

· 病例报告 ·

乳房皮肤多形性腺瘤合并乳腺癌一例

杨兴霞¹ 吴冬娣² 梅金红³ 武彪² 陶雪勤³ 廖辉² 刘海平² 李海涛² 李琛琴²

多形性腺瘤(pleomorphic adenoma, PA)是一种好发于涎腺的良性肿瘤,但具有很高的复发率和恶变率。乳腺 PA 在 2012 年 WHO 乳腺肿瘤分类中的定义为一种少见的、形态学类似涎腺 PA(良性混合瘤)的病变^[1]。所谓多形性是指组织结构多形性而不是肿瘤细胞多形性,可有上皮、肌上皮、间叶或间质成分,上皮细胞可呈立方、基底样、鳞状、片巢状、条索状排列或呈管样结构^[2]。南昌大学第一附属医院收治乳房皮肤来源的 PA,合并乳腺癌 1 例,报道如下。

一、临床资料

患者,女,43 岁。2007 年 4 月,于哺乳期发现左侧乳晕区毛孔有一颗粒状红点,触之见血水样液体,肿物增大缓慢。2010 年 8 月,肿物生长至“豌豆”大小,2010 年 12 月于当地医院行肿物切除术,术后病理:病变位于真皮内,呈小叶状分布,肿瘤细胞形成 2 种结构,一种呈小腺管状,位于小叶周边或散在其间,细胞呈圆形,染色质偏深(图 1)。免疫组织化学检查:ER(+),PR(+),大囊肿病液体蛋白(gross cystic disease fluid protein, GCDPF)-15(-)。另一种结构呈片状分布,占据小叶大部分区域,胞质丰富,红染或透亮,细胞核圆形,染色质淡,可见核仁,核分裂不易见,间质内可见较多的黏液样物质及胶原变的纤维样物质。免疫组织化学检查:S-100(++),高分子角蛋白(+),CK5/6(+),乳腺珠蛋白(++),Ki67(5%+),P63(-),CD68(-),HER-2(-)。病理诊断:结合病史,考虑(左乳房乳晕区)PA 可能。

2014 年 2 月,原肿物处毛囊内再次出现肿物,患者自诉“绿豆”大小,增长缓慢。2015 年 4 月开始,患者感觉肿物增长较前增快,2015 年 7 月肿块体积较前增加一倍,于当地医院行肿物切除术。术后南昌大学第一附属医院病理科会诊:组织表面被覆鳞状上皮,并包绕组织形成息肉样外观,部分区域鳞状上皮缺失,坏死组织附着,肿瘤组织紧邻鳞状上皮呈实性结节状分布,结节内可见多个大小不一的小腺腔样结构,腔内可见嗜酸性小球聚集,部分腔内可见小灶状坏死物聚集,瘤细胞胞质丰富,红染或透亮,细胞核呈卵圆形或不规则,可见小核仁,核分裂相偶见。结节间可见反应性增生的纤维组织,结节内外均可见中性粒细胞散在浸润。免疫组织化学检查:ER(-),PR(-),HER-2(-),Ki67(20%+),CK5/6(+++),P63(-),CD10(-),SMA(-),S-100(-),特殊染色示高碘酸-希夫反应(+)。切除组织基底处可见肿瘤组织残留。病理诊断:结合患者病史长,肿瘤生长速度缓慢、位置表浅考虑为(左乳房乳晕区)皮肤,附属器来源肿瘤,但本次肿瘤组织形态境界不清楚,细胞异形性较第 1 次(2010 年 12 月)

明显,Ki67 指数较第 1 次增加,倾向于 PA 复发且增生活跃。临床建议再次手术,获得阴性切缘。患者拒绝手术,接受密切随访观察。

2015 年 12 月,患者自查发现左乳内下象限“黄豆”大小结节,至南昌大学第一附属医院乳腺科就诊,并住院治疗。查体:双乳外形对称,左乳晕 5 点钟方向可见一长约 1.0 cm 手术瘢痕,左乳 7 点钟距离乳头 3.0 cm 处可触及一质韧结节,活动度差,界限不清楚,轻压痛,与皮肤无粘连,对侧乳房未触及包块,双侧腋窝未触及肿大淋巴结。彩色超声检查:左侧乳腺内下象限 7 点钟方向距离乳头 2.5 cm 处,腺体内可见不规则形状的低回声团,大小约 0.7 cm×0.5 cm,纵横比大于 1,边界尚清晰,边缘不光整,呈蟹足样,内部可见小钙化,包块内未见血流信号,BI-RADS 分级 4 级。乳腺 MRI 检查示:(1)左乳 6 点钟见一大小约 0.8 cm×0.8 cm 等 T1、等 T2 信号影,增强早期快速强化,时间-信号曲线呈平台型,其内似见低信号分隔,建议活组织检查。(2)双乳多发小结节,良性增生可能,BI-RADS 分级 3 级,建议随访。患者既往有甲状腺功能亢进病史 10 年,口服碘治疗。2011 年(月份不详),发现甲状腺功能减退,开始服用左甲状腺素钠片至今。

患者上次手术(2015 年 7 月)切缘阳性,本次临床查体可触及质韧包块,彩色超声、MRI 等检查结果示肿块性有恶性可能,肿瘤多次复发心理压力,2015 年 12 月 22 日在全身麻醉下行左乳皮下腺体切除术。手术方案:切除乳头乳晕及其周围 9.0 cm×3.0 cm 皮肤,包含上次手术瘢痕一同切除。游离皮下腺体,完整切除。内下象限距离乳头 3.5 cm 处切开肿块区域见一大小约 1.0 cm×0.8 cm×1.0 cm 肿块,切面灰白质硬,界限欠清,周围组织可触及颗粒感。原陈旧性瘢痕区未见肿块。

术后石蜡病理:“内下象限 7 点钟方向肿块”镜下见肿瘤细胞呈小管状、实性巢状或条索状排列,并于纤维及脂肪组织间浸润性生长,癌细胞大小一致,胞质丰富、红染或空泡,细胞核圆形、染色质细腻、核分裂相不易见,未见坏死(图 2);“肿块周边颗粒感区”镜下见肿瘤细胞呈大的实性巢团状排列,巢周可见肌上皮细胞环绕,巢内细胞大小较为一致,胞质丰富,红染,核分裂不易见,未见坏死,呈 DCIS 表现;“乳晕区原手术切口处”仅见灶状原病灶残留。免疫组织化学:“内下象限 7 点钟方向肿块”ER(90%+),PR(90%+),雄激素受体(androgen receptor, AR)(40%+),HER-2(+),Ki67(8%+),S-100(-),CK5/6(-)。“肿块周边颗粒感区”DCIS 成分:ER(90%+),PR(90%+),AR(80%+),Ki67(1%+)。病理诊断:(1)(左乳房)浸润性癌,非特殊类型,组织学分级 1 级。(2)DCIS,肿块的基底、乳头、及各象限均未见癌累及。肿块周边及 12 点钟方向显示多灶状腺癌伴导管上皮普通型增生,部分呈纤维腺瘤趋势。(3)乳晕区原手术切口处仅见灶状原病灶残留。

患者术后行他莫昔芬内分泌治疗,随访半年未见复发。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2016.06.013

作者单位:314000 浙江省嘉兴市妇幼保健院乳腺科¹;330006 南昌大学第一附属医院乳腺科²,病理科³

通信作者:武彪,Email:cdyfyxk@126.com

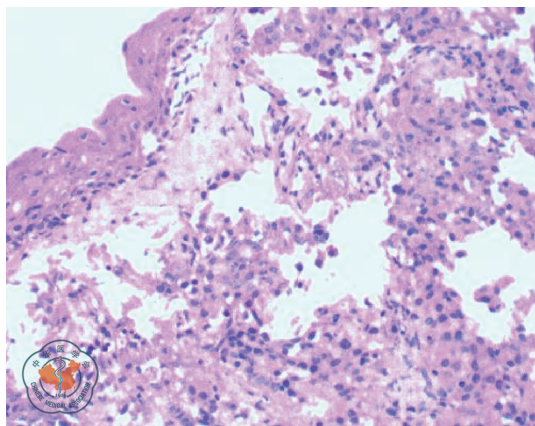


图1 多形性腺瘤患者肿物病理图(HE ×200)

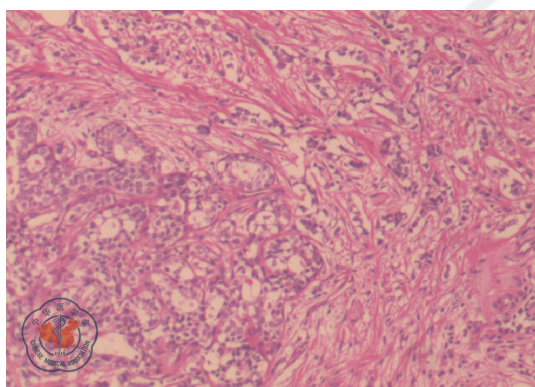


图2 多形性腺瘤患者乳房浸润性乳腺癌病理图(HE ×40)

二、讨论

乳腺 PA 多发于女性^[3]。文献报道,患者发病年龄 18 ~ 85 岁,临床表现为乳晕区可触及肿块,术前诊断困难,通常为术后病理确诊^[4-5]。Diaz 等^[6]对 10 例乳腺 PA 进行了分析,其中 1 例为男性患者,9 例发生于乳头周围,8 例表现为可触及的乳房肿物,2 例伴有乳头溢液。患者均行手术切除,中位随访 4.9 年,患者无远处转移,仅有 1 例局部复发。作者认为该病是一种良性肿瘤,但是如果手术范围不足,残留肿瘤细胞可致局部复发。

乳腺和涎腺均为管泡状内分泌腺,两者在胚胎发育上的同源性及上皮-肌上皮细胞在解剖位置上的分化,导致发生于涎腺的肿瘤发生于乳腺^[7]。PA 可能开始为导管内乳头状瘤,并且可能来自多个导管内乳头状瘤,乳头状瘤的肌上皮细胞受刺激造成间质成分的形成^[8],本例患者肿瘤考虑为乳晕皮肤来源。尽管体外实验结果显示,从乳腺瘤和黑色素瘤提取的肿瘤微环境培养基不影响 PA 细胞分化^[9],但是临床上涎腺 PA 可表现为恶性,目前文献报道有 4 例^[10-11]。

本例患者前 2 次肿瘤位置相同,均位于乳晕区皮肤,考虑为局部复发,且第二次术后免疫组织化学结果显示 ER、PR 由阳性变为阴性, Ki67 表达上升,考虑原发肿物可能存在肿瘤异质性,具有侵袭性的肿瘤细胞复发。术后需密切随访,及时发现局部复发或远处转移。根据本例患者病情变化

及文献报道^[9],笔者认为乳腺 PA 残留病灶可能导致复发甚至恶性转化,所以手术治疗时必须完整切除。鉴于肿瘤有包膜外侵犯和伪足突出,局部切除标本切缘需做病理检查,保证切缘阴性。若因术前考虑为良性包块,未行切缘病理检查者,建议再次手术,以确保达到切缘阴性。本例患者术后 4 个月同侧乳腺腺体内距离原病变区域约 3.0 cm 处发现包块,术后病理为浸润性乳腺癌,考虑为原发病灶。由于病例数尚不能确定 2 种肿瘤类型之间是否存在因果关系。有文献报道,甲状腺功能减退可引起间叶细胞向上皮组织过度,细胞外基质的胶原纤维更疏松,加快乳腺癌的转移^[12]。该患者甲状腺功能亢进 10 年,治疗后近 5 年来演变为甲状腺功能减退,反复局部 PA 复发及乳腺癌是否与甲状腺激素水平波动有关有待进一步研究。

【关键词】 乳腺肿瘤; 多形性腺瘤; 皮肤

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 B

参 考 文 献

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast [M]. Lyon: IARC Press, 2012.
- [2] 丁华野, 张祥盛. 乳腺病理诊断和鉴别诊断 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 64-69.
- [3] Agnantis NJ, Maounis N, Priovolou-Papaevangelou M, et al. Pleomorphic adenoma of the human female breast [J]. Pathol Res Pract, 1992, 188(1-2): 235-241.
- [4] Leekha N, Muralee M, Mathews A, et al. Pleomorphic adenoma of breast-a case report and review of literature [J]. Indian J Surg Oncol, 2014, 5(2): 152-154.
- [5] Di Bonito M, Cantile M, Cerrone M, et al. Synchronous pleomorphic adenoma and invasive ductal carcinoma in distinct breasts [J]. Breast J, 2015, 21(4): 428-430.
- [6] Diaz NM, McDivitt RW, Wick MR. Pleomorphic adenoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases [J]. Hum Pathol, 1991, 22(12): 1206-1214.
- [7] Shah AK, Venkatesan S, Katoch R, et al. Epithelial-myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma in breast: an exotic rarity [J]. Med J Armed Forces India, 2011, 67(1): 74-76.
- [8] Soreide JA, Anda O, Eriksen L, et al. Pleomorphic adenoma of the human breast with local recurrence [J]. Cancer, 1988, 61(5): 997-1001.
- [9] Martinez EF, Demasi AP, Napimoga MH, et al. Myoepithelial cells from pleomorphic adenoma are not influenced by tumor conditioned media from breast ductal adenocarcinoma and melanoma cells: an in vitro study [J]. Oncol Lett, 2015, 9(1): 313-317.
- [10] Hayes MM, Lesack D, Girardet C, et al. Carcinoma ex-pleomorphic adenoma of the breast. Report of three cases suggesting a relationship to metaplastic carcinoma of matrix-producing type [J]. Virchows Arch, 2005, 446(2): 142-149.
- [11] 丁洪基, 王东关. 乳腺恶性多形性腺瘤一例 [J]. 肿瘤防治杂志, 2002, 9(3): 374.
- [12] Martínez-Iglesias O, García-Silva S, Regadera J, et al. Hypothyroidism enhances tumor invasiveness and metastasis development [J]. PLoS One, 2009, 4(7): e6428.

(收稿日期: 2016-01-07)

(本文编辑: 宗贝歌)