

基底细胞样乳腺癌的病理诊断

贺慧杰¹, 戴志坚², 汪 锋¹, 郭 彦¹

(1. 内蒙古自治区人民医院 病理科, 内蒙古 呼和浩特 010017; 2. 内蒙古自治区人民医院 胸部肿瘤外科)

摘 要:目的:探讨基底细胞样乳腺癌的病理形态特征、免疫表型、鉴别诊断,并学习其最新的研究进展。方法:全面观察20例基底细胞样乳腺癌的组织形态特征、免疫组化结果以及临床相关资料,并结合文献报道进行综合研究。结果:20例均为女性患者,年龄在25~71岁之间,平均年龄45岁;镜下形态学特征主要包括推挤样边缘、地图样坏死,高级别核及核分裂易见。免疫组织化学结果:ER、PR、CerbB2均阴性表达,CK5/6有15例明显表达,占75%,5例弱表达,占25%,7例病例中可见EGFR的表达,占35%。结论:基底细胞样乳腺癌是一种特殊类型的乳腺癌,形态学特征和免疫表型独特,被列为一种独立亚型,应该提高对此类疾病的认识。

关键词:基底细胞样;免疫表型;亚型;诊断标准

中图分类号: R71

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)05-0501-03

乳腺癌是威胁女性健康的最常见恶性肿瘤之一,越来越得到人们的重视。基底细胞样乳腺癌(basal-like breast carcinoma, BLBC)是一种特殊类型的乳腺癌,曾经被认为是一种具有肌上皮细胞分化的乳腺浸润性癌,随着乳腺癌分子分型的广泛应用,研究认为BLBC是以一种具有不同生物学行为和临床特征及预后的独立亚型^[1],具有与非特殊类型的浸润性导管癌不同的生物学行为和预后。本文搜集被确诊的BLBC病例,分析其临床特征、病理形态,并结合免疫组织化学染色结果,综合分析,全面剖析此类肿瘤的特征,为更精准的诊断疾病提供准确的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院2011-01~2019-03手术切除标本中被确诊为BLBC的病例共计20例,全部为女性患者,年龄范围25~71岁,平均年龄为45岁。患者临床表现:左乳肿块8例,右乳肿块12例;17例患者均为无痛性肿块,其中体检发现5例,轻微疼痛3例。

1.2 方法

4%多聚甲醛固定标本、经脱水、石蜡包埋、4 μ m切片、常规HE染色,显微镜下观察。免疫组化

采取SP及maxvision法,抗体选用雌激素受体ER、孕激素受体PR、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)、CK5/6、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、Ki-67、p53,抗体购自福建迈新生物技术公司。

1.3 免疫组化结果判定

细胞质、细胞膜或细胞核呈现棕黄色则判定为阳性(据抗体类型确定着色部位)。

2 结果

2.1 形态学特点

20例BLBC肿物最大径范围为1.5~2.5cm;其中边界比较清楚的有14例,6例边界略不清;镜下观察,20例中均出现不同程度的地图样坏死(见图1),推挤样边缘有14例比较明显;核分裂在20例中均易见,核分裂像数量集中为15~30个/10HPF,细胞核异型明显,均为高级别核级(见图2)。

2.2 免疫组织化学

20例均三阴,ER(-),PR(-),CerbB2(-);15例表达CK5/6阳性表达(见图3),占75%;EGFR在其中7例中阳性表达(见图4),占35%;Ki-67及P53表达每例均在40%以上(见图5、6)。P120细胞膜均阳性表达,E-ca均阳性表达。

收稿日期: 2020-06-13; 修回日期: 2020-09-11

作者简介: 贺慧杰(1978-),女,内蒙古自治区人民医院病理科副主任医师。

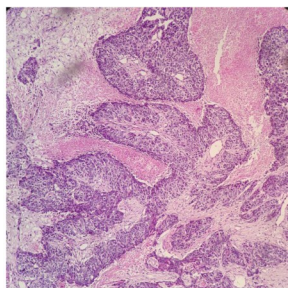


图1 地图样坏死
(HE × 200)

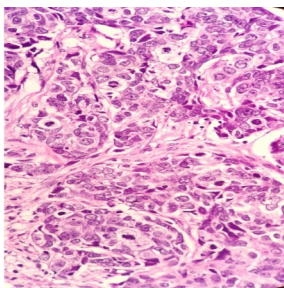


图2 高核级及核分裂易见
(HE × 400)

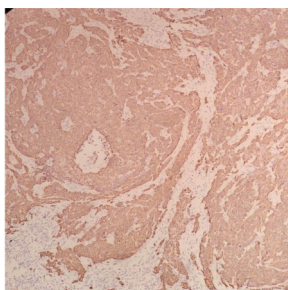


图3 CK5/6 (IHC × 200)

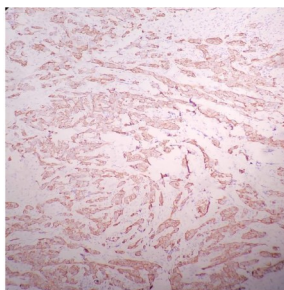


图4 EGFR (IHC × 200)

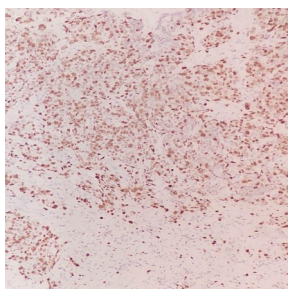


图5 Ki-67 (IHC × 200)

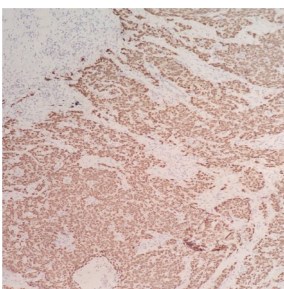


图6 P53 (IHC × 200)

3 讨论

乳腺癌发病率近年来呈逐年上升趋势,是女性最常见的恶性肿瘤之一,因此越来越被人们所关注。伴随分子病理学技术的不断发展进步,对病理诊断要求亦更加精准、细致。浸润性乳腺癌的分类分为浸润性非特殊癌及特殊类型。我们所分析的BLBC是一种特殊类型的浸润性乳腺癌,它是一种异质性大、恶性程度高、预后较差的乳腺恶性肿瘤^[2],与其他类型浸润性癌相比较,BLBC特征较为独特,发病率约15%,好发于美籍绝经前非裔妇女,目前报道认为发病率在年轻的亚裔和南美洲妇女也较高,我们研究的20例中有11例是在20~40岁之间,约占50%,与这一报道基本一致。

BLBC的肉眼检查与其他乳腺癌差别不大,有时会出现明显坏死区域,边缘会比其他乳腺癌稍清

楚,组织学上特征:核级高及较高的增殖指数、地图状坏死、推挤的边缘^[3]、间质淋巴细胞浸润,间质少、呈实性生长,中心纤维化/无细胞,很少与导管原位癌共存。我们研究的20个病例中,全部具备高核级,增殖指数均在40%以上。推挤的边缘及地图样坏死及淋巴细胞浸润,基本出现在每个病例当中,只是出现的量不等。可见基底细胞样乳腺癌的病理学形态上有着不同于非特殊类型乳腺癌的特征,这些特征作为诊断的依据之一。

BLBC大多数ER、PR、HER-2表达阴性,即大多数属于“三阴”乳腺癌,Ki-67在此类肿瘤中表达较高,并提示肿瘤腋窝转移可能性更大^[4~8]。传统意义上通过基因谱检测获得肿瘤的诊断,但成本高及可行性差,所以诊断仍需要通过免疫组化,而免疫组化在ER、PR、HER-2的基础上增加CK5/6及EGFR,可以提高诊断此疾病的准确率。通常BLBC的CK5/6的表达较高,EGFR的表达相对较弱,我们选择的病例中,CK5/6的表达为75%,而EGFR的表达为35%,与一般情况一致,可见CK5/6作为诊断BLBC的作用较大。当CK5/6表达阴性时,可以加做CK14^[9]及CK17。

BLBC需要与以下疾病做鉴别,第一为髓样癌,二者相似之处,如边界清楚,富于淋巴组织,核级较高,免疫组化通常表达为“三阴”。不同之处,基底细胞样乳腺癌常出现地图样坏死,推挤样边缘,免疫组化通常表达CK5/6及EGFR。需要鉴别的第二类疾病:非特殊类型的“三阴”乳腺癌(triple-negative breast carcinoma, TNBC),是指免疫组化染色上具有相同特征的一类乳腺癌,表现为ER、PR、HER-2均为阴性。根据基因图谱的研究,大部分BCBL的ER/PR/HER-2表达均为阴性,也就是说,大多数BLBC属于三阴性乳腺癌^[10]。当乳腺癌受体表达呈现三阴时,需加做CK5/6或CK14、CK17及EGFR,同时寻找形态上的差异,BLBC的形态特征与非特殊类型乳腺癌不同,因此寻找基底细胞样乳腺癌形态特征,结合免疫组化结果,可以做出明确诊断。

治疗,与一般乳腺癌相同,外科手术是局部治疗的首选。由于BLBC免疫组化为“三阴”,因此内分泌治疗对于此类肿瘤不敏感,只有化疗全身治疗相对最有效方法,而BLBC对常规化疗药物亦不敏感,因此化疗药作用也很有限。大量学者把重点着眼于靶向药物的研究,大多数正在进入临床试验。EGFR作用表现为促进肿瘤细胞增殖、(下转第547页)

- Hematol 2016;**91**(2):220-6
- [22]Stebbing J, Ngan S, Ibrahim H, et al. The successful treatment of haemophagocytic syndrome in patients with human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman's disease. Clin Exp Immunol 2008;**154**(3):399-405
- [23]Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. Blood 2005;**106**(8):2627-32
- [24]袁海龙,古力巴旦木·艾则孜,曲建华,等. Castleman病的临床研究,中国临床药理学杂志 2017;**23**(36):1001-6821
- [25]Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. Ann Intern Med 1998;**128**(8):657-62

(上接第 502 页)

侵袭、转移及血管生成等方面,EGFR在BLBC中会有一定程度的表达。因此选用EGFR的抑制剂,能够发挥一定治疗作用,但目前研究认为单纯使用一种抑制剂,治疗效果是相对有限的。目前BLBC靶向治疗的热点集中在DNA修复缺陷、雄激素受体过度表达^[11-15]及酪氨酸激酶抑制剂相关的靶向治疗等方面,但临床仍没有明确有效的靶向治疗药物,探索最有效的治疗途径仍然是研究的重点,通过此次总结分析,可以更清晰的掌握BLBC的临床病理学特征,为今后诊断提供更清晰的思路。

参考文献

- [1] B Adamo, G R R Ricciardi, A Ieni, et al. The prognostic significance of combined androgen receptor, E - Cadherin, Ki67 and CK5/6 expression in patients with triple negative breast cancer[J]. Oncotarget, 2017;**8**(44):76974 - 76986
- [2] Choi YL, Oh E, Park S, et al. Triple-negative, basal-like, and quintuple-negative breast cancers: better prediction model for survival[J]. BMC Cancer, 2010;**10**:507
- [3] PK Lo, B Wolfson, Q Zhou. Cancer stem cells and early stage basal - like breast cancer[J]. World Journal of Obstetrics & Gynecology, 2016;**5**(2):150
- [4] D Bedi, K Vig, S Waduawara, et al. Gene signature for predicting worse relapse - free survival with basal - like breast cancer[J]. Research Reports, 2017;10003: e1 - 12
- [5] Xiaoting Zhao, Jie Sun, Cui Fang Wang. The medical certificate of Ki - 67 in basal - like breast cancer[J]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2016;**25**(5):426 - 430
- [6] Megan A Healey, Kelly A Hirko, Andrew H Beck, et al. Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017;**166**: pp613 - 622
- [7] Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. Mod Pathol, 2006;**19**(2):264-271
- [8] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis O. Basal-like breast cancer: a critical review[J]. J Clin Oncol, 2008;**26**(15):2568-2581
- [9] 王新昭,孙菊杰,刘琪,等. 浸润性乳腺癌不同分子亚型p53与EGFR的表达及相关性分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2015;**7**(2):78-80
- [10] Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application[J]. J Clin Oncol, 2005;**23**(29):7350-7360
- [11] Samol J, Ranson M, Scott E, et al. Safety and tolerability of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, olaparib (AZD2281) in combination with topotecan for the treatment of patient with advanced solid tumors: A phase I study[J]. Invest New Drugs, 2012;**30**(4):1493-1500
- [12] Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, et al. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo [J]. Mol Cancer Ther, 2015;**14**(3):769-778
- [13] Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified[J]. Am J Cancer Res, 2014;**4**(4):353-368
- [14] Thike AA, Yong-Zheng Chong L, Cheok PY, et al. Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast cancer[J]. Mod Pathol, 2014;**27**(3):352-360
- [15] Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, et al. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2017;**619**(1):E4