

• 论著 •

乳腺典型髓样癌影像学特征和术后病理对照分析

初钊辉^{1,2}, 梁晓华^{1,2}, 林浩^{1,2}, 黄若凡^{1,2}, 詹琼^{1,2}, 蒋京伟^{1,2}, 周鑫莉^{1,2}

1. 复旦大学附属华山医院肿瘤科, 上海 200040;

2. 复旦大学上海医学院肿瘤学系和内科学系, 上海 200032

【摘要】 目的: 探讨中国乳腺典型髓样癌(TMBC)的超声和乳腺X线摄影表现及病理学特征。**方法:** 回顾性分析2004年1月—2011年4月复旦大学附属华山医院收治的根治术前均行超声和乳腺X线摄影检查的80例TMBC患者, 分析其影像学特征和术后病理结果及相关性。**结果:** 患者术前乳腺X线摄影较超声更易发现肿块钙化点; 两者联合诊断TMBC乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)分级最高均达4级以上。术前超声更易发现同侧腋淋巴结(ALN)肿大, 但术后病理证实为淋巴结转移的仅占48.4%。超声和乳腺X线摄影均提示ALN肿大的患者中, 87.5%经病理证实为淋巴结转移; 原发灶位于外上象限的患者中, 仅83.3%经病理证实转移; 雌激素受体(ER)阴性患者中, 仅85.7%经病理证实转移。**结论:** TMBC患者术前超声和乳腺X线摄影联合检查不易漏诊, 两者均提示同侧ALN肿大时对淋巴结转移的预测意义较大, 而对原发灶位于外上象限或ER阴性的患者需更加谨慎。

【关键词】 乳腺肿瘤; 髓样癌; 超声; 乳腺X线摄影; 淋巴结转移

中图分类号: R445.1; R445.4 文献标志码: A 文章编号: 1008-617X(2015)03-0207-05

Imaging characteristics of typical medullary breast carcinoma and comparison with postoperative pathological features CHU Zhaohui^{1,2}, LIANG Xiaohua^{1,2}, LIN Hao^{1,2}, HUANG Ruofan^{1,2}, ZHAN Qiong^{1,2}, JIANG Jingwei^{1,2}, ZHOU Xinli^{1,2} (1. Department of Oncology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Department of Oncology and Department of Medicine, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: LIANG Xiaohua E-mail: xhliang66@sina.com

【Abstract】 Objective: To investigate the ultrasonography and mammography characteristics and pathological features of typical medullary breast carcinoma (TMBC) in China. **Methods:** A retrospective analysis of imaging characteristics and pathological features of 80 TMBC patients during January 2004 and April 2011 was conducted. All patients accepted the examinations of ultrasonography and mammography before breast radical operation. **Results:** Mammography found more masses with calcification than ultrasonography. The highest grade of breast masses according to Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) classification scored above grade 4 when ultrasonography was combined with mammography. Ultrasonography detected more enlarged ipsilateral axillary lymph nodes (ALNs) than mammography before operation, but only 48.4% patients with enlarged ALNs were confirmed to have metastasis by postoperative pathology. Up to 87.5% patients with enlarged ALNs found both by ultrasonography and mammography were confirmed to have metastasis. When the primary tumors were located in the upper outer quadrant, only 83.3% patients with enlarged ALNs were confirmed to have metastasis. When estrogen receptor (ER) was negative, only 85.7% patients with enlarged ALNs were confirmed to have metastasis. **Conclusion:** TMBC patients were not easily missed by combination of ultrasonography and mammography before operation. Enlarged ipsilateral ALNs shown by both ultrasonography and mammography indicate the high possibility of metastasis, which is needed to be cautious for patients with primary tumors located in the upper outer quadrant or with negative ER.

【Key words】 Breast carcinoma; Medullary carcinoma; Ultrasonography; Mammography; Lymph node metastasis

乳腺髓样癌(medullary breast carcinoma, MBC)是浸润性乳腺癌的亚型之一, 其发病构成比在浸润性乳腺癌中不足5%^[1-2]。MBC分为乳腺典型髓样癌(typical medullary breast carcinoma, TMBC)和乳腺非典型髓样癌(atypical medullary

breast carcinoma, AMBC)。既往报道MBC总体预后好, AMBC预后与浸润性导管癌相似, TMBC比AMBC预后更好^[3-4]。为了降低研究的异质性, 本研究以TMBC为对象, 分析其影像学和术后病理特征及相关性, 为术前筛查和拟订治疗

方案提供临床参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2004年1月—2011年4月复旦大学附属华山医院收治的80例TMBC患者(占复旦大学附属华山医院同期确诊乳腺恶性肿瘤患者的2.8%)。纳入标准:①病理符合世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2003年关于TMBC的形态学标准^[5]:肿瘤合体细胞生长结构大于75%;细胞呈合体状;没有腺管结构;中度-明显弥漫淋巴浆细胞浸润;中度-明显核多形性;完整的肿瘤组织学边界,呈推挤状。②术前均行超声和乳腺X线摄影检查。③接受了乳腺癌根治术或改良根治术,通过同侧腋淋巴结(axillary lymph node, ALN)清扫,术后病理可明确ALN是否转移。

1.2 影像学检查

采用高频彩色多普勒超声(ACUSON Sequoia 512, 17L8W探头,频率7.5~13 MHz)和乳腺X线摄影(SIEMENS Mammomat 3000),参照2003年美国放射学会乳腺影像报告和数据系统(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)^[6]对乳腺肿块边界、形态、钙化、回声、血流进行描述,并对同侧ALN进行探测。超声描述ALN肿大需满足以下条件:长短径比(L/S)小于2.0,皮质增厚。乳腺X线片中ALN短径大于1.0 cm伴高密度可认为肿大。BI-RADS分级诊断标准^[6]:0级,资料不完全,需结合其他检查再评估;I级,未见明显异常;II级,良性改变,建议定期随访;III级,良性病变可能,建议短期随访;IV级,可疑恶性,应考虑活检;V级,高度可疑恶性;VI级,已活检证实为恶性。

采用Adler半定量法进行肿块血流分级^[7]:0级,肿块内未见血流信号;I级,可见1~2处点状血流;II级,可见3~4处点状血流或1条管壁清晰的血管;III级,丰富血流,可见5处以上点状血流,或2条管壁清晰的血管。

1.3 免疫组化检测

雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性或孕激素受体(progesteron receptor, PR)阳性定义为大于1%的肿瘤组织细胞核染色。

1.4 统计学处理

应用SPSS17.0软件进行统计学分析。乳腺X线摄影和超声检查对乳腺肿块特征的描述采用卡方检验中配对设计资料的McNemar检验(必要时采用Fisher确切概率法),以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

80例TMBC患者中位年龄为52岁(28~92岁),均因发现乳腺肿块就诊。肿块从初次发现至就诊中位时间为15 d(2~1 460 d),期间肿块进行性增大者7例(8.8%);伴随肿块处疼痛感者少见(15例,18.8%)。4例体检时还发现同侧ALN肿大,术后病理均证实为淋巴结转移。

2.2 术前影像学检查

80例患者术前接受了超声和乳腺X线摄影这两种临床上最常用的检查,在TMBC的特征描述方面显示出一致性和差异性(表1):乳腺肿块边界清为主,少数边缘有细毛刺样改变;形态规则者占大多数,少数呈分叶状改变;肿块有钙化者占少数(28.8%),同侧ALN肿大最多占38.8%,乳腺X线摄影与超声相比易发现肿块钙化点($P=0.001$);超声比乳腺X线摄影易发现同侧ALN肿大($P=0.015$)。93.8%的患者BI-RADS分级为超声IV~V级/乳腺X线摄影IV~V级;BI-RADS III级仅5例,其中3例为超声III级/乳腺X线摄影IV级、2例为乳腺X线摄影III级/超声IV级;无超声和乳腺X线摄影均显示BI-RADS III级或以下的病例。

2.3 术后病理

原发灶ER阴性多见(55例,占68.8%),PR阴性为主(66例,占82.5%),无1例ER阴性/PR阳性。80例患者中,22例(27.5%)发生同侧ALN转移;25例ER阳性患者ALN转移率更低(20.0%);55例ER阴性患者ALN转移率略高(30.9%)。

2.4 术前影像学检查与术后病理结果对照

超声显示肿块边界清楚,但形态欠规则,呈分叶状改变(图1);病理切片低倍镜下示肿瘤呈推挤样生长形成纤维带,局部可见结节状突起(图2);乳腺X线摄影发现钙化点略占优势(图3),病理切片镜下多见肿瘤内坏死灶甚至钙化灶(图4)。

表 1 80例乳腺典型髓样癌患者超声和乳腺X线摄影对肿块特征描述的比较

肿块特征描述	超声(n, %)	乳腺X线摄影(n, %)
边界清	64(80.0)	72(90.0)
形态规则	60(75.0)	64(80.0)
有钙化 ^a	8(10.0)	23(28.8)
同侧腋淋巴结肿大 ^b	31(38.8)	14(17.5)
回声		
低回声	69(86.3)	
等回声	11(13.8)	
血流		
I级	35(43.8)	
II级	3(3.8)	
III级	42(52.5)	

a: 乳腺X线摄影比超声易发现肿块钙化点(P=0.001); b: 超声比乳腺X线摄影易发现同侧腋淋巴结肿大(P=0.015)

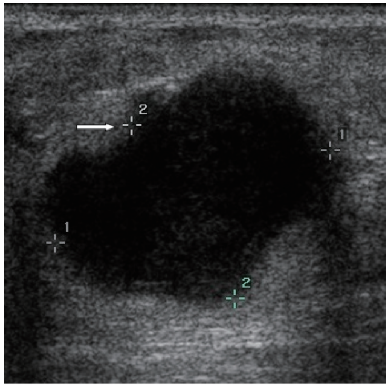


图 1 乳腺典型髓样癌超声表现

肿块边界清楚, 但形态不规则, 呈分叶状(白箭头所示)

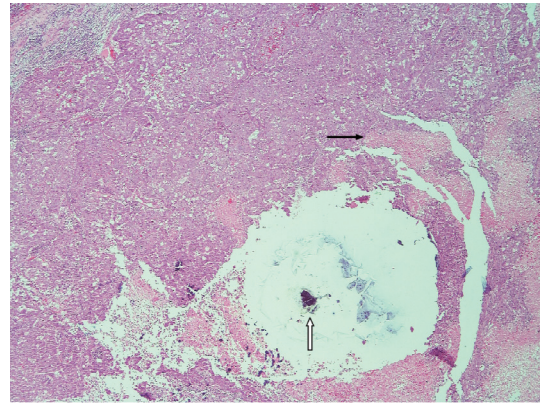


图 4 乳腺典型髓样癌坏死灶病理表现 (HE染色, ×40)

乳腺典型髓样癌坏死灶(黑箭头所示)和钙化点(白箭头所示)

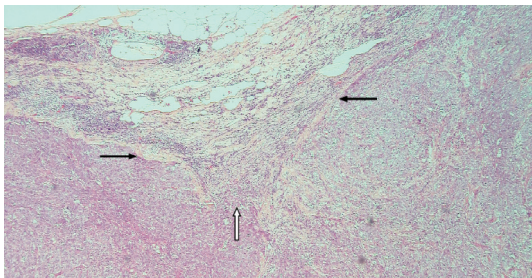


图 2 乳腺典型髓样癌病理表现 (HE染色, ×40)

推挤样生长形成纤维带(黑箭头所示), 局部呈结节样突起(白箭头所示)

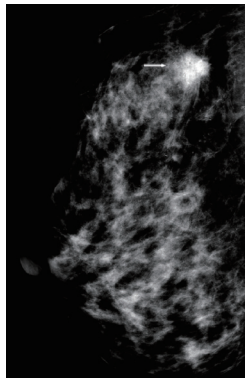


图 3 乳腺典型髓样癌乳腺X线摄影表现

肿块内细钙化点(箭头所示)

术前超声或乳腺X线摄影发现同侧ALN肿大与术后病理对照见表2。48.4%单凭超声提示ALN肿大的患者经病理证实发生转移, 64.3%单凭乳腺X线摄影提示ALN肿大的患者术后病理证实为转移灶, 而超声和乳腺X线摄影均提示ALN肿大后经病理证实转移的患者高达87.5%。肿瘤位于外上象限54例(67.5%)、内上象限16例(20%)、内下象限6例(7.5%)和外下象限4例(5%)。与其他患者相比, 肿瘤位于外上象限的患者术前超声、乳腺X线摄影及两者联合检查提示肿大的ALN发生转移的比例均降低, 分别为38.9%、40.0%和83.3%。ER阴性与阳性患者相比, 同侧ALN转移率高, 但术前超声或超声联合乳腺X线摄影提示肿大的ALN发生转移的比例更低, 分别为31.6% vs. 50.0%和85.7% vs. 100.0%。

3 讨论

本研究中TMBC发病的中位年龄为52岁, 与欧洲患者的发病年龄相仿^[8]。患者均以发现乳腺

表 2 80例乳腺典型髓样癌患者术前影像学发现同侧腋淋巴结肿大与术后病理对照

同侧腋淋巴结肿大	同侧腋淋巴结肿大	病理证实转移	病理证实转移/同侧腋淋巴结肿大(%)
超声	31	15	48.4
乳腺X线摄影	14	9	64.3
超声+乳腺X线摄影	8	7	87.5

肿块就诊，肿块最久可达4年。肿块进行性增大和伴随疼痛症状较少，提示TMBC相对生长缓慢，易被患者和医师忽视。超声或乳腺X线摄影作为乳腺肿瘤筛查常用的工具已广泛应用于临床，乳腺X线摄影因放射性等因素应用普及性不如超声，临床实践中也不将两者同时用于术前检查。本研究选择了术前均行超声和乳腺X线摄影检查的80例TMBC患者，分析影像学特征后发现：在钙化点方面，乳腺X线摄影存在优势；在同侧ALN肿大方面，超声存在优势。BI-RADS分级方面，尽管绝大部分患者为IV级或V级，但5例患者呈现超声或乳腺X线摄影评分Ⅲ级，考虑良性可能。若仅凭一种检查结果制订方案，临床易漏诊。所幸这5例患者术前均联合了乳腺X线摄影或超声检查，提示BI-RADS IV级，考虑肿块为可疑恶性，应活检，从而避免漏诊。另外，肿块有钙化点和ALN肿大是提示恶性可能的影像学表现。鉴于超声和乳腺X线摄影各有优势，可互为补充，故推荐两者联合作为TMBC的术前诊断方法。

TMBC超声图像显示以低回声为主，肿瘤血供较丰富。肿块边缘常较清楚，此与肿瘤呈推挤样生长形成纤维带，从而有完整的肿瘤组织学边界有关。大部分形态规则者，本研究中形态欠规则者占25.0%，低于张秀娟等^[9]报道的48.57%。通过病理对照研究后发现，TMBC镜下可呈结节样推挤形态，从而形成超声图像中的形态不规则，甚至呈分叶状等形状。乳腺肿瘤钙化最常见于导管内癌，其次是浸润性导管癌。与浸润性导管癌患者中近1/2发现肿块钙化相比^[10]，本研究中乳腺X线摄影显示肿块有钙化的TMBC患者占28.8%，略高于顾雅佳等^[11]报道的18.2%。分析其对应的组织病理，发现肿瘤内可见坏死灶，甚至钙化灶，推测与肿瘤细胞合体样生长增殖活跃导致肿瘤内部缺血、缺氧坏死有关。

本研究中，TMBC同侧ALN转移率为27.5%，与国内外报道相仿^[12-13]。TMBC术前超

声同侧ALN肿大的检出率为38.8%，与陈九军^[14]的报道相仿(36.9%)。术前单凭超声发现TMBC患者ALN肿大而预测转移的准确率仅48.4%，张秀娟等^[9]报道为76.8%。这并不是超声技术导致假阳性率如此高，而可能是ALN反应性增生。众所周知，TMBC的典型特征是间质中弥漫性淋巴细胞浸润，宿主对肿瘤细胞存在积极有效的免疫应答^[15]，约75%的乳房淋巴引流至同侧ALN，因此TMBC的ALN肿大极可能是反应性增生所致。Neuman等^[16]报道1例MBC患者术中发现42个同侧ALN肿大，但病理证实仅2个有肿瘤转移，其余均为反应性增生。本研究还发现一个现象，当肿瘤位于外上象限时，术前无论是单用超声或乳腺X线摄影抑或两者联合提示肿大的ALN发生转移的比例均低于总体水平。究其原因可能是外上象限肿瘤淋巴引流至同侧ALN的概率较其他象限增加，故肿大的ALN中存在反应性增生的比例增加。值得庆幸的是，当超声联合乳腺X线摄影后，对ALN转移的预测准确率显著提高(87.5% vs. 48.4%)，且提高的幅度显著大于浸润性导管癌(81.1% vs. 75.7%)^[10]，因此推荐术前两者联用，从而为制订TMBC治疗方案提供更多依据。尽管如此，超声联合乳腺X线摄影对提示ALN是否转移仍存在大于10%的假阳性和假阴性。鉴于TMBC患者中ALN反应性增生的可能性较大和前哨淋巴结活检技术越来越普及，对术前肿块粗针穿刺或切除活检提示TMBC的患者，当术前超声和乳腺X线摄影均提示ALN肿大时，应首选前哨淋巴结活检术，而不是立即行ALN清扫术，从而避免不必要的并发症，导致患者生存质量下降。

本研究中，以ER阴性患者为主，占68.8%，而国外报道ER阴性率更高。Huober等^[8]报道127例欧洲患者中ER阴性占81%；3 348例美国MBC患者中，ER阴性占82.7%^[12]。Cao等^[13]报道，国内某乳腺癌诊疗中心诊治的TMBC患者中ER阴性占59%，与本研究结果接近。本研究还发现，与

ER阳性患者相比, ER阴性患者的ALN转移率更高, 但术前单用超声或超声联合乳腺X线摄影预测ALN肿大为转移的准确率更低。近年来报道绝大部分TMBC为ER阴性^[17-19], 诊断TMBC时除了形态学标准外参考ER阴性的权重也越来越大。因此, 对ER阴性TMBC患者, 当术前超声和乳腺X线摄影均提示ALN肿大时, 不应轻易考虑转移, 应强烈推荐前哨淋巴结活检术。

通过对TMBC患者术前超声和乳腺X线摄影影像学特征与术后病理进行对照, 本研究认为术前超声联合乳腺X线摄影检查不易漏诊, 作为方便、经济和无创的诊断工具, 两者联合检查提示同侧ALN肿大对转移的预测意义相对较大。考虑到TMBC存在同侧ALN反应性增生的可能性较大, 推荐前哨淋巴结活检术。当原发灶位于外上象限或ER阴性表达时, 强烈建议以前哨淋巴结活检术替代ALN清扫术以明确ALN是否转移, 从而避免不必要的并发症给患者带来痛苦。

参考文献

- [1] DENDALE R, VINCENT-SALOMON A, MOURET-FOURME E, et al. Medullary breast carcinoma: prognostic implications of p53 expression [J]. *Int J Biol Markers*, 2003, 18(2): 99-105.
- [2] RAKHA E A, PUTTI T C, ABD EL-REHIM D M, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation [J]. *J Pathol*, 2006, 208(4): 495-506.
- [3] ZHANG J, WANG Y, YIN Q, et al. An associated classification of triple negative breast cancer: the risk of relapse and the response to chemotherapy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(7): 1380-1391.
- [4] JENSEN M L, KIAER H, ANDERSEN J, et al. Prognostic comparison of three classifications for medullary carcinomas of the breast [J]. *Histopathology*, 1997, 30: 523-532.
- [5] WHO. 乳腺及女性生殖器官肿瘤病理学和遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 25.
- [6] American College of Radiology BI-RADS: Ultrasound. Breast Imaging Reporting and Data System: BI-RADS atlas [M]. 4th ed. Reston VA: American College of Radiology, 2003.
- [7] 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.
- [8] HUOBER J, GELBER S, GOLDHIRSCH A, et al. Prognosis of medullary breast cancer: analysis of 13 International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trials [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(11):2843-2851.
- [9] 张秀娟, 林礼务, 陈志奎, 等. 乳腺典型髓样癌与非典型髓样癌的超声诊断分析 [J]. *生物医学工程与临床*, 2012, 16(1): 50-53.
- [10] 夏萍, 郑言言, 仲平, 等. 超声联合乳腺X线摄影诊断乳腺浸润性导管癌及超声征象与P53表达的相关性 [J]. *安徽医学*, 2013, 34(12): 1832-1835.
- [11] 顾雅佳. 乳腺癌的X线表现及病理基础 [J]. *中华放射学杂志*, 2003, 37: 439-444.
- [12] MARTINEZ S R, BEAL S H, CANTER R J, et al. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective [J]. *Med Oncol*, 2011, 28: 738-744.
- [13] CAO A Y, HE M, HUANG L, et al. Clinicopathologic characteristics at diagnosis and the survival of patients with medullary breast carcinoma in China: a comparison with infiltrating ductal carcinoma-not otherwise specified [J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 91.
- [14] 陈九军. 彩色多普勒超声在乳腺髓样癌与乳腺纤维瘤鉴别诊断中的价值 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8(34): 45-46.
- [15] GUO X, FAN Y, LANG R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes differ in invasive micropapillary carcinoma and medullary carcinoma of breast [J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(9): 1101-1107.
- [16] NEUMAN M L, HOMER M J. Association of medullary carcinoma with reactive axillary adenopathy [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1996, 167(1): 185-186.
- [17] BERTUCCI F, FINETTI P, CERVERA N, et al. Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(9): 4636-4344.
- [18] JACQUEMIER J, PADOVANI L, RABAYROL L, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype [J]. *J Pathol*, 2005, 207(3):260-268.
- [19] VINCENT-SALOMON A, GRUEL N, LUCCHESI C, et al. Identification of typical medullary breast carcinoma as a genomic sub-group of basal-like carcinomas, a heterogeneous new molecular entity [J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(2): R24.

(收稿日期: 2015-04-22 修回日期: 2015-06-12)