

具有骨肉瘤分化的乳腺肿瘤临床病理分析

黄克强, 崔锦珠

广西中医药大学第一附属医院病理科, 广西 南宁 530023

摘要: **目的** 探讨具有骨肉瘤分化的乳腺肿瘤的临床病理特征、免疫组化表达、诊断和鉴别诊断。**方法** 对广西中医药大学第一附属医院病理科 4 例具有骨肉瘤分化的乳腺恶性肿瘤、经乳腺根治术切除的标本, 进行 HE 和免疫组化染色, 结合临床资料分析并文献复习。**结果** 光镜: 4 例患者中恶性叶状肿瘤伴骨肉瘤分化 2 例, 化生性癌伴骨肉瘤分化 1 例, 乳头状瘤伴骨肉瘤分化 1 例。免疫组化: 骨肉瘤成分表达 Vimentin、P120; 化生性癌表达 CK-P、E-Cad、P120、CK14、CK34、P63; 叶状肿瘤梭型间质细胞表达 Vimentin、SMA、CD10、CD34、CD117。**结论** 乳腺骨肉瘤通常为其他类型肿瘤的成分之一, 确诊依靠病理; 恶性度高, 以血道转移为主; 乳腺根治切除是主要治疗措施, 部分病例化疗或局部放疗可能有效。

关键词: 骨肉瘤; 乳腺; 诊断; 鉴别诊断; 免疫组化

中图分类号: R 737.9 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)06-0842-03

Clinicopathological analysis of breast tumors with osteosarcoma differentiation

HUANG Ke-qiang, CUI Jin-zhu

Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530023, China

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological characteristics, immunohistochemical expression, diagnosis and differential diagnosis of breast tumors with osteosarcoma differentiation. **Methods** HE and immunohistochemical staining were performed on 4 cases of malignant breast tumors with osteosarcoma differentiation in the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine. Clinical data were analyzed and the literature were reviewed. **Results**

Among the 4 patients, 2 patients had malignant phyllodes tumor with osteosarcoma differentiation, 1 patient had metaplastic breast carcinomas with osteosarcoma differentiation, and 1 patient had papilloma with osteosarcoma differentiation. Immunohistochemistry: the components of osteosarcoma expressed Vimentin and P120, while the metaplastic carcinoma expressed CK-P, E-Cad, P120, CK14, CK34 and P63. The lobular tumor spindle mesenchymal cells expressed Vimentin, SMA, CD10, CD34, and CD117. **Conclusion** Breast osteosarcoma is usually one of the components of other types of tumors, and the diagnosis depends on pathology. It is highly malignant and mainly metastases to the bloodstream. Radical mastectomy is the main treatment measure, and chemotherapy or local radiotherapy may be effective in some cases.

Key words: Osteosarcoma; Breast; Diagnosis; Differential diagnosis; Immunohistochemistry

乳腺多种良、恶性病变可伴有骨化生, 可为良性骨或骨肉瘤形态。本文收集 4 例具有骨肉瘤成分的乳腺肿瘤患者的临床资料, 分析其临床病理特征、免疫组化表达模式、诊断和鉴别诊断。

1 资料与方法

1.1 临床资料 4 例均为女性, 均因乳腺包块就诊, 就诊时病程 2 个月至 6 年。有 3 例术前诊断乳腺癌, 1 例性质待定。就诊时 3 例有肺结节, 考虑转移灶。见表 1。

1.2 方法 4 例经乳腺肿瘤根治术切除的乳腺恶性

肿瘤标本来自本院病理科, 对标本均进行 HE 和免疫组化染色, 结合临床资料分析并文献复习。标本经 10% 中性福尔马林固定, 常规脱水, 石蜡包埋切片, 自动 HE 和免疫组化染色。即用型抗体: 波形蛋白 (Vimentin)、广谱细胞角蛋白 (CK-P)、上皮性钙黏蛋白 (E-cad)、P120 连环蛋白 (P120)、细胞角蛋白 (CK) 14、CK34、P63、平滑肌肌动蛋白 (SMA)、白细胞分化抗原分化簇 (CD) 10、CD34、CD117、肌红蛋白 (Myoglobin)、雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、人表皮生长因子受体 2 (HER2)、细胞增殖标记 (Ki-67), 为德国罗氏和福州迈新公司产品。

2 结果

2.1 巨检 4例均为乳腺肿瘤根治术标本,肿物最大径7~21 cm(图1a),病程2个月至6年(例2)。圆形、类圆形、结节状,境界清楚,无包膜。切面灰白、灰红,实性,均有出血、坏死,质中至硬,有砂砾感(表2)。

2.2 镜检 境界较清楚,无包膜,例1局部境界不清,浸润横纹肌。均具有骨肉瘤的形态,肉瘤细胞显著异型,核分裂5~15个/HPF,可见骨样组织及软骨样基质形成,部分区域钙化。病例1和病例2大部分区域为叶状肿瘤成分,良性、交界到恶性改变均可见,可见典型叶状结构(图1b),部分区域完全玻璃样变;骨肉瘤区域见明显裂隙状,模拟叶状结构,伴有大量多核巨细胞。病例3浸润癌约占15%,骨肉瘤约占55%,软骨肉瘤约占30%,多灶性钙化,出血、坏死明显,浸润皮肤;病例4绝大部分为骨肉瘤成分,多结节状,部分结节完全钙化、骨化;肿物全部取材,瘤组织

内局灶见个别良性腺体,周围组织呈纤维囊性变,多灶性导管内乳头状瘤(图1c)。见表2。

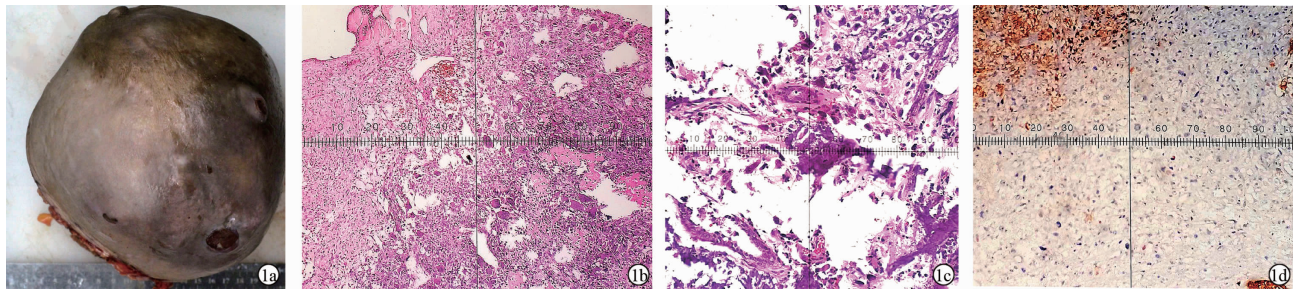
2.3 免疫组化 根据HE形态学的特点,检测相应的组织特异性抗体和文献报道中与预后相关的部分抗体。骨肉瘤成分间叶性抗体 Vimentin 阳性,其中例4还表达 P120;组织特异性抗体如软骨成分钙结合蛋白(S100)阳性,破骨样多核巨细胞 CD68 阳性,横纹肌肉瘤 Myoglobin 阳性;化生性癌上皮性抗体如 CK-P(图1d)、EMA、E-cad、CK5/6、CK34、CK14、P63 阳性,ER、PR、HER2 阴性;叶状肿瘤梭型间质细胞成分表达 Vimentin、CD10、CD34、CD117;骨肉瘤区域 Ki-67 约 60%~100%。

表1 4例具有骨肉瘤分化的乳腺肿瘤的临床、病理资料

病例	年龄	部位	术前诊断	淋巴结	远处转移	随访
1	48	左乳	乳腺癌	0/13	无(初诊)	23个月,肺、肝转移,死亡
2	49	右乳	性质待定	0/19	无(初诊)	4个月,随访中
3	40	左乳	乳腺癌	0/12	无(初诊)	48个月,复发,转移,死亡
4	56	左乳	乳腺癌	0/17	可疑(初诊)	4个月,随访中

表2 4例具有骨肉瘤分化的乳腺肿瘤巨检及镜检结果

病例	肿瘤大小	质地	出血、坏死	钙化	侵犯表皮	肿瘤成分
1	8 cm × 8 cm × 5 cm	中等	有	有	无	叶状肿瘤、骨肉瘤
2	21 cm × 18 cm × 16 cm	中等	有	有	有	叶状肿瘤、骨及横纹肌肉瘤
3	15 cm × 10 cm × 5 cm	中等	显著	有	有	导管癌、骨及软骨肉瘤
4	7 cm × 6 cm × 3.5 cm	硬	显著	显著	无	乳头状瘤、骨及软骨肉瘤



注:1a:病例2巨大乳腺肿瘤,恶性叶状肿瘤伴骨肉瘤、横纹肌肉瘤分化;1b:病例1左上残留的叶状结构,右侧骨肉瘤成分伴大量多核巨细胞(HE, ×100);1c:病例4肿瘤显著钙化,左侧见2个良性腺体(箭头),右上为骨肉瘤成分(HE, ×200);1d:病例3免疫组化浸润癌CK-P阳性,肉瘤成分阴性(免疫组化, ×200)。

图1 4例患者乳腺肿瘤巨检、病理图

3 讨论

具有骨肉瘤分化的乳腺肿瘤罕见,主要有原发性乳腺骨肉瘤、伴骨肉瘤成分的化生性癌和恶性叶状肿瘤,也有个例来源于乳腺纤维腺瘤^[1]和导管内乳头状瘤^[2](本文病例4),也有继发于乳腺良性骨化生的原发性骨肉瘤的病例报道,此类病变占乳腺恶性肿瘤的比例小于1%^[3]。

乳腺肿瘤伴骨肉瘤分化以中老年女性为主,平均年龄大于60岁,个别发生于男性^[4]。通常为无痛的单侧肿物,质中至硬,取决于钙化或骨化的范围和程

度。影像学上肿物呈类圆形或不规则,界限较清楚,部分呈毛刺状,与浸润成分有关。67%的病例影像学可见粗糙或斑点状微钙化,33%的病例影像学类似于纤维腺瘤^[5],所以不是典型良性病变的粗钙化需警惕骨肉瘤^[6],曾有病例被误诊为钙化性纤维腺瘤^[7]。较大的肿瘤可见坏死和空洞形成。少数病例肿物生长很快,从发现到诊断仅有数月时间。血清碱性磷酸酶可升高,常在肿物切除后逐渐恢复^[8]。

乳腺肿瘤伴骨肉瘤分化大部分界限较清楚,可表现任一种骨肉瘤形态,如纤维母细胞型、骨母细胞型、软骨母细胞型、富于破骨样巨细胞型甚至毛细血管扩

张型等。肿瘤细胞形成骨样组织,1/3 以上的病例有软骨成分。来源于叶状肿瘤者上皮细胞常增生呈多层、乳头或筛状。间质细胞异型和核分裂,随恶性度增加而增加,常过度增生,疏密不均,呈袖套样围绕腺管,部分形成典型叶状结构。本组中例 1、例 2 均可见完全玻璃样变的叶状肿瘤成分,可能为该类病例的特点之一。间质可全部为骨肉瘤成分,还可见脂肪肉瘤、软骨肉瘤及横纹肌肉瘤等。来源于化生性癌者还可见原位癌或浸润癌,通常是非特殊型浸润性癌,亦可见其他类型肉瘤成分。当肿瘤以骨肉瘤成分为主,在局部切除、冰冻或者穿刺组织较少时,可引起诊断的困难。如果镜下仅仅见到肉瘤样的细胞伴有骨样基质,上述多种病变都不能排除。病理诊断可报告为伴有骨肉瘤成分的肿瘤,并列举可能的诊断,提示临床需待肿物完整切除后全面判断。如果肿物经广泛取材,镜下未见其他肿瘤成分,并排除了骨的骨肉瘤浸润或转移后,方可诊断为原发性乳腺骨肉瘤^[9],部分病例报道实际上可能为各种良、恶性病变伴骨肉瘤分化。

骨肉瘤成分表达间叶性抗体 Vimentin 和特异性抗体 OPN,本文例 4 P120 阳性,文献未见报道。其他组织特异性抗体如软骨成分表达 S100,多核巨细胞表达 CD68。化生性癌表达上皮性抗体 CK、CK14、CK8/18、CK34、E-cad、P63 等,ER、PR、HER2 常阴性,P63 是化生性癌较为特异的抗体。叶状肿瘤梭型间质细胞表达 EMA、SMA、CD10、CD117、CD34、BCL2、EGFR、VEGF 等,CK 可局灶阳性。CD10、CD117、P53、Ki67 等随肿瘤分级升高而表达增加,可能提示复发潜能^[10]。

乳腺恶性肿瘤伴骨肉瘤分化主要的治疗方案是根治性乳腺切除,叶状肿瘤伴骨肉瘤分化及骨肉瘤患者腋窝淋巴结转移仅有个别报道^[9],不建议常规腋窝淋巴结清扫,而伴异源性分化的化生性癌至多 25% 有淋巴结转移^[11]。本组病例均无淋巴结转移。肿瘤主要通过血道转移,最常见于肺和骨。肿瘤体积大、坏死、边界浸润常与侵袭性行为相关。有研究对 21 例叶状肿瘤伴骨肉瘤分化的病例平均随访 44 个月,11 例存活(52%),8 例在确诊 1 年内出现明显的临床转移,7 例在转移后的 1 年内死亡,骨肉瘤亚型、大小与预后显著相关,骨肉瘤成分使死亡率增加了 33%^[12]。有的病例复发后表现为纯骨肉瘤形态^[13]。化生性癌伴异源性骨及软骨样成分的患者 5 年生存率为 60%^[11]。乳腺骨肉瘤 5 年生存率 38%,单纯肿物切除复发率超过 2/3,乳腺全切后 11%,死亡多在转移后 2 年内^[14]。术后化疗或放疗效果不明确,在肿瘤较大、手术切缘不干净的患者可能有效^[4],国内

有化疗后生存 12 年的报道^[15]。

综上所述,乳腺骨肉瘤多为其他类型肿瘤的成分之一,原发性骨肉瘤罕见,确诊主要依靠病理形态及免疫组化检测。肿瘤早期复发及血道转移多见,预后差。应行乳腺根治手术或改良根治术,叶状肿瘤伴骨肉瘤分化及原发性骨肉瘤不建议常规腋窝淋巴结清扫。联合化疗或局部放疗对部分患者可能有效。由于病例罕见,尚需积累、总结经验,为治疗、改善预后提供依据。

参考文献

- [1] Crèvecoeur J, Jossa V, Gennigens C, et al. Primary osteosarcoma of the breast; a case report[J]. Clin Case Rep, 2016, 4(1): 62-66.
- [2] Alghofaily KA, Almushayqih MH, Alanazi MF, et al. Primary osteosarcoma of the breast arising in an intraductal Papilloma[J]. Case Rep Radiol, 2017, 2017; 5787829.
- [3] Gafumbegete E, Fahl U, Weinhardt R, et al. Primary osteosarcoma of the breast after complete resection of a metaplastic ossification: a case report[J]. J Med Case Rep, 2016, 10(1): 231.
- [4] Szajewski M, Kruszewski WJ, Ciesielski M, et al. Primary osteosarcoma of the breast; a case report[J]. Oncol Lett, 2014, 7(6): 1962.
- [5] Bahrami A, Resetkova E, Ro JY, et al. Primary osteosarcoma of the breast: report of 2 cases[J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131(5): 792-795.
- [6] Kurata K, Anan K, Ishikawa N, et al. A case of primary extraskeletal osteosarcoma of the breast[J]. Surg Case Rep, 2018, 4(1): 121.
- [7] Bennett DL, Merenda G, Schnepf S, et al. Primary breast osteosarcoma mimicking calcified fibroadenoma on screening digital breast tomosynthesis mammogram[J]. Radiol Case Rep, 2017, 12(4): 648.
- [8] Kallianpur AA, Gupta R, Muduly DK, et al. Osteosarcoma of breast: a rare case of extraskeletal osteosarcoma[J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(2): 292-294.
- [9] Mujtaba B, Nassar SM, Aslam R, et al. Primary osteosarcoma of the breast: pathophysiology and imaging review[J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2020, 49(2): 116-123.
- [10] SJ LSEIS. WHO classification of tumours of the breast[M]. Lyon, France: IARC Press, 2012.
- [11] Claver M, Cuevas J, Burgos E. Primary breast osteosarcoma[J]. Acta Obstet Ginecol Hisp Lusit, 1978, 26(8): 489-494.
- [12] Nieto-Coronel T, Salazar-Campos JE, León DC, et al. Breast osteosarcoma originating in a Phyllodes tumor. Report of one case[J]. Rev Med Chil, 2017, 145(8): 1076-1082.
- [13] Sarkar S, Kapur N, Mukri HM, et al. Chondroblastic osteosarcoma of breast in a case of Phyllodes tumour with recurrence, a rare case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2016, 27: 189-191.
- [14] Silver SA, Tavassoli FA. Primary osteogenic sarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of 50 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22(8): 925-933.
- [15] 胡毅, 冯奉仪, 那加. 乳腺原发性骨肉瘤 1 例[J]. 癌症, 2003, 22(8): 896.