

乳腺微腺性腺病伴产基质的癌的临床病理分析

Clinicopathologic Analysis of Breast Microglandular Adenosis Complicated with Matrix-producing Carcinoma

SONG Qi, FANG Xian-hua, ZHAN Ying-ying, et al.

宋 琦¹, 方铨华², 詹颖瑛¹, 钱江虹¹

(1.嘉善县第一人民医院, 浙江 嘉善 314000; 2.浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要: [目地] 探讨乳腺微腺性腺病(MGA)的临床特点、病理诊断及转归。[方法] 分析MGA患者的临床病理材料,并复习相关文献。[结果] 组织学上乳腺组织内见腺管弥漫性增生,排列紊乱,分布于间质及脂肪组织中,增生的腺管被覆单层立方或扁平上皮,缺乏肌上皮细胞。部分区域腺管上皮明显异型,并见核分裂,其周围缺乏基底膜,间质见多灶性黏液软骨样基质形成,诊断为乳腺微腺性腺病伴产基质的癌。免疫组化表达:上皮和间质S-100(+),上皮EMA(+),CK7(+),AE1/AE3(+),而ER、PR、CerbB-2、SMA、MSA、Calponin、P63均阴性,Laminin、IV型胶原、网状纤维染色部分区域阴性。[结论] 乳腺微腺性腺病是一种少见的病变,本身可能就是一种癌前病变且与乳腺癌关系密切。

关键词: 乳腺肿瘤;免疫表型分型;病理学,临床

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2014)04-0339-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.04.B017

乳腺微腺性腺病(microglandular adenosis, MGA)是一种少见的乳腺增生性病变,1968年由McDivitt等^[1]第一次描述,直到1983年MGA仍被认为是一种完全良性的病变^[2],但目前发现MGA是癌前病变,文献报道超过27%的MGA病例与随后发生的乳腺癌密切相关^[3]。MGA在临床表现、影像学检查及组织病理学上都不易与乳腺癌鉴别,因此在实际诊断中有一定困难。本文结合组织学特点、免疫组化及特殊染色结果,并复习有关文献资料,对MGA的临床病理特点作一分析讨论,以提高对此病变的认识。

1 资料与方法

1.1 病例资料

患者女性,34岁,发现左乳肿块半年,2010年1月就诊于嘉善县第一人民医院,B超提示左乳外侧实质性低回声肿块,大小2.0cm×1.5cm,形态不规则,呈分叶状,边缘不光整,内部回声不均。行左侧乳腺肿块局部切除,术后病理诊断:左乳微腺性腺病伴间质黏液软骨样化生,切缘阳性。于同年2月第二次行左侧乳腺肿块扩大切除术,术后病理诊断:左乳微腺性腺病伴间质黏液软骨样化生,部分区域呈不典型微腺型腺病,局灶癌变,癌变区域伴产基质的癌(上述两次病理诊断均经上海复旦大学附属肿瘤医院会诊)。随后行左侧乳腺癌改良根治术,术后行化疗,随访48个月,无复发或转移。

1.2 方法

三次手术切除标本均经10%中性福尔马林固定,取材组

织常规脱水、包埋,3μm切片,HE染色,光镜下观察其组织学特点。

免疫组化采用EnVision法进行染色,DAB显色,苏木精复染。采用已知阳性切片对照,以PBS代替一抗作阴性对照。检测抗体包括S-100、AE1/AE3、CK7、EMA、EGFR、ER、PR、CerbB-2、SMA、MSA、Calponin、P63、Ki-67及Laminin、IV型胶原,试剂购自于北京中杉金桥生物技术有限公司。另行PAS、网状纤维特殊染色。

2 结果

2.1 巨检

第一次局部切除标本为不规则肿物,大小1.4cm×1.0cm×1.0cm,表面粗糙,切面灰白质软,部分区域质韧及半透明状,未见肿块边界及包膜。第二次局部扩大切除标本,送检组织带部分乳腺皮肤,大小为4.5cm×3.2cm×2.0cm,切面乳腺组织内见一灰白质硬区,大小约2.5cm×1.5cm×1.5cm,部分为半透明状,与周围乳腺组织分界不清。第三次送检左乳癌局切后的改良根治标本,乳腺瘢痕组织内见出血区及线结反应,大体标本上已无明显肿瘤残留。

2.2 组织学检查

第一次局部切除和第二次扩大切除的标本镜下均见典型的MGA区域,病变组织小腺管弥漫性增生,分布于间质及脂肪组织中,无正常乳腺的小叶状结构,增生的腺管被覆单侧立方或扁平上皮,缺乏肌上皮细胞。细胞立方形或多边形,胞浆透亮,核仁不明显,细胞无不典型性,也未见病理性核分裂,腺腔内有见嗜酸性分泌物(Figure 1)。部分区域腺上皮出现多形性,细胞核大,管腔内分泌物减少,但基底膜完整,符合乳腺不典型微腺性腺病(atypical microglandular adenosis, AMGA)的诊断标准。另一部分区域腺上皮的异型性更为明显,核分裂易见,腺管排列紊乱,与正常乳腺组织在镜下形成明显的对照,诊断为乳腺微腺性腺病伴癌变(Figure 2),即起源于微腺性腺病的乳腺癌(carcinoma arising in MGA, MGACA)。癌变区域局灶保持腺管状的结构,腺腔小或无,也可见筛状排列,这部分为导管内癌;部分区域上皮条索状或单个分布,形成乳腺浸润性癌的改变;间质有多灶性黏液软骨样基质,癌变上皮与黏液软骨样基质直接过渡,为乳腺产基质的癌(Figure 3)。在根治标本中虽然未见AMGA和MGACA,但仍有少量MGA组织残留,根治标本的乳头及乳头上导管未见

通讯作者: 方铨华,主任医师,浙江省肿瘤医院病理科,浙江省杭州市拱墅区半山桥广济路38号(310022);E-mail: fangxh1967@sina.com

收稿日期: 2014-02-14; **修回日期:** 2014-03-04

肿瘤累及，基底切缘也阴性，腋窝 16 枚淋巴结未见肿瘤转移。

2.3 免疫组化和特染

MGA、AMGA 及 MGACA 三个不同区域的上皮细胞 S-100、EMA、CK7、AE1/AE3、EGFR 全部阳性表达(Figure 4、5)，但 ER、PR、CerbB-2 阴性表达，黏液软骨样基质 S100 也阳性表达(Figure 6)；SMA、MSA、Calponin、P63 染色显示上述三个区域腺管周围阴性，提示其周围缺乏肌上皮细胞围绕；

Laminin、Ⅳ型胶原、网状纤维染色在 MGA 中阳性表达，AMGA 中有不连续的阳性表达，而在癌变部分阴性表达，显示癌变部位的腺管缺乏基底膜；Ki-67 在 MGACA 区域大约 15% 的上皮细胞阳性，显著高于 MGA 区域的 2%~3% 和 AMGA 区域的 5%。PAS 染色显示腺腔内分泌物阳性。

3 讨论

MGA 是一种极少见的病变，报道的所有病例均为女性，年龄在 28~82 岁之间，大多数患者因乳腺肿块而被临床疑为

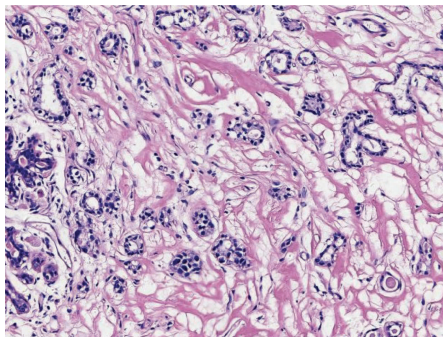


Figure 1 Breast microglandular adenosis (×100)

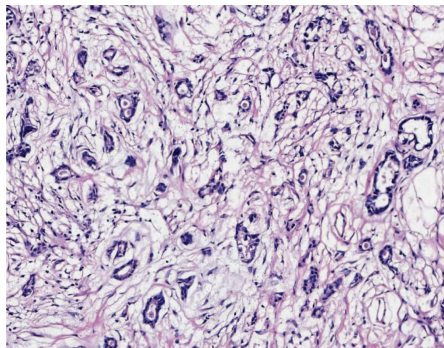


Figure 2 Breast carcinoma arising in microglandular adenosis (×100)

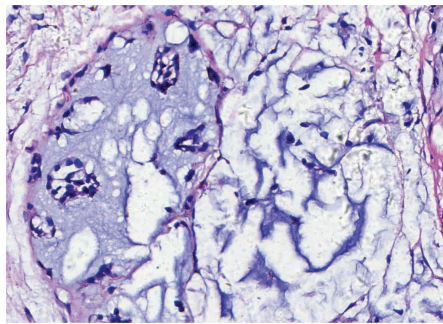


Figure 3 Matrix-producing carcinoma arising in breast microglandular adenosis (×100)

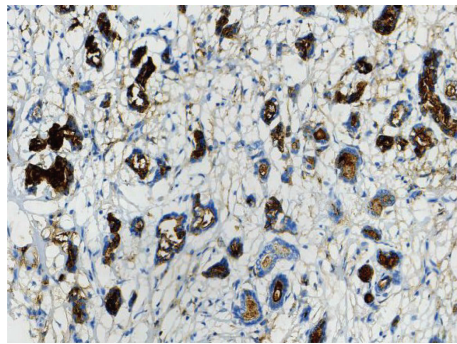


Figure 4 Positive expression of EMA in breast carcinoma arising in microglandular adenosis (×100)

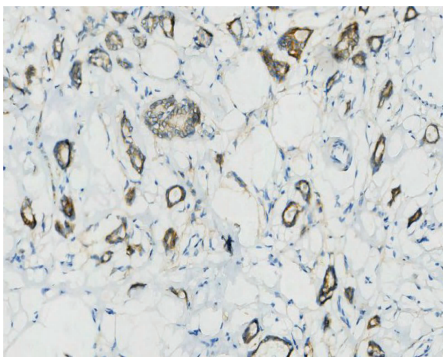


Figure 5 Positive expression of EGFR in breast carcinoma arising in microglandular adenosis (×100)

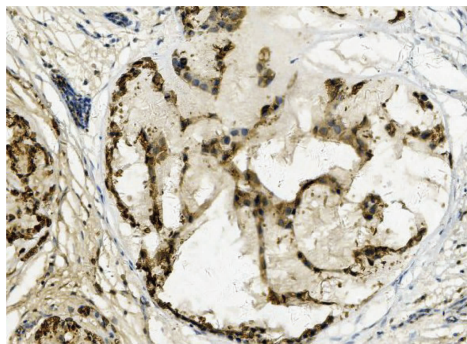


Figure 6 Positive expression of S-100 in matrix-producing carcinoma arising in breast microglandular adenosis (×100)

乳腺癌手术切除后发现^[4],肿块往往境界不清,一般直径在3~4cm之间,极少数可达到20cm,乳腺X线检查发现病变处密度增高,部分病例伴有灶性钙化。

MGA组织学上为小而圆的腺管弥漫性增生,排列紊乱,可呈簇状,但无硬化或受压,周围间质细胞成分少,腺管常呈圆形管状,腔内含有PAS阳性的嗜酸性分泌物,其上皮细胞呈立方形,无顶浆突起,胞浆透明或嗜酸性颗粒状,无核异型性,腺管外周无肌上皮细胞,但腺上皮细胞周围有基底膜围绕,常规组织切片不易辨识,但通过免疫组化检测层粘连蛋白或Ⅳ型胶原发现基底膜^[4],也可藉此与乳腺小管癌鉴别,因为乳腺小管癌的肌上皮细胞与基底膜均缺失。MGA上皮细胞除表达Cytokeratin阳性外,还表达S-100,而ER、PR、CerbB-2表达常阴性。

本例可见典型的MGA表现,以及腺体逐渐增生,腺管大小不规则,腺上皮异型的AMGA表现,进一步发展为MGACA,其中可见导管内癌、浸润性癌及多灶性黏液软骨样基质形成。产基质的癌是一类少见的异源性化生性癌,形态特征是由明显的癌直接过渡为黏液软骨和(或)骨样基质,而无介于其间的梭形细胞区或破骨细胞,最早由Wargotz和Norris于1989年报道^[5]。尽管MGACA比较少见,但在MGACA的病例中,却有相当高比例的产基质的癌^[6]。

本例免疫组化显示MGA、AMGA、MGACA三个不同区域的上皮细胞S-100、EMA、CK7、AE1/AE3、EGFR阳性表达;ER、PR、CerbB-2阴性表达;SMA、MSA、Calponin、P63染色在上述三个区域阴性;Laminin、Ⅳ型胶原、网状纤维染色在MGACA区域阴性,而在MGA区域阳性,提示MGACA区域腺管周围基底膜缺失;PAS染色显示腺腔内分泌物阳性,与文献报道结果一致^[7]。

MGA是良性增生性病变,但与乳腺癌密切相关,Salarieh等^[7]报道和MGA相关进展为乳腺癌的病例达27%,Khalifeh等^[3]报道高达64%(7/11)的MGA病例最终会发展成为乳腺癌。MGACA有多种组织学类型,包括导管内癌和浸润性癌,浸润性癌有腺泡细胞癌、产基质的癌、浸润性导管癌及囊腺癌等,常为上述多种类型并存^[2],其中腺泡细胞癌和产基质的癌有较高比例,有学者认为乳腺腺泡细胞癌的发病机理显示与MGA有关^[8,9],且都为ER、PR、CerbB-2三阴性的乳腺癌,同时MGA与MGACA也被证实有共同分子学上的改变,提示MGA可能是一种癌前病变^[7,10]。

MGA在临床表现及镜下所见与乳腺小管癌等容易混淆,较难判断,免疫组化在鉴别诊断中有重要作用。①与乳腺小管癌的鉴别:MGA常常是多灶性病变,小管癌常单灶性;生长方式都是浸润性生长;MGA腺体圆形较一致,无顶浆突起,核缺乏异型性,小管癌腺体成角、泪滴状,有胞浆突起,核有轻度异型;MGA腺腔内常有嗜酸性分泌物,小管癌则缺乏;MGA有基底膜,小管癌则缺乏;两者都没有肌上皮;MGA上皮细胞S-100阳性,小管癌S-100常阴性。②与浸润性导管癌

的鉴别:浸润性导管癌腺管分布杂乱无章,大小不一,无小叶结构,异型性显著,没有肌上皮及基底膜。③与浸润性小叶癌的鉴别:浸润性小叶癌常常是单个细胞散在分布于纤维间质中,单行条索状排列,条索围绕导管形成特征性的靶心状分布,小圆性管腔结构少见,同样缺乏肌上皮及基底膜。

虽然MGA为癌前病变,外科手术完全切除肿块很少复发,但是MGA往往在纤维间质及脂肪组织中呈浸润性生长,需切除的范围要充分,切除未净的病例很容易复发^[7]。另外需特别注意的是MGA中是否伴有AMGA、MGACA成分,常规病理诊断时要对病变部位充分取材切片才能排除。MGA特别是AMGA与乳腺癌在术中冰冻切片很难鉴别,若误诊为恶性病变会导致过度治疗。

虽然文献显示MGA与乳腺癌发生的相关程度高于其他乳腺腺病^[7,11],MGACA有较高比例的ER、PR、CerbB-2三阴性病例,但报道显示其预后比单纯乳腺癌要好^[11]。本例患者预后较好,随访至今48个月无复发及转移。

参考文献:

- [1] McDivitt RW, Stewart FW, Berg GW. Tumors of the breast [A]. Hartman WH. Atlas of tumor pathology [M]. 2nd ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1968:91.
- [2] Tavassoli FA, Norris HJ. Microglandular adenosis of the breast. A clinicopathologic study of 11 cases with ultrastructural observations [J]. Am J Surg Pathol, 1983, 7(8): 731-737.
- [3] Khalifeh IM, Albarracin C, Diaz LK, et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(4): 544-552.
- [4] Rosen PP. Adenosis and microglandular adenosis [A]. Rosen PP. Rosen's breast pathology [M]. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009. 175-186.
- [5] Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. I. Matrix-producing carcinoma [J]. Hum Pathol, 1989, 20(7): 628-635.
- [6] Shui RH, Cheng YF, Yang WT. Invasive carcinoma arising in breast microglandular adenosis: a clinicopathologic study of three cases and review of the literature [J]. Chinese Journal of Pathology, 2011, 40(7): 471-474. [水若鸿, 成宇帆, 杨文涛. 起源于乳腺微腺体腺病的浸润性癌3例临床病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(7): 471-474.]
- [7] Salarieh A, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis: a review of the literature [J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131(9): 1397-1399.
- [8] Choh CT, Komar V, Courtney SP. Primary acinic cell carcinoma of the breast: a rare lesion with good prognosis [J]. Breast J, 2012, 18(6): 610-611.
- [9] Falletti J, Coletti G, Rispoli E, et al. Acinic cell carcinoma of the breast arising in microglandular adenosis [J]. Case Rep Pathol, 2013, 2013: 736048.
- [10] Shin SJ, Simpson PT, Da Silva L, et al. Molecular evidence for progression of microglandular adenosis (MGA) to invasive carcinoma [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(4): 496-504.
- [11] Resetskova E, Flanders DJ, Rosen PP. Ten-year follow-up of mammary carcinoma arising in microglandular adenosis treated with breast conservation [J]. Arch Pathol Lab Med, 2003, 127(1): 77-80.