, 曾有多种术语命名, 包括癌肉瘤、肉瘤样癌、伴假肉瘤样化生性癌、伴假肉瘤样间质的癌、梭形细胞癌、梭形细胞化生性肿瘤、产生基

质的乳腺癌、腺鳞癌、低级别腺鳞癌、鳞状细胞癌及纤维瘤病样化生性癌等^[3-5]。尽管许多类型的乳腺化生性癌在形态学特征方面有重叠, 但不同亚型的肿瘤其生物学行为有所不同。例如, 低级别纤维瘤病样梭形细胞癌有较好的预后^[4], 而癌肉瘤是高度侵袭性肿瘤^[3]。鉴于乳腺化生性癌很少见, 仅占有浸润性乳腺癌的0.2%~5%^[3], 国内外有关其亚型的深入报道极为有限。

乳腺MPC是一种罕见的生化性癌, 1989年由Wargotz等^[1]首先报道。其诊断标准为由浸润性癌直接过度为黏液软骨和(或)骨样基质, 而不存在介于其间的梭形细胞肉瘤样区或破骨细胞。除2009年Downs-Kelly等报道过32例乳腺MPC外, 其余均为小样本或个案报道^[2]。本研究收集了12例乳腺MPC患者, 从影像学、病理形态学、免疫表型、治疗及预后等多方面综合评价其特征性改变。

在影像学方面, 主要评价乳腺MPC的超声及MRI表现。超声检查是乳腺癌筛查的一线检测手段, 本研究中12例肿瘤从卵圆形、哑铃形至不规则形, 边界相对清楚, 中央区呈低回声, 伴后方回声增强效应, 7例BI-RADS 3级, 5例BI-RADS 4A级。由此可见, 超声在诊断乳腺MPC方面价值有限, 虽然有特征性表现, 但MPC与其他非肿瘤性病变和良性肿瘤易混淆, 从而误诊或漏诊。MRI检查乳腺MPC时, T1WI显示环形增强, T2WI显示高信号, 5例BI-RADS 4C级, 7例BI-RADS 5级, 具有较好的诊断灵敏度, 有助于临床医师及时采取有效的后续治疗。

乳腺MPC大体多表现为结节状或多结节融合状肿块, 切面灰白、灰红, 部分区域呈黏液半透明状, 质地中等至硬。镜下特征为浸润性癌成分直接过度为黏液软骨样基质。根据黏液软骨样基质及肿瘤细胞的分布情况, 可分为周围型和弥漫型^[1]。周围型结节周边肿瘤细胞富集, 呈不规则条索状、小梁状分布, 由外向内肿瘤细胞逐步减少而黏液软骨样基质逐步增多, 中央区除黏液软骨样基质背景外, 可伴有出血及坏死。弥漫型结节内可见肿瘤细胞较为均匀一致的弥漫分布, 结节中央及周围细胞密度仅有少许差别或无明显差别^[1-2]。本研究中, 9例周围型为主, 3例弥漫型

为主。

乳腺MPC的起源至今尚未明确,少数研究显示其可能起源于肌上皮或一种具有多向分化潜能的干细胞,而非成熟的上皮或肌上皮^[1,6]。本研究中,所有病例均表达S-100蛋白。虽然Wargotz等^[1]研究中MPC与对照组浸润性导管癌的预后没有明显差别,但随后Downs-Kelly等^[2]的研究则提示,与对照组浸润性导管癌相比,MPC具有较高的局部复发率和远隔转移率。有研究表明,10%~15%的乳腺癌患者2年内发生远处转移^[7],三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)的远处转移能力相对更强^[8]。本研究中,11例乳腺MPC均为TNBC [ER(-)、PR(-)、HER-2/neu(-)],1例术后16个月发生肺转移,1例术后8个月发生肺转移,1例术后11个月胸壁复发,与以前研究较一致。此外,10例肿瘤细胞表达TNBC基底细胞亚型标记CK5/6和EGFR。由于TNBC细胞多表达EGFR,近年来很多学者致力于EGFR单克隆抗体及酪氨酸激酶抑制剂(receptor tyrosine kinase inhibitor, TKI)在TNBC治疗中的研究。Corkery等^[9]通过体外实验发现,吉非替尼增加了卡铂和多西他赛在TNBC细胞中的作用,三者中在TNBC中的作用是协同的。TNBC细胞系对EGFR抑制剂的反应与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和蛋白激酶B (protein kinase B, PKB)磷酸化减少和诱导G₁期阻滞有关。Thome等^[10]报道一项使用吉西他滨联合厄洛替尼治疗转移性乳腺癌的Ⅱ期临床研究,包括20例TNBC,部分缓解率达25%。由于乳腺MPC极罕见,大样本研究甚少,其治疗及预后尚需进一步研究。

参考文献

- [1] WARGOTZ E S, NORRIS H J. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma [J]. Hum Pathol, 1989, 20(7): 628-635.
- [2] DOWNS-KELLY E, NAYEEMUDDIN K M, ALBARRACIN 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.
- [3] DAVIS W G, HENNESSY B, BABIERA G, et al. Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast with absent or minimal overt invasive carcinomatous component: a misnomer [J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(11): 1456-1463.
- [4] EUSEBI V, LAMOVEC J, CATTANI M G, et al. Acantholytic variant of squamous-cell carcinoma of the breast [J]. Am J Surg Pathol, 1986, 10(12): 855-861.
- [5] GERSELL D J, KATZENSTEIN A L. Spindle cell carcinoma of the breast. A clinicopathologic and ultrastructural study [J]. Hum Pathol, 1981, 12(6): 550-561.
- [6] POPNIKOLOV N K, AYALA A G, GRAVES K, et al. Benign myoepithelial tumors of the breast have immunophenotypic characteristics similar to metaplastic matrix-producing and spindle cell carcinomas [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 120(2): 161-167.
- [7] ROSA MENDOZA E S, MORENO E, CAGUIOA P B. Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(4): 645-652.
- [8] TSENG L M, HSU N C, CHEN S C, et al. Distant metastasis in triple-negative breast cancer [J]. Neoplasma, 2013, 60(3): 290-294.
- [9] CORKERY B, CROWN J, CLYNES M, et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer [J]. Ann Oncol, 2009, 20(5): 862-867.
- [10] THOME S, HOBDAV T, HILLMAN D, et al. Translational correlates, including outcome for patients with ER⁻/PR⁻/Her2⁻(triple negative) diseases from N0234, a phase II trial of gemcitabine and erlotinib for patients with previously treated metastatic breast cancer (MBC) [J]. J Clin Oncol, 25(Suppl 18): A1071.

(收稿日期: 2017-01-22 修回日期: 2017-02-14)