

基底细胞样乳腺癌临床病理研究

王海¹, 冷冬妮², 石群立¹, 周航波¹, 姜少军¹, 杜 军¹, 周晓军¹

(1. 南京军区南京总医院病理科, 江苏南京 210002; 2. 解放军第 454 医院病理科, 江苏南京 210002)

[摘 要] 目的 研究基底细胞样乳腺癌的临床病理特点, 并分析其免疫组化及超微结构特征。方法 采用 HE、免疫组化(EnVision 法)及电镜技术观察 12 例基底细胞样乳腺癌。结果 12 例患者均为女性, 年龄 35 ~ 73 岁, 中位年龄 54 岁。肿瘤直径 2.4 ~ 3 cm, 无包膜。组织学上肿瘤组织具有推进式的边缘, 周围伴淋巴细胞浸润。瘤细胞呈合体细胞样, 通常见坏死。所有病例显示为高级别癌, 核分裂象易见。4 例发生淋巴结转移。免疫组化: ER、PR 和 HER2 均阴性, CK5/6 12 例阳性, CK14 阳性 9 例, EGFR 阳性 10 例。电镜示肿瘤细胞有异型性, 胞质内可见张力原纤维丝。结论 基底细胞样型乳腺癌具有独特的组织学与免疫表型特征, EGFR 蛋白常过度表达, 对于 EGFR 分子靶向治疗可能有效。

[关键词] 乳腺; 基底细胞样癌; 免疫组化; 超微结构

中图分类号: R730.267.1 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)04-0293-05

A Clinicopathological study of basal-like breast carcinoma

WANG Hai¹, LENG Dong-ni², SHI Qun-li¹, ZHOU Hang-bo¹, JIANG Shao-jun¹, DU Jun¹, ZHOU Xiao-jun¹ (1. Department of Pathology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, China; 2. Department of Pathology, the 454 Hospital of PLA, Nanjing 210002, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinicopathological features of basal-like breast carcinoma and to analyze their immunohistochemical and ultrastructural features. **Methods** 12 cases of basal-like breast carcinoma were investigated with HE staining, EnVision immunostaining and electron microscopy. **Results** All patients were females, 35 ~ 73 years in age (median 54 years). The tumors were 2.4 ~ 3 cm in diameter, none encapsulated. Histologically, tumors had pushing margins with a peri-tumoural lymphocytic infiltrate and had a syncytial growth pattern. They often showed areas of necrosis. All cases were high grade with a very high mitotic index. 4 cases had nodal metastases. Immunohistochemically, the tumors were negative for ER, PR and HER2, whereas positive for CK5/6 (12 cases), CK14 (9 cases) and EGFR (10 cases). Ultrastructure showed the cells of tumors were heteromorphism, tonofibril in intracytoplasm. **Conclusion** Basal-like breast carcinoma has unique histological and immunohistochemical features. The EGFR protein is often overexpressed in this subtype, so patients might benefit from treatment with anti-EGFR drugs.

[Key Words] Breast; Basal-like carcinoma; Immunohistochemistry; Ultrastructure

基底细胞样乳腺癌(basal-like breast carcinoma, BLBC)是由 Perou 等^[1]最先根据基因表达分型而命名的一组具有基底细胞基因表型的乳腺癌, 该肿瘤不同程度的表达基底细胞角蛋白和肌上皮的标记物。2003 版 WHO 乳腺癌分类尚未将基底细胞样型乳腺癌作为一种独立的分型纳入其中^[2]。但国外已对该肿瘤做了大量的研究, 证明其可能作为一种独特类型乳腺癌而存在。鉴于目前国内临床及病

理医师对 BLBC 研究不多。故收集 12 例 BLBC 对其进行临床病理、免疫表型及超微结构分析, 以期丰富临床及病理医师对这类肿瘤的认识。

1 材料与方法

1.1 标本 收集南京军区南京总医院及解放军第 454 医院 2008 年 1 月 ~ 2009 年 1 月存档及会诊的浸润性乳腺癌病例, 复查切片, 从中挑选相关文献描

基金项目: 南京军区南京总医院青年基金(Q2008065)

作者简介: 王海(1977-), 男, 湖北武汉人, 医学硕士, 主治医师, 从事肿瘤病理专业研究。

述的组织学形态符合或近似 BLBC 的乳腺癌进行免疫组化研究,按照 Nielsen 标准^[3],最终诊断为 BLBC 12 例。

1.2 方法 标本用 4% 的甲醛固定,石蜡切片,行 HE 染色、光镜观察。免疫组织化学采用 EnVision 二步法,高温高压抗原修复,DAB-H₂O₂ 显色。第一抗体为 ER(雌激素受体)、PR(雄激素受体)、HER2(上皮生长因子受体之一)、CK5/6(细胞角蛋白 5/6)、CK14(细胞角蛋白 14)及上皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor,EGFR),所有抗体均购自福州迈新生物技术开发有限公司。免疫组化结果判断:细胞核、胞质或细胞膜上棕黄色颗粒为阳性颗粒。按标本中阳性细胞百分比分别计为-、+、++、+++、++++4 个等级,即不着色为-,0~25%为+,25%~50%为++,>50%为+++。2 例取新鲜肿瘤组织,2.5%冷戊二醛固定,4℃过夜,冷缓冲液漂洗 1 h,1%锇酸固定 1 h,丙酮梯度脱水后,Epon 812 树脂包埋,制成 70 nm 超薄切片,经醋酸铀和柠檬酸铅双重染色后,应用 JEM-1011 透射电镜观察。

2 结 果

2.1 临床特点 所有病例均为女性,年龄 35~73

岁,中位年龄 54 岁。患者均为无意中乳房肿块而就诊;肿块分布于各象限;行乳癌改良根治术,术后均采用 TAC 方案(多西紫杉醇+阿霉素+环磷酰胺)化疗 4~6 疗程。

2.2 病理观察 肉眼观察:肿物直径 2.4~3cm,与周围组织分界不清,切面实性,灰白灰黄色。光镜观察:肿瘤细胞呈巢状或片状生长,常见有推进性边缘(图 1)。9 例出现地图状坏死(图 2)。肿瘤细胞大多呈合体细胞样,细胞胞质丰富、淡伊红色,核大、有异型,核质比高,核分裂象及细胞凋亡易见,瘤巢周围可见中等量淋巴细胞浸润(图 3)。1 例见有梭形细胞化生,化生的梭形细胞呈纺锤形,胞质两端渐细。1 例可见鳞状上皮化生,1 例尚有软骨化生。腋窝淋巴结病理示 4 例有淋巴结转移。

2.3 免疫表型 12 例肿瘤免疫组化表达为:ER、PR 和 HER2“三阴性”,CK5/6 12 例阳性(图 4),CK14 9 例阳性,EGFR 10 例阳性(图 5)。临床资料及病理结果详见表 1。

表 1 12 例 BLBC 的临床病理结果

病例	年龄(岁)	部位(象限)	组织分级	PR	ER	HER2	CK5/6	CK14	EGFR
1	55	左外上	Ⅲ级	-	-	-	++	+	+++
2	52	左外上	Ⅲ级	-	-	-	+++	++	+++
3	45	左外下	Ⅲ级	-	-	-	++	-	++
4	35	中央区	Ⅲ级	-	-	-	+++	++	+++
5	57	右内上	Ⅲ级	-	-	-	++	++	++
6	73	右内下	Ⅲ级	-	-	-	++	-	++
7	61	右外上	Ⅲ级	-	-	-	++	-	-
8	70	右外上	Ⅲ级	-	-	-	+++	+++	+++
9	42	右内上	Ⅲ级	-	-	-	++	+	++
10	56	中央区	Ⅲ级	-	-	-	+++	+++	+++
11	53	中央区	Ⅲ级	-	-	-	++	+	+++
12	49	右外下	Ⅲ级	-	-	-	++	++	-

2.4 电镜观察 2 例肿瘤超微结构形态相似,肿瘤细胞异型性明显,细胞器丰富,胞质内可见张力原纤维丝(图 6)。

3 讨 论

3.1 临床表现 BLBC 约占乳腺癌的 8%~20%^[4],平均发病年龄 49.9 岁,较其他高级别导管癌(平均发病年龄 53.9 岁)发病年龄轻^[5],病因不

明。可能与月经初潮较早、足月妊娠较早、哺乳时间短以及腰臀比较高有关^[6-7]。BLBC 临床呈高度侵袭性,较多发生局部或远处转移(尤其在发病后 5 年内),但较少发生淋巴结转移。BLBC 较易通过血道转移至脑和肺,而较少转移至骨和肝,提示肿瘤具有独特的转移机制,并且发生转移后预后极差^[4]。

3.2 病理诊断 组织学上 BLBC 具有以下特点:①多数呈现高级别导管癌形态特点,肿瘤中央瘢痕多

见,有时可见地图样或粉刺样坏死;②肿瘤具有推挤性边缘;③肿瘤缺乏导管结构;④瘤细胞显著多形性、



图 1 癌组织呈巢状生长,有推进性边缘 HE × 100

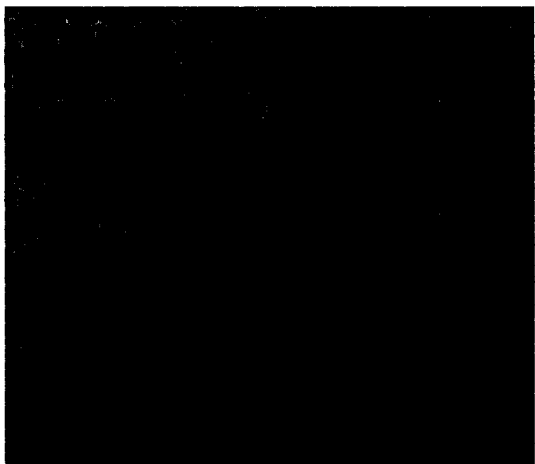


图 2 癌组织中出现地图状坏死 HE × 100

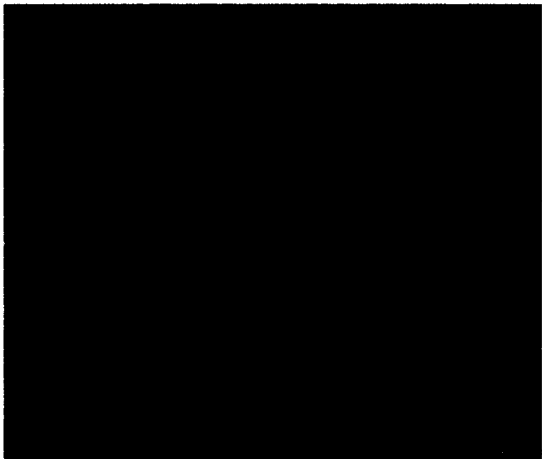


图 3 癌细胞大多呈合体细胞样,异型性大,癌巢周围可见淋巴细胞浸润 HE × 100

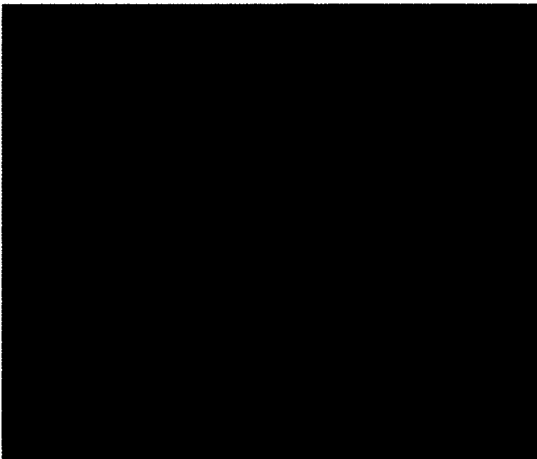


图 4 癌细胞 CK5/6 + + + 免疫组化 HE × 100

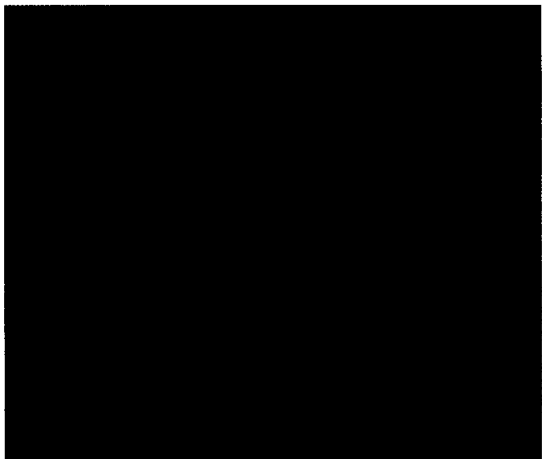


图 5 癌细胞 EGFR + + + 免疫组化 HE × 100

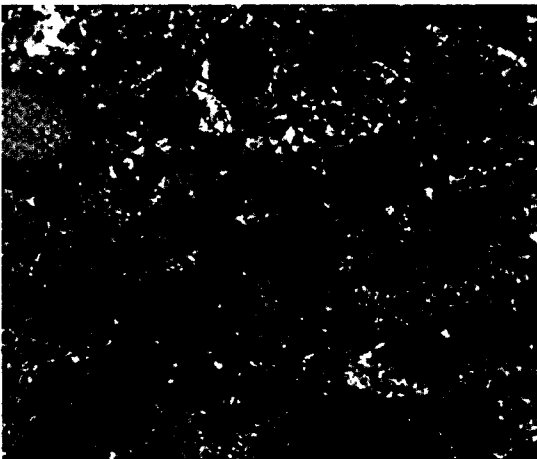


图 6 癌细胞内细胞器丰富,胞质可见张力原纤维 透射电镜 × 800

合体细胞样或基底细胞样,核分裂象和细胞凋亡多见;⑤肿瘤间质极少,其间微血管增生并有中等至多量淋巴细胞浸润。此外,BLBC 中常见化生成分,如梭形细胞、骨细胞或鳞状细胞化生。本组研究中部分病例类似髓样癌(medullary carcinomas)或化生性癌(metaplastic carcinomas)结构。BLBC 的形态学特点显示其与髓样癌及化生性癌在形态学上有很大程度的重叠,提示髓样癌和化生性癌可能是 BLBC 的一个形态学亚型^[8]。

尽管以上形态学特征有利于 BLBC 的诊断,但并不具有特异性。BLBC 的确诊需结合免疫组化检查。目前较为公认的是 Nielsen 等提出的 BLBC 免疫组化诊断标准,即 ER、HER2 阴性表达,CK5/6 和/或 EGFR 阳性表达,本组 12 例按此标准均可诊断为 BLBC。CK5/6 和 CK14 为基底细胞角蛋白。目前,大多数学者认为 CK5/6 是确定 BLBC 最有效的标记物^[9],本研究中 CK5/6 表达率为 100%,敏感性较高,CK5/6 是诊断 BLBC 有价值的标记物。其他一些学者也提出运用 CK14、CK17、P-cad、P63 等标记物来确定 BLBC^[10-12]。总之,根据不同的 BLBC 诊断标准,联合应用多种基底细胞标记物可以提高 BLBC 的检出率。此外,超微结构的观察可进一步支持该型肿瘤具有基底样/肌上皮分化的特征。在本研究中,电镜下肿瘤细胞胞质内出现明显的张力原纤维丝,证实了该类肿瘤细胞是一种基底样细胞。EGFR 作为一种上皮生长因子受体,可能与细胞内信号激酶有关,特别是有丝分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT),他们与细胞增殖加速和细胞生存期延长密切相关,从而促进乳腺肿瘤的形成及发展,BLBC 中 EGFR 高表达与其预后较差密切相关^[12]。本研究中 10 例 EGFR 表达,且均为强阳性表达,提示 EGFR 在 BLBC 的肿瘤发生发展中可能起重要作用。

3.3 治疗与预后 BLBC 中 ER、HER2 阴性表达,因此抗激素治疗及赫赛汀(Herceptin)治疗无效。对于这类所谓三阴性乳腺癌,唯一的治疗方案为系统性化疗,这类肿瘤可能对蒽环类、烷化剂和铂类药物敏感,但其预后仍远比其它类型乳腺癌差^[13]。新的分子靶向治疗尚在摸索阶段。最新的研究表明:EGFR 在 BLBC 中表达增高,因此 EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂,如吉非替尼(gefitinib, Iressa)和埃罗替尼(erlotinib, Tarceva)等对 BLBC 治疗可能有效^[14]。关于 BLBC 的预后,有研究发现 BLBC 具有异质性,

可能存在具有不同预后的亚型,一种侵袭性较强,易早期复发,一种尽管具有侵袭性的形态学特点,但临床不复发^[15]。本组 12 例大多数为新诊断病例,随访时间均不足 1 年,尚不能判别其预后的亚型。患者术后采用经典的 TAC 化疗方案(多西紫杉醇+阿霉素+环磷酰胺),其确切疗效及有无复发等情况尚在观察中。由于对本病的认识较晚,故需加强随访,进一步观察其临床及病理特点以指导治疗。

参考文献

- [1] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2000, 406(6797):747-752.
- [2] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs[M]. Lyon: IARC Press, 2003:10-12.
- [3] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(16):5367-5374.
- [4] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15):2568-2581.
- [5] Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival[J]. Breast Cancer Res, 2007, 9(1):R4.
- [6] Millikan RC, Newman B, Tse CK, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 109(1):123-139.
- [7] Yang X, Sherman M, Rimm D, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007, 16(3):439-443.
- [8] Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation [J]. J Pathol, 2006, 208(4):495-506.
- [9] Livasy CA, Karaca C, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. Mod Pathol, 2006, 19(2):264-271.
- [10] Potemski P, Kusinska R, Watala C, et al. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer[J]. Oncology, 2005, 69(6):478-485.
- [11] Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, et al. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas [J]. Virchows Arch, 2005, 447(4):688-694.
- [12] Lerma E, Peiro G, Ramon T, et al. Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas) [J]. Mod Pathol, 2007, 20(11):1200-1207.
- [13] 张庆慧,徐嘉雯. 提高对基底细胞样乳腺癌和三阴性乳腺癌

- 的认识[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008, 24(2): 131-136.
- [14] Bhargava R, Gerald WL, Li AR, et al. EGFR gene amplification in breast cancer: correlation with epidermal growth factor receptor mRNA and protein expression and HER2 status and absence of EGFR - activating mutations [J]. Mod Pathol, 2005, 18(8): 1027-1033.
- [15] Jumppanen M, Gruvberger - Saal S, Kauraniemi P, et al. Basal

- like phenotype is not associated with patient survival in estrogen - receptor - negative breast cancers[J]. Breast Cancer Res, 2007, 9(1): R16.

(收稿日期: 2009-03-11; 修回日期: 2009-04-02)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)

· 短 篇 ·

42 例下肢深静脉急性血栓彩超诊断体会

杨欲晓, 王义霞, 杨宏亮, 李发兵

(解放军 86 临床部特诊科, 安徽当涂 243100)

[关键词] 彩色多普勒超声; 下肢深静脉急性血栓; 诊断

中图分类号: R445.1 文献标识码: B 文章编号: 1672-271X(2009)04-0297-02

本文对临床确诊的 42 例下肢深静脉急性血栓的患者, 超声多普勒超声检查结果进行回顾, 探讨彩色多普勒超声在下肢深静脉急性血栓诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 我院 2001 ~ 2008 年住院及门诊 42 例临床确诊下肢深静脉急性血栓患者, 男 32 例, 女 10 例。年龄 38 ~ 68 岁, 平均 59.0 岁。多以下肢肿胀、疼痛就诊, 有手术史 19 例, 外伤 8 例, 恶性肿瘤 5 例, 长期卧床 4 例, 有栓塞史 2 例, 遗传因素 2 例, 不明原因 2 例。

1.2 仪器设备 应用百胜 AU4、福田 850-XTD 彩色多普勒超声诊断仪, 线阵探头 7 ~ 10 MHz。

1.3 方法 探查血流方向与声束夹角 $< 60^\circ$, 患者仰卧位, 下肢稍外展、外旋, 膝关节弯曲, 检查髂股静脉、股静脉、腘静脉及胫前静脉、胫后静脉、腓静脉, 必要时探测肌间静脉, 依次连续移动探头逐段扫描成像, 对阳性病变, 间断加压, 结合横切纵切对比检查。主要观察血管内径、管壁弹性及血栓情况, 彩色多普勒超声和多普勒能量图主要观察血管腔内有无血流显示及充盈缺损情况, 用多普勒频谱分析血流速度等血流动力学指标, 以探头加压观察血管腔压闭性, 以栓塞远端加压及瓦氏试验观察静脉血流变化。

2 结 果

42 例患者, 男多于女, 年龄以 40 岁以上多见,

单侧 40 例, 双侧 2 例, 左右侧之比为 3:1。下肢深静脉 44 条按病理分类^[1], 中央型(血栓始发于髂股静脉)6 条, 周围型(血栓始发于小腿肌静脉丛)13 条, 混合型(全下肢深静脉及肌静脉丛均有血栓形成)25 条。彩色多普勒超声显示, 形成血栓部位静脉管腔内径较健侧明显增宽, 管腔内充满实质性低回声, 回声均匀, 少数近似无回声, 血管管壁与血栓界限较清晰, 探头加压后静脉管径无明显变化, 彩色多普勒超声及多普勒能量图显示管腔内无血流信号, 挤压远端肢体时栓塞近心端血流速度的增加减弱或消失, 栓塞远心端血流呈连续性, 但血流期相性消失, 而且对瓦氏运动反应减弱或消失。部分病例于栓塞周边探及迂曲静脉血流信号。

3 讨 论

3.1 下肢深静脉急性血栓超声表现 自彩色多普勒超声应用于外周血管检查以来, 超声检查以无创伤、准确性高、操作简便和重复性好逐渐显现出它的优势, 对近端深静脉血栓诊断的敏感性和特异性达到 97%^[2]。急性血栓一般是指血栓形成后 14 天内, 其超声特征如下: ①血管内低回声; ②静脉增粗; ③可压缩性消失; ④可见自由漂浮血栓; ⑤多普勒信号异常; ⑥侧支循环形成。新近形成血栓回声, 可能表现为无回声, 加压血管可压缩性消失, 是鉴别血栓和正常静脉可靠的证据, 急性血栓尚未附着管壁, 血栓近心端可漂浮于管腔中, 自由漂(下转第 301 页)