

原发性乳腺血管肉瘤 2 例诊治探讨

冯晓锐¹, 张倩¹, 赵静¹, 宋张骏², 王虎霞², 杨晓民², 贺赛², 王袖熙²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710068; 2. 陕西省肿瘤医院乳腺病院, 陕西 西安 710061

关键词: 乳腺肿瘤; 血管肉瘤; 全乳切除术

中图分类号: R 737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)01-0095-03

乳腺血管肉瘤(breast angiosarcoma)是一种起源于血管或淋巴管内皮细胞的罕见乳腺肿瘤,仅占所有乳腺恶性肿瘤的 0.05%^[1],因其快速增殖和浸润生长的特性,所以预后较差,中位无瘤生存期为 2.26 年,总生存期为 2.96 年^[2]。乳腺血管肉瘤分为原发性和继发性两种,原发性乳腺血管肿瘤(primary breast angiosarcomas)病因不明,发病机制可能与缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、Wilms 肿瘤-1 蛋白(WT-1)在体内的过度表达有关^[3],多见于 20~40 岁的年轻女性^[4-6];继发性乳腺血管肿瘤(secondary breast angiosarcomas)常见于老年女性,多有接受保乳手术和放射治疗或胸壁放射治疗的病史^[7-10],或有慢性淋巴水肿的并发症^[11]。对于乳腺血管肉瘤这种较为罕见的肿瘤,由于临床对其的认识不足和组织学特异性不强,所以诊断较为困难,且缺乏相应的统一治疗指南。本文报告两例原发性乳腺血管肉瘤患者均于 2015 年确诊,病变位于乳腺实质内,行全乳切除术治疗,术后病理组织学证实完全切除,切缘阴性。术后每半年随访,手术区域无肿瘤复发。笔者通过对该两例原发性血管肉瘤诊治的报道,结合文献复习,深入探讨该疾病的临床表现、特征及治疗原则,以期引起临床研究者对乳腺血管肉瘤早期诊断、规范诊治的重视。

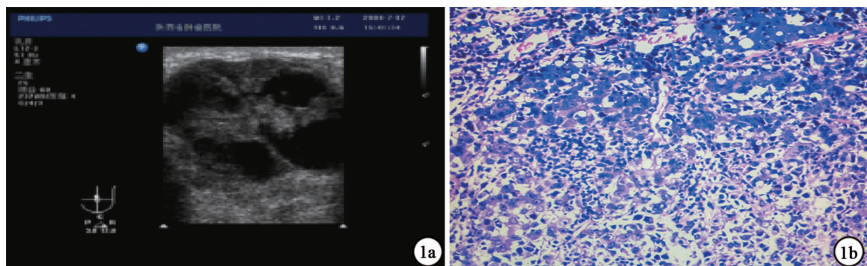
1 临床资料

1.1 例 1 女性,24 岁,已婚,发现左乳包块 6 年,2015 年 6 月就诊于陕西省肿瘤医院。查体:左乳晕区乳头后方可触及 1 个 4.5 cm × 4.5 cm × 4.0 cm 大小肿块,边界清楚,质硬,光滑,类圆形,活动良好,无压痛,无乳房皮肤褪色、红色斑块、紫癜性皮肤结节。右乳未触及肿块,双侧及锁骨上均未触及肿大淋巴

结。B 超(图 1a):左乳囊实混合包块,轮廓欠清晰,考虑纤维腺瘤伴液化坏死(BI-RADS 3 类)。X 线胸片:左下肺左乳重叠处团块状高密度影,考虑乳腺病变重叠所致。诊断:左乳包块性质待查,左乳纤维腺瘤?在全麻条件下行左乳肿块切除术,术中可触及左乳晕腺体深面 1 个直径 4.0 cm 包块,类圆形,边界不清,包膜不完整,质中等硬度。术中病理:左乳上皮样血管肉瘤。遂于全麻条件下行左乳单纯切除术,术后病理(图 1b):左乳上皮样血管肉瘤,乳头及基底未见瘤浸润;免疫组化:CD31(+),FVⅢ(-)。术后患者切口恢复良好,手术区域无肿瘤复发,生活质量无影响。术后每半年随访,正常随访至今。

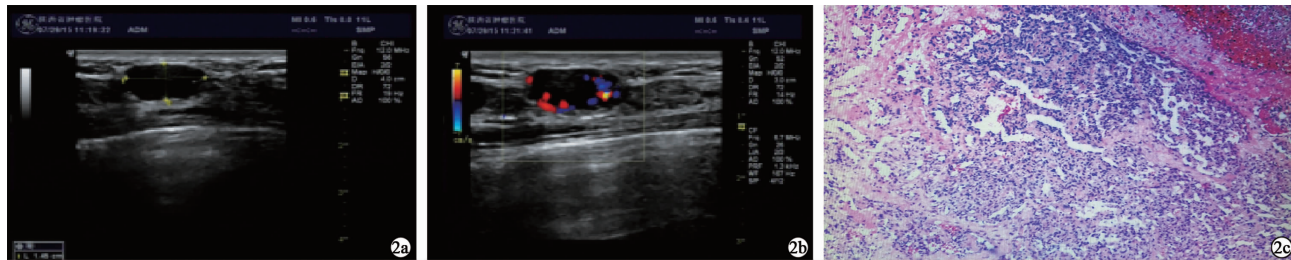
1.2 例 2 女性,39 岁,已婚,发现右乳包块 2 月,2015 年 7 月就诊于陕西省肿瘤医院。查体:右乳外下 7 点方向、距乳头 3.0 cm 可触及一约 1.5 cm × 1.0 cm × 1.0 cm 肿块,质地较硬,无疼痛,乳房无皮肤褪色、红肿、破溃、紫癜性皮肤结节,乳头无溢液等症状,左乳未触及肿块,双侧腋窝及锁骨上未触及肿大淋巴结。X 线钼靶:双乳致密性结构未见明确肿块。B 超(图 2a):右乳见 1.4 cm × 0.7 cm 低回声结节,边界清晰,形态规则,内可见少许液性暗区;彩色多普勒(图 2b):血流信号丰富,考虑右乳纤维腺瘤。于全麻条件下行右乳肿块切除术,术中病理(图 2c):右乳组织由相互吻合的血管组成,局灶界限不清,内衬细胞轻度异性,偶见核分裂,片内结构符合血管肉瘤 I 级;免疫组化:CKpan(-),CD31(+),CD34(+),FVⅢ(+),Ki67(局灶 10%)。根据病理结果行右乳单纯切除术,术后病理提示手术区未见肿瘤残留,乳头及基底未见肿瘤浸润。术后恢复平稳,生活质量不受影响。术后每半年随访,随访至今,手术区域无肿瘤复发。

两例患者均诊断为原发性乳腺血管肉瘤,病变位于乳腺实质内,均于全麻条件下行全乳切除术进行治疗,术后组织学证实完全切除,切缘阴性;术后每半年随访,随访至今,手术区域无肿瘤复发,患者生活质量不受影响,目前继续随访中。



注:1a:B 超声像图;1b:术后病理图(HE 染色, ×100)。

图 1 例 1 患者乳腺 B 超图及左乳单纯切除术后病理图



注:2a:乳腺 B 超图;2b:乳腺彩色多普勒图;2c:术后病理图(HE 染色, ×100)。

图 2 例 2 患者乳腺 B 超、彩色多普勒及右乳肿块切除术后病理图

2 讨论

乳腺血管肉瘤是一种罕见的乳腺肿瘤,且恶性程度较高,目前临床对这种恶性肿瘤的了解较为局限。原发性乳腺血管肉瘤的病因和发病机制尚不明确,而继发性的血管肉瘤多于保乳手术加放射治疗后发生,或继发于上肢慢性淋巴水肿。其临床表现多样,常表现为皮肤褪色、蓝紫色斑块、孤立性皮肤结节或肿块,易被误判为是皮肤瘀伤或者乳腺纤维腺瘤,因而可能延误正确的诊断^[12]。

乳腺血管肉瘤的初步筛查包括乳腺 X 线和乳腺超声。乳腺 X 线检查可显示为非特异性皮肤增厚、不确切的钙化灶、表面肿块或局灶性不对称,对于乳腺血管肉瘤的诊断并无特异性的帮助,且对于亚洲女性来讲,年轻女性多呈致密性乳腺,可能会掩盖任何肿块的可视化,这也是诊断困难的原因之一。乳腺超声可以确认存在可触及的肿块,彩色多普勒可显示探测部分的血流丰富^[13],提示在乳房 B 超检查时要注意视诊,对于同时具有皮肤青紫和肿块血流丰富者,需考虑乳腺血管肉瘤的可能。MRI 在诊断乳腺血管肉瘤病变中具有很好的作用,常显示为非均匀的增强的肿块,肿瘤级别越高,增强越明显;高级别的血管肉瘤具有恶性病变的快速增强和洗脱特征^[12-14]。另外, MRI 还可对全乳切除术后肿瘤残留或复发情况进行监测。局部肿块的穿刺病理检查可明确乳腺血管肉瘤的诊断,但由于穿刺造成的肿块内部血流动力学变化可能进一步加速肿瘤细胞的全身扩散,且血管肉瘤组织学呈多样性表现,因此推荐肿块完全切除后

的多部位多切面镜检,同时加做与血管内皮相关抗原的抗体 CD31、ERG、FLI-1、STAT6 的免疫组化,有助于血管肉瘤的诊断^[15]。本文两例患者的病理报告中肿瘤细胞 CD31、CD34 阳性,这在诊断时有助于与孤立性纤维性肿瘤相鉴别。

对于有胸部放射治疗因素的患者,由乳腺血管肉瘤引起的皮肤增厚或肿块可能会被误判为放射治疗后的皮肤反应,从而建立明确的血管肉瘤的诊断也比较困难。继发性乳腺血管肉瘤的肿块常位于胸壁皮肤,其与放射治疗后的放射相关皮肤非典型血管病变(atypical vascular lesions of the skin, AVL)不同, AVL 表现为离散的皮肤结节或肿块,是由扩张的血管局灶性增殖而形成,扩张的血管的镜下观为单层紧密排列的内皮细胞^[16]。将 AVL 与血管肉瘤区分开来很重要,组织活检有助于做出判断。为了充分表明 AVL 预后的重要性,需要建立长时间的随访,但目前没有证据表明 AVL 代表了放射性血管肉瘤的前兆^[16]。

乳腺血管肉瘤的恶性程度高^[17],一旦发现并确诊,应选用全乳切除术进行治疗。马榕等^[18]对国内乳腺血管肉瘤的随访病例报道进行回顾性分析发现,所研究患者首次进行肿块扩大切除术后半年全部复发,且复发后再次进行乳腺根治术后也难以达到局部控制。本文报道的两例患者,经肿块切除术后的病理确诊为乳腺血管肉瘤,立即实施全乳切除术治疗,术后多次随访手术区域无肿瘤复发,患者生活质量不受影响。由于乳腺血管肉瘤主要经血道转移至肺、肝、骨等,局部淋巴结很少受累,所以不建议进行常规腋窝淋巴结清扫^[19],但由于淋巴结转移的可能性高

达 6.1%^[20],也有部分手术者进行前哨淋巴结活检来决定是否进行淋巴结清扫。部分患者也使用放疗和化疗方案,其化疗方案多来源于其他部位的血管肉瘤治疗措施,对于乳腺血管肉瘤的相关治疗指南尚未明确统一^[21]。乳腺血管肉瘤的病理分级无预后价值,形态学低级别的血管肉瘤也常有转移^[15]。Laé 等^[21]比较了 32 个放射性血管肉瘤(radiation-induced angiosarcomas)标本和 15 个散发性血管肉瘤标本中染色体 8q24.21 的 c-myc 扩增,在所有放射性血管肉瘤病例中发现了 c-myc 致癌基因的扩增(5~20 倍),但仅在 1 个散发性血管肉瘤中发现了放射性血管肉瘤的特异性致癌途径。这表明 c-myc 对于放疗后血管肉瘤和非放射性相关的血管肉瘤具有鉴别意义。从另一角度来讲,这些数据还表明 c-myc 可能是靶向治疗放射性血管肉瘤的潜在靶点^[21]。

综上所述,临床医生对于乳房皮肤褪色、红色斑块、紫癜性皮肤结节或保乳术后的可疑皮肤病变要加强识别,特别是对没有包膜的孤立肿块、肿块周边出现出血带、有放射治疗病史的患者要高度重视,对存在肿块者应进行组织活检以明确诊断。对于接受过放射治疗的乳腺癌患者,也应该进行关于可疑皮肤病变识别的教育。

参考文献

- [1] da Silva BB, Eulálio Filho WMN, Costa PVL, et al. A rare case of primary breast angiosarcoma in a male: a case report[J]. BMC Cancer, 2018, 18: 978.
- [2] Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, et al. Angiosarcoma of the breast [J]. Cancer, 2005, 104(12): 2682-2688.
- [3] Al-Salam S, Balalaa N, Faour I, et al. HIF-1 α , VEGF and WT-1 are protagonists in bilateral primary angiosarcoma of breast: a case report and review of literature[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2012, 5(3): 247-253.
- [4] Nascimento AF, Raut CP, Fletcher CD. Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic[J]. Am J Surg Pathol, 2008, 32(12): 1896-1904.
- [5] Shet T, Malaviya A, Nadkarni M, et al. Primary angiosarcoma of the breast: observations in Asian Indian women[J]. J Surg Oncol, 2006, 94(5): 368-374.
- [6] Pandey M, Mathew A, Abraham EK, et al. Primary sarcoma of the breast[J]. J Surg Oncol, 2004, 87(3): 121-125.
- [7] Abbott R, Palmieri C. Angiosarcoma of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2008, 5(12): 727-736.
- [8] Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma [J]. Cancer, 2001, 92(1): 172-180.
- [9] Brenn T, Fletcher CD. Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: clinicopathologic analysis of 42 cases [J]. Am J Surg Pathol, 2005, 29(8): 983-996.
- [10] Mery CM, George S, Bertagnolli MM, et al. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival[J]. Cancer, 2009, 115(18): 4055-4063.
- [11] Majeski J, Austin RM, Fitzgerald RH. Cutaneous angiosarcoma in an irradiated breast after breast conservation therapy for cancer: association with chronic breast lymphedema [J]. J Surg Oncol, 2000, 74(3): 208-212.
- [12] Yang WT, Hennessy BT, Dryden MJ, et al. Mammary angiosarcomas: imaging findings in 24 patients [J]. Radiology, 2007, 242(3): 725-734.
- [13] Glazebrook KN, Morton MJ, Reynolds C. Vascular tumors of the breast: mammographic, sonographic, and MRI appearances [J]. AJR Am J Roentgenol, 2005, 184(1): 331-338.
- [14] 胡维维 石慧娟 吕晋, 等. 乳腺血管肉瘤 8 例临床病理分析 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(9): 1045-1047.
- [15] 刘高秀 李文涛 吴凯彦, 等. 乳腺原发性血管肉瘤一例 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(3): 399-400.
- [16] Fineberg S, Rosen PP. Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma [J]. Am J Clin Pathol, 1994, 102(6): 757-763.
- [17] Zelek L, Llombart-Cussac A, Terrier P, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(13): 2583-2588.
- [18] 马榕, 张凯. 乳腺原发性血管肉瘤的临床病理特征及术式选择 [J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(3): 244-246.
- [19] Keung EZ, Chiang, Voss RK, et al. Defining the incidence and clinical significance of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma [J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(1): 170-177.
- [20] Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review [J]. Oncologist, 2012, 17(3): 405-418.
- [21] Laé M, Lebel A, Hamel-Viard F, et al. Can c-myc amplification reliably discriminate postradiation from primary angiosarcoma of the breast? [J]. Cancer Radiother, 2015, 19(3): 168-174.

收稿日期: 2019-04-08 修回日期: 2019-06-24 编辑: 石嘉莹