

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.012

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.012

10例单纯性乳腺大汗腺癌及其癌前病变

贾静¹, 柳剑英², 石新兰¹, 高菲²

(1. 北京市石景山医院, 首都医科大学石景山教学医院病理科, 北京 100043;

2. 北京大学医学部基础医学院病理学系, 北京大学第三医院病理科, 北京 100191)

[摘要] 目的: 探讨单纯性乳腺大汗腺癌(apocrine carcinoma, AC)及癌前病变的临床病理特点、免疫表型及预后特征。方法: 收集2004至2014年10例单纯的乳腺AC患者的临床资料及随访资料, 进行病理组织形态学观察和免疫组织化学染色, 并复习相关文献。结果: 10例患者平均年龄60.5岁, 其中大汗腺型导管原位癌(apocrine ductal carcinoma in situ, ADCIS)3例, ADCIS伴浸润性大汗腺癌(invasive apocrine carcinoma, IAC)5例, 大汗腺型包裹性乳头状癌1例, 大汗腺型包裹性乳头状癌伴IAC 1例。镜下癌细胞均为高核级, 细胞大, 界清, 胞质丰富, 嗜酸或透明, 颗粒状, 核增大, 核仁大而突出。10例均呈雌激素受体(estrogen receptor, ER), 孕激素受体(progesterone receptor, PR)阴性和雄激素受体(androgen receptor, AR)阳性表达, 9例囊泡病液体蛋白15(gross cystic disease fluid protein 15, GCDFFP-15)弥漫阳性, 4例人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性。10例癌旁均可见大汗腺病变谱系化发展过程的不同阶段病变。9例患者随访12~46个月, 均存活, 无复发和转移。结论: 单纯的乳腺AC罕见, 细胞形态及免疫表型具有诊断意义, 多合并其他良性和不典型大汗腺病变。预后可能相对较好, 有待进一步证实。

[关键词] 乳腺癌; 大汗腺癌; 临床病理

Simple breast apocrine carcinoma and its precancerous lesions: A case report of 10 cases

JIA Jing¹, LIU Jianying², SHI Xinlan¹, GAO Fei²

(1. Department of Pathology, Beijing Shijingshan Hospital, Shijingshan Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 100043;

2. Department of Pathology, Peking University Health Science Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract **Objective:** To study the clinicopathological characteristics, immunophenotype and prognosis of simple apocrine carcinoma (AC) of breast and precancerous lesion. **Methods:** The medical records and histological diagnosis of 10 patients with simple AC of breast were evaluated retrospectively, and these 10 cases were studied with immunohistochemical staining. Related literatures were also reviewed. **Results:** The mean age of the 10 cases was 60.5 years old, with 3 cases of apocrine ductal carcinoma in situ (ADCIS), 5 cases of ADCIS

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-16

通信作者 (Corresponding author): 柳剑英, Email: liujianying@bjmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 石景山区医学重点扶持专科建设项目 (20170008)。This work was supported by the Shijingshan Medical Science Major Supported Specialized Subject Construction Project, China (20170008).

with invasive apocrine carcinoma (IAC), 1 case of apocrine encapsulated papillary carcinoma and 1 case of apocrine encapsulated papillary carcinoma with IAC were included. The microscopically characteristics of AC cells in the 10 cases were presented as follows: the enlarged cells with distinct borders, cells with abundant eosinophilic or clear cytoplasm containing granules, high nuclear grade, and large nuclei with prominent nucleoli. Immunohistochemically, the neoplastic cells were positive for androgen receptor (AR), while negative for estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in 10 cases; positive diffuse for gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFFP-15) in 9 cases; positive for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in 4 cases. In addition, the histological spectrum of apocrine lesions and precancerous lesions could be found in 10 cases. Clinical follow-up information demonstrated that 9 cases were survival and had no recurrence and metastasis in 12–46 months. **Conclusion:** Simple AC of breast is a rare specific entity of breast carcinoma, showing unique cell morphology and immunophenotype and often with benign and atypical apocrine lesions. Simple AC of breast may have a well prognosis than an invasive breast carcinoma of no special type. Further studies are needed with regard to its prognosis.

Keywords breast carcinoma; apocrine carcinoma; clinical pathology

乳腺大汗腺癌(apocrine carcinoma, AC)在2003年版WHO乳腺肿瘤分类^[1]中的定义是由90%以上显示大汗腺形态和免疫组织化学特征的肿瘤细胞构成的癌。在2012年版WHO乳腺肿瘤分类^[2]中,将任何具有大汗腺细胞特点的浸润性癌归为具有大汗腺分化的癌,包括多数浸润性癌中局灶显示的大汗腺分化,以及广泛的大汗腺分化(单纯性AC)。后者较为罕见,其发病率约占全部乳腺浸润性癌的4%^[2]。国内外多为个案及小样本报道^[3]。本研究收集2004至2014年单纯性乳腺AC(即全部肿瘤细胞显示大汗腺形态和免疫组织化学特征)10例,探讨其临床病理特点、免疫表型及预后特征,以进一步提高对该特殊类型乳腺癌的认识和诊断水平。

1 材料与方法

1.1 材料

检索北京大学第三医院病理科和北京市石景山医院病理科2004~2014年乳腺肿物切除及根治标本共2 238例,挑选大部分伴大汗腺分化的癌47例,由2位乳腺专科病理医师复阅切片,根据WHO乳腺肿瘤分类标准及文献标准^[2,4-5],选取10例单纯性乳腺AC,其中2例为北京市石景山医院手术病例(例1,例2),8例为北京大学第三医院病例(例3~9为手术病例,例10为会诊病例)。本研究经北京大学第三医院和北京市石景山医院的医学

伦理审查委员会审核批准。

1.2 方法

临床及影像资料均取自病历或会诊资料。会诊病例原单位石蜡包埋组织,重新4 μm厚切片,HE染色。手术标本均经10%甲醛固定、常规石蜡包埋、切片、HE染色。每例均挑选有代表性的蜡块采用免疫组织化学SP法进行染色,所用抗体人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)购自瑞士Roche公司,雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、雄激素受体(androgen receptor, AR)购自丹麦DAKO公司;囊泡病液体蛋白15(gross cystic disease fluid protein 15, GCDFFP-15), 乳腺珠蛋白(Mammoglobin), P53, Ki-67, P63, 抗平滑肌抗体(smooth muscle antibody, SMA), CK5/6购自北京中杉金桥生物技术有限公司。截至2016年1月,电话随访患者。

2 结果

2.1 临床资料

10例患者发病年龄30~80(中位数64)岁,其中8例患者已绝经,临床均表现为乳腺肿块,1例伴乳头溢液。影像均示结节影,4例伴钙化,2例行乳腺肿块切除术,8例行乳腺癌改良根治术(表1)。

表1 10例单纯性乳腺大汗腺癌临床特征及随访情况

Table 1 Clinical features and follow-up information of 10 cases of simple apocrine carcinoma

序号	年龄/岁	部位	主要病史及影像学资料	治疗方式	随访时间/月	复发或转移
1	59	左乳外上象限	肿物。超声示结节伴钙化, BI-RADS (4); 钼靶示结节, BI-RADS (4)	改良根治	13	无
2	40	左乳外下象限	肿物。超声示结节, BI-RADS (3); 钼靶示结节, BI-RADS(3)	改良根治	12	无
3	55	右乳外上象限	肿物。超声示多发结节, BI-RADS (3); 钼靶示结节伴微钙化	改良根治	18	无
4	66	左乳内下象限	肿胀伴乳头血性溢液。超声示多发结节, BI-RADS (4); 钼靶示多发结节伴钙化, BI-RADS (3)	改良根治	27	无
5	70	左乳外上象限	肿物。超声示实性占位, BI-RADS (5)	改良根治	15	无
6	62	左乳内上象限	肿物。超声示实性肿物, BI-RADS (3)	改良根治	失访	未知
7	80	右乳下象限	肿物。钼靶示结节影, BI-RADS (4)	肿物切除	22	无
8	76	右乳外上象限	肿物。钼靶示结节影, BI-RADS (5)	改良根治	6	无
9	67	左乳头后方	肿物。超声示多发结节, BI-RADS (3); 钼靶示类肿物影伴良性钙化; MRI示多发异常强化	改良根治	16	无
10	30	右乳	肿物。影像学资料不详	肿物切除	30	无

2.2 病理检查

2.2.1 肉眼观

病变大体上呈实性或囊实性肿块, 与周围组织界限不清, 肿块最大径0.8~5.5 cm。切面多呈灰白实性, 质硬, 触之部分有砂砾感; 部分呈囊性, 内含乳头(表2)。

2.2.2 镜下观

2.2.2.1 基本情况

10例患者中, 大汗腺型导管原位癌(apocrine ductal carcinoma in situ, ADCIS)3例(例8~10), ADCIS伴浸润性大汗腺癌(invasive apocrine carcinoma, IAC)5例(例1~5), 大汗腺型包裹性乳头状癌1例(例7), 大汗腺型包裹性乳头状癌伴IAC1例(例6)。6例IAC癌灶最大径0.1~3.5 cm, 均为高至中分化。8例根治术标本中有7例腋窝淋巴结未见癌转移, 1例仅见1枚淋巴结转移(表2, 3)。

2.2.2.2 癌灶组织形态

IAC组织学结构(图1, 2)与非特殊型浸润性癌相同, 其中2例局灶呈浸润性乳头状癌, 1例为微浸润性癌(图3)。ADCIS组织学结构(图4~6)与普通型ADCIS相同, 可有粉刺样(图4)、实性(图5)、筛状(图6)、平坦型、乳头状、微乳头状。大汗腺型包裹性乳头状癌(图7, 8)亦与普通型相同。8例肿瘤细胞几乎100%具有大汗腺形态(图2): 1)细胞大, 界清, 多角形、不规则圆形或矮柱状, 部分近腔缘细胞有细胞质顶突。2)细胞质丰富, 其形态有胞质嗜酸性、颗粒状和胞质淡染、透明, 泡沫颗粒状两种。两种细胞混杂存在。3)核增大, 约3倍红细胞大, 多形, 大小差异3倍; 核仁多见, 1个或多个, 核仁增大、嗜酸, 约1倍红细胞大; 核染色质深染而细腻、空泡状; 核级别2~3级。IAC核分裂象3~7个/10 HPF。

表2 10例单纯性乳腺大汗腺癌病理特征

Table 2 Pathologic characteristics of 10 cases of simple apocrine carcinoma

序号	病变大体	病理诊断	IAC特点(均有2种细胞形态)			ADCIS特点(均有2种细胞形态)			核特点(IAC与ADCIS)				
			大小/cm	组织学结构	组织学评分	核分裂计数	粉刺样坏死	结构特点	癌灶中占比	核大小	核差异	核仁	核级别
1	3.5 cm, 质硬	IAC	3.5	浸润性癌, 非特殊型	2+3+1=6分	7个/10 HPF	有	实性, 筛状, 微乳头状, 粉刺样	10%	3倍红细胞	多形, 3倍	单个, 红, 1倍红细胞	3级
2	0.8 cm, 质硬	IAC	0.8	浸润性癌, 非特殊型	3+2+1=6分	2个/10 HPF	无	实性, 筛状	5%	3倍红细胞	3倍	单个, 红, 1倍红细胞	2级
3	2.4 cm, 质硬	IAC	2.4	浸润性癌, 非特殊型; 浸润性乳头痛	3+3+1=7分	6个/10 HPF	有	筛状, 微乳头状, 粉刺样	5%	3倍红细胞	多形, 3倍	单个, 红, 1倍红细胞	3级
4	1.0 cm, 质硬	中高级别ADCIS伴多灶浸润	最大灶0.35	浸润性癌, 非特殊型; 浸润性乳头痛	2+2+1=5分	3个/10 HPF	有	筛状, 微乳头状, 乳头状, 粉刺样	90%	3倍红细胞	3倍	单个, 红, 1倍红细胞	2级
5	2.4 cm, 质硬	高级别ADCIS累及腺病, 个别微浸润灶	个别微浸润灶	浸润性癌, 非特殊型	—	—	有	实性为主, 筛状, 粉刺样	100%	3倍红细胞	多形, 3倍	单个, 红, 1倍红细胞	3级
6	1.0 cm, 囊实性, 囊内乳头	大汗腺型包裹性乳头状癌伴浸润	0.2	浸润性癌, 非特殊型	3+2+1=6分	5个/10 HPF	无	筛状, 微乳头状, 实性	98%	3倍红细胞	2.5倍	多个, 红, 1倍红细胞	2级
7	囊性区最大径1.0 cm, 其内乳头直径0.6 cm	大汗腺型包裹性乳头状癌	—	—	—	—	无	筛状, 微乳头状	100%	3倍红细胞	3倍	单个, 红, 1倍红细胞	3级
8	1.3 cm及1.5 cm, 砂砾感	高级别ADCIS(2个)	—	—	—	—	有	实性, 微乳头状, 粉刺样	100%	3倍红细胞	3倍	单个, 红, 1倍红细胞	3级
9	5.5 cm, 部分砂砾感	中高级别ADCIS累及腺病	—	—	—	—	无	平坦型、筛状、微乳头状、乳头状、实性	100%	3倍红细胞	3倍	单个, 红, 1倍红细胞	2级
10	不详	中高级别ADCIS累及腺病	—	—	—	—	无	实性, 筛状	100%	3倍红细胞	3倍	单个, 红, 1倍红细胞	3级

表3 10例单纯性乳腺大汗腺癌旁组织病理特征

Table 3 Histopathologic characteristics of other lesions in 10 cases of simple apocrine carcinoma

序号	乳头状瘤病	普通型导管增生	柱状细胞病变	小叶癌化	不同发展阶段的大汗腺病变				ADCIS	IAC
					良性囊肿伴大汗腺化生	大汗腺腺病	非典型大汗腺腺病	非典型大汗腺型导管增生		
1	有	无	有	无	有	有	无	有	有	
2	无	无	有	有	有	无	无	有	有	
3	无	无	有	无	有	无	无	有	有	
4	有	有	有	有	无	无	无	有	有	
5	无	无	有	有	无	有, 累及	有	有	有	
6	无	无	有	无	有	有, 累及	有	有	有	
7	有	无	有	无	无	无	无	无	有	
8	有, 累及	有, 累及	有	无	有	有, 累及	无	无	有	
9	有	有	有	有	有	有, 累及	有	有	无	
10	无	无	有	有	无	有, 累及	有	有	无	

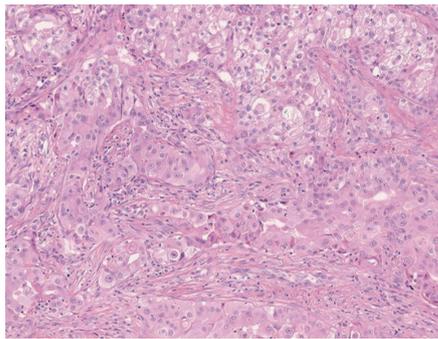


图1 IAC细胞体积大, 界清, 胞质丰富、红染或透明, 胞质内颗粒状(HE, × 100)

Figure 1 IAC with abundant, granular, eosinophilic or foamy cytoplasm and the enlarged cells with distinct borders (HE, × 100)

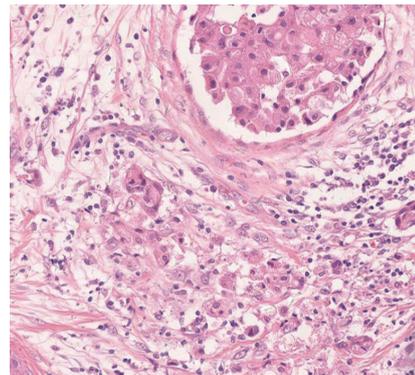


图3 ADCIS伴微小浸润, ADCIS旁散在AC细胞(HE, × 200)

Figure 3 ADCIS with microinvasion and AC cells scattered beside ADCIS (HE, × 200)

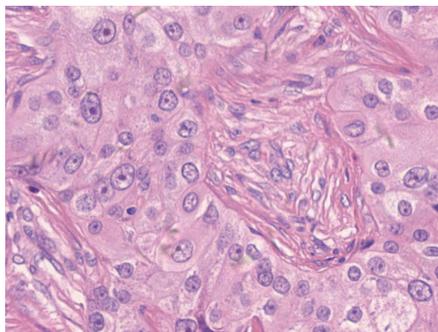


图2 IAC细胞核大小不一, 差异3倍, 核仁增大明显(HE, × 400)

Figure 2 IAC tumor cells have enlarged and different size nuclei with prominent nucleoli (HE, × 400)

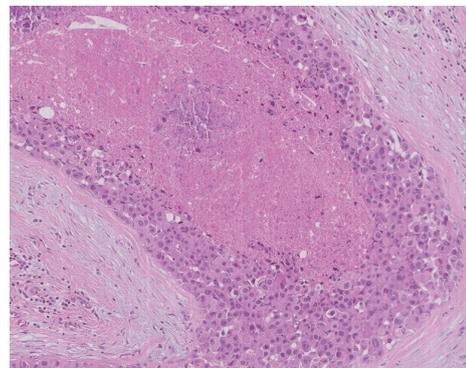


图4 粉刺型ADCIS, 腔内见坏死(HE, × 100)

Figure 4 Comedo type ADCIS with necrosis in the lumen of gland (HE, × 100)

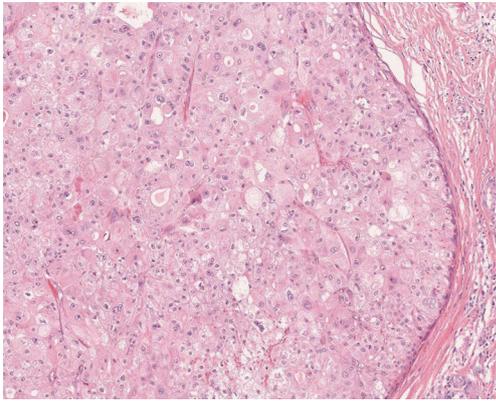


图5 实性型ADCIS(HE, × 100)
Figure 5 Solid-type ADCIS (HE, × 100)

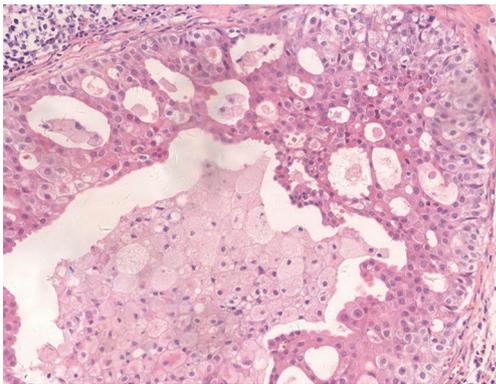


图6 筛状型ADCIS(HE, × 200)
Figure 6 Cribriform-type ADCIS (HE, × 200)

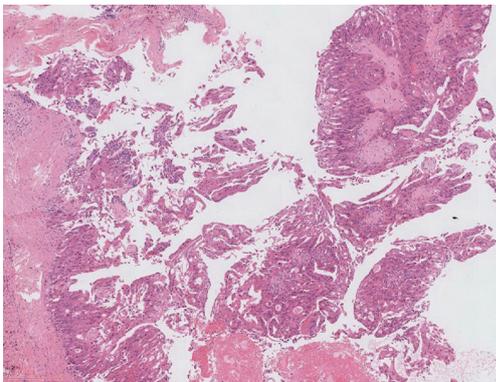


图7 大汗腺型包裹性乳头状癌, 上皮细胞呈AC样(HE, × 40)
Figure 7 Apocrine encapsulated papillary carcinoma, and the epithelial cells are AC-like (HE, × 40)

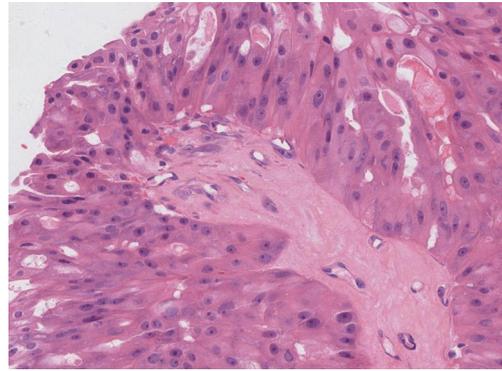


图8 大汗腺型包裹性乳头状癌, 乳头被覆AC细胞, 胞质丰富、红染, 核大小差异3倍, 核仁明显(HE, × 200)
Figure 8 Apocrine encapsulated papillary carcinoma . The lining cells present the abundant, eosinophilic cytoplasm, enlarged and different size nuclei with prominent nucleoli. (HE, × 200)

2.2.2.3 癌旁组织形态

10例均可见大汗腺病变谱系化发展过程的不同阶段: 10例均见ADCIS, 8例见非典型大汗腺型导管增生, 4例见非典型大汗腺腺病(图9), 6例见大汗腺腺病(图10), 6例见良性囊肿伴大汗腺化生(图11~13)。非典型大汗腺型导管增生与ADCIS界限较模糊, 前者结构出现复层、上皮簇、乳头状或细胞桥, 伴衬覆大汗腺细胞的非典型, 后者结构出现乳头状、细胞桥、筛状、微乳头状、实性、粉刺样, 有的结构平坦, 伴衬覆肿瘤性核级的大汗腺细胞。大汗腺腺病表现为结节状, 小腺管密集、增多受挤压, 呈硬化性腺病改变, 衬覆细胞呈大汗腺化生, 5例中腺病有ADCIS累及。非典型大汗腺腺病缺乏上皮的明显增生及结构上的不典型, 表现为在大汗腺腺病的基础上, 衬覆细胞具有不典型性(细胞体积、核及核仁增大), 细胞核轻度异常于良性大汗腺细胞。良性囊肿伴大汗腺化生的囊壁衬覆单层或局灶多层(伴乳头状增生)大汗腺细胞, 细胞呈柱状或多角形, 细胞界清楚, 近腔缘有胞质突起。细胞质丰富、红染、细颗粒状。核大小一致, 相似于1个红细胞大, 位于基底或中位, 圆形。有的核可见小的蓝色核仁。当衬覆细胞呈复杂性乳头状增生时与非典型大汗腺型导管增生相似, 但细胞核无明显非典型性。

其他病变包括: 5例见导管内乳头状瘤病(其中1例有ADCIS累及), 3例见普通型导管上皮增生(其中1例有ADCIS累及), 10例见柱状细胞病变, 5例见小叶癌化。

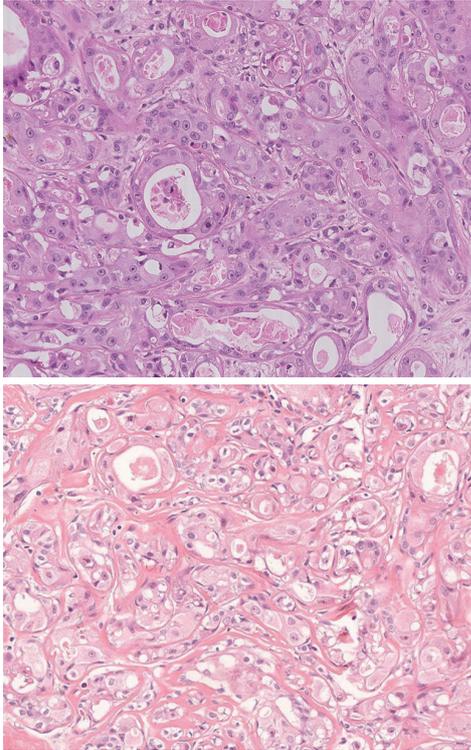


图9 非典型大汗腺腺病。腺病背景, 衬覆大汗腺细胞具有非典型性, 核增大, 核仁明显, 胞质嗜酸颗粒状(HE, $\times 200$)

Figure 9 Atypical apocrine adenosis. The apocrine cells of adenosis show atypia and have enlarged nuclei with prominent nucleoli and granular, eosinophilic cytoplasm (HE, $\times 200$)

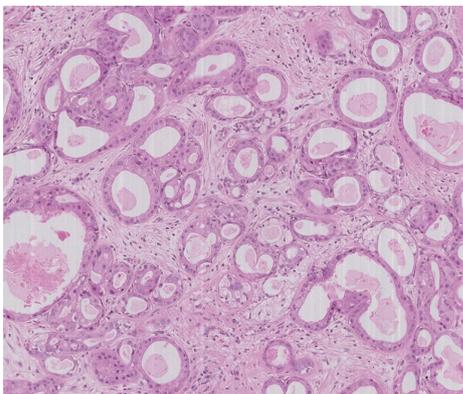


图10 大汗腺腺病。腺病背景, 衬覆大汗腺细胞核小、一致, 核仁不明显(HE, $\times 100$)

Figure 10 Apocrine adenosis. The apocrine cells of adenosis show uniform small nuclei with unclear nucleoli (HE, $\times 100$)

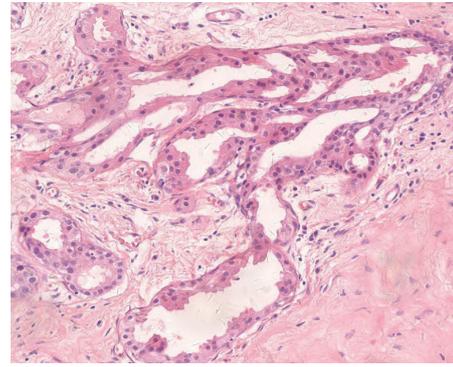


图11 复杂性乳头状大汗腺增生。囊壁衬覆大汗腺上皮, 形成较复杂的乳头及拱状结构, 但细胞核小、一致, 核仁不明显(HE, $\times 200$)

Figure 11 Complex papillary apocrine proliferations. The apocrine cells form complex papillary and twisted bridges structure and have uniform small nuclei with unclear nucleoli (HE, $\times 200$)

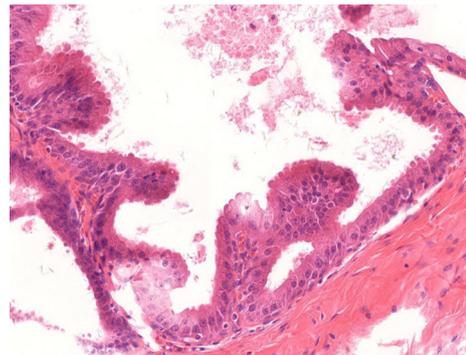


图12 囊性乳头状大汗腺增生, 囊壁衬覆大汗腺上皮呈小的乳头突入囊腔(HE, $\times 200$)

Figure 12 Cystic papillary apocrine hyperplasia with intracystic small apocrine cells cluster (HE, $\times 200$)

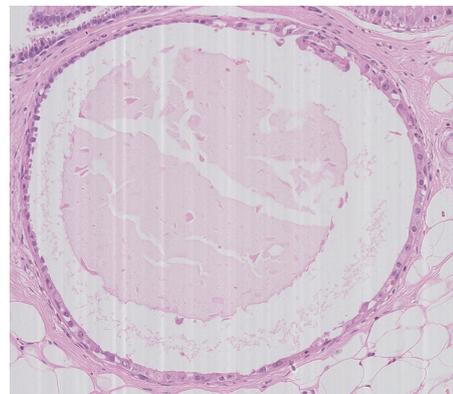


图13 囊性大汗腺化生, 囊壁衬覆单层大汗腺细胞(HE, $\times 200$)

Figure 13 Cystic metaplasia apocrine with monostratified lining apocrine cells (HE, $\times 200$)

2.2.3 免疫表型(表4)

GCDFP-15在9例中均呈弥漫胞质阳性(图14)。AR在10例中呈40%~95%的中度以上强度核阳性(图15)。HER2在4例中呈阳性(2+~3+)，5例为阴性(0~1+)。ER, PR在10例中均阴性。Mammoglobin在9例中均阴性。CK5/6在3例中呈不同程度的阳

性, 6例为阴性。P53在9例中均呈野生型, 但其中3例细胞核表达数量增多(30%~50%); Ki-67阳性指数有8例为10%~20%, 2例为5%; 而癌灶周围良性大汗腺病变P53虽然也呈野生型, 但细胞核表达数量均较低(<10%), Ki-67阳性指数<5%。P63及SMA在ADICS中肌上皮阳性, 在IAC中均阴性。

表4 10例单纯性乳腺大汗腺癌免疫表型特征

Table 4 immunophenotypes of 10 cases of simple apocrine carcinoma

序号	癌灶种类	ER	PR	HER2	AR	GCDFP-15	Mammoglobin	P53	Ki-67	P63(肌上皮)	SMA(肌上皮)	CK5/6
1	浸润	-	-	2+	3+, 80%	弥漫+	-	野生型	20%	-	-	-
	原位	-	-	2+	3+, 80%	弥漫+	-	野生型	20%	+	+	-
2	浸润	-	-	1+	3+, 95%	弥漫+	-	野生型	5%	-	-	-
	原位	-	-	1+	3+, 95%	弥漫+	-	野生型	5%	+	+	-
3	浸润	-	-	0	3+, 90%	弥漫+	-	野生型(50%+)	20%	-	-	1+, 90%
	原位	-	-	0	3+, 90%	弥漫+	-	野生型(50%+)	20%	+	+	-
4	浸润	-	-	1+	3+, 90%	弥漫+	-	野生型	10%	-	-	-
	原位	-	-	1+	3+, 90%	弥漫+	-	野生型	10%	+	+	-
5	浸润	-	-	1+	3+, 90%	弥漫+	-	野生型(50%+)	10%	-	-	-
	原位	-	-	1+	3+, 90%	弥漫+	-	野生型(50%+)	10%	+	+	-
6	浸润	-	-	3+	3+, 80%	弥漫+	-	野生型	10%	-	-	-
	原位	-	-	3+	3+, 90%	弥漫+	-	野生型	20%	+	+	-
7	—	-	-	1+	3+, 90%	弥漫+	-	野生型	10%	+	+	2+, >10%
8	—	-	-	3+	2+, 40%	弥漫+	-	野生型(30%+)	20%	+	+	-
9	—	-	-	2+	2+, 90%	弥漫+	-	野生型	5%	+	+	1+, 5%~10%
10	—	-	-	—	3+, 90%	—	—	—	10%	+	+	—

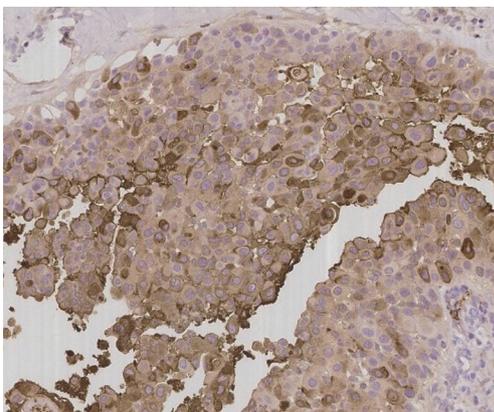


图14 GCDFP-15, AC胞质弥漫阳性表达(IHC, ×200)
Figure 14 GCDFP-15, diffuse positive expression in AC cytoplasm (IHC, ×200)

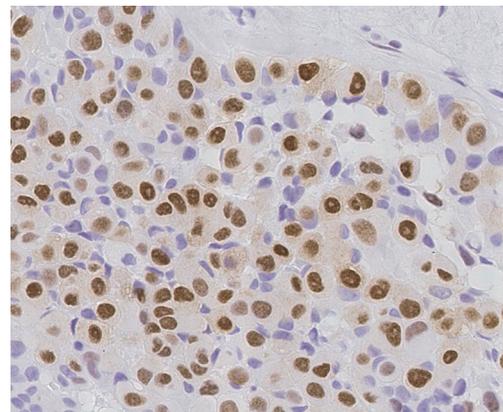


图15 AR, AC细胞核中度以上强度阳性表达(IHC, ×200)
Figure 15 AR with moderate or strong positive expression in AC cell nuclei (IHC, ×200)

2.3 随访结果

9例患者术后随访12~46个月, 1例(例6)失访。截至2016年1月, 随访患者均存活, 未出现复发或转移。

3 讨论

乳腺单纯性AC罕见, Japaze等^[6]曾将显示大汗腺形态和免疫组织化学特征的肿瘤细胞占比75%以上归为单纯性AC进行研究, 而2003版WHO^[1]则定义为90%以上。虽然许多乳腺癌显示灶性大汗腺分化的特征, 但文献[7-8]报道单纯性AC占比<1%, 而WHO^[2]总结其发病率约占全部乳腺浸润性癌的4%。本研究的10例占同期乳腺癌的0.5%, 略低于文献报道。另有研究^[9]报道: IAC的特点包括单侧、多中心、发生率高, 平均发病年龄较非大汗腺型浸润癌晚5年, 预后与后者相似。本组10例患者平均及中位发病年龄均大于60岁, 80%(8/10)的患者为绝经后妇女。临床表现包括乳腺肿块及乳头溢液, 大体所见为界限不清的实性或囊实性肿物, 均为单侧发生, 其中1例为单侧多发。本组病例从临床表现、影像检查、肿瘤大小、好发部位及大体特征等方面均与常见的非AC无明显差别。

研究^[10]显示: 乳腺AC最显著的形态学特征表现在细胞学特点上, 其细胞核及胞质在一定程度上保留有良性大汗腺化生的细胞特点。大汗腺化生的细胞质丰富, 深伊红染, 细颗粒状; 其细胞核圆形或卵圆形, 核直径约单倍红细胞大, 多无核仁或有小的蓝色核仁, 无核分裂象。AC的细胞体积增大, 胞质嗜酸或透明, 颗粒状; 细胞核增大并具有多形性, 核膜深染, 核形状不规则。细胞核面积约为正常大汗腺细胞核的3倍以上, 有1个或多个大的嗜酸性核仁, 可见核分裂象。单纯的乳腺AC组织结构可以是原位癌或浸润癌, 也可以是导管型或小叶型^[4]。Leal等^[11]将ADCIS的细胞核级和组织学级别均分为3级, 分级标准类似于非ADCIS。本组病例包括高至中分化IAC、大汗腺型包裹性乳头状癌及中至高级别ADCIS, 组织学结构与相应的非大汗腺型乳腺癌相似。IAC包括非特殊型浸润性癌和浸润性乳头状癌; 中至高级别ADCIS包括平坦型、筛状、乳头状、微乳头状、实性、粉刺样。原位及浸润灶的细胞形态类似, 均具有前述AC的细胞学特点, 核级别均为2~3级, 核面积约3倍红细胞大, 多形, 大小差异3倍; 核仁1或多个, 约1倍红细胞大。笔者通过观察本组病例,

还发现ADCIS的级别与IAC的分化程度无明确对应关系, 高或中分化IAC可能任意伴有中或高级别ADCIS。此外, 本组病例中癌灶旁可见良性囊肿伴大汗腺化生(包括囊性大汗腺化生、囊性乳头状大汗腺增生)、大汗腺腺病、非典型大汗腺腺病、非典型大汗腺型导管增生等一系列谱系化发展过程的大汗腺病变, 不同阶段的病变核均处在“良性”或“不典型性”大汗腺细胞核的范畴。有关非典型大汗腺细胞的界定标准目前尚无统一意见, 有国内学者^[5]将非典型大汗腺细胞核特征归纳如下: 核明显增大(与“正常”大汗腺细胞比较, 面积增大3倍, 直径增长1.7倍), 核仁增大、出现多个核仁且大小不一, 核膜增厚不规则, 核染色质细颗粒状深染而细腻。以上4条满足2条即可考虑非典型大汗腺细胞, 核分裂象常不明显。根据文献^[12]报道和本组病例的观察, 位于病变谱系两端的良性大汗腺化生和中至高级别ADCIS, IAC的组织学结构和细胞核特征易区分, 从组织结构、细胞体积、核及核仁大小几方面都有显著不同。而位于谱系中间的非典型大汗腺增生性病变仍缺乏统一的诊断标准^[12], 其与低级别ADCIS有时界限较模糊。国内学者^[5]主张非典型大汗腺增生性病变的诊断需结合非典型大汗腺细胞、组织结构非典型及病变范围进行综合判断。通过对本组病例大汗腺谱系化病变的观察, 对其形态学简单归纳如下: “囊性大汗腺化生”衬覆单层大汗腺细胞, 无非典型性; “囊性乳头状大汗腺增生”衬覆的大汗腺上皮呈简单的乳头状, 细胞无非典型性; 大汗腺腺病呈结节状, 而非典型大汗腺腺病是在前者基础上出现细胞的非典型, 同时缺乏上皮的明显增生及结构上的非典型; 对于非典型大汗腺型导管增生和低级别ADCIS的鉴别, 主要是参考病变细胞和结构异常的程度及范围, 类似于非大汗腺型非典型导管增生与低级别DCIS的鉴别。结合国内学者^[5]的意见和本组病例的观察结果, 笔者认为, 旧的诊断思路认为病理检查中见到大汗腺化生或增生性病变更首先考虑良性的观念应加以修正。尤其是粗针穿刺标本及麦默通旋切标本见到非典型大汗腺增生性病变更应提高警惕, 建议进一步手术切除病变及全部取材, 以排除邻近区域存在ADCIS及更严重的IAC。

此外, 本组病例癌灶旁还可见一些非特异性病变, 如导管内乳头状瘤、普通型导管上皮增生、柱状细胞病变及小叶癌化。10例癌灶旁的柱状细胞病变具有细胞质顶突, 但细胞质没有大汗

腺病变丰富且颗粒状嗜酸性特征不明显, 细胞核更瘦长, 核仁不明显, 特征性强表达ER和Bcl-2(此两种蛋白在大汗腺上皮细胞不表达), 以上特征有助于二者鉴别。此外大汗腺病变中的鉴别诊断还包括: 1)ADCIS与不典型大汗腺病变。此为诊断难点, 结合细胞异型性、组织结构不典型性和病变范围综合分析。2)ADCIS累及腺病与IAC。免疫组织化学肌上皮标志的存在支持前者。3)IAC与其他特殊类型乳腺癌的鉴别, 包括分泌性癌、组织细胞样小叶癌、富于脂质的癌及嗜酸细胞癌。相应的免疫标志和特殊染色结果可兹鉴别。

目前普遍认为大汗腺型乳腺癌常见的免疫表型为: GCDFP-15和AR阳性, ER和PR阴性。GCDFP-15是乳腺囊肿液中的一种组成蛋白, 与催乳素诱导蛋白有相同的氨基酸片段, 可在任何具有大汗腺特征的细胞中表达。研究^[13]显示: GCDFP-15在62%~77%的乳腺癌中表达, 其中包括组织学显示大汗腺特征和无大汗腺特征的乳腺癌。另有研究^[14]报道: 在AC中GCDFP-15阳性细胞数差异极大, 阳性率为5%~80%。本组9例行GCDFP-15染色均呈弥漫阳性。但AR阳性不一定局限在AC, 所有类型浸润性乳腺癌都有可能AR阳性^[15]。近年来基于基因谱分析的研究^[16-17]提出“分子大汗腺型”以不表达ER基因、高表达AR基因为特征, 研究者曾使用ER阴性/PR阴性/AR阳性来识别分子大汗腺型乳腺癌, 但免疫组织化学染色结果与基因谱分析结果差异较大。且分子大汗腺型乳腺癌不等同于组织学上的乳腺AC。虽然二者存在明显的相关性, 但并非所有属于分子大汗腺型乳腺癌的病例都符合AC的组织学诊断标准^[15]。此外, 分子大汗腺型乳腺癌大部分肿瘤呈HER2阳性, 提示其与HER2信号通路有关^[15]。本组10例患者AR均呈中至强阳性染色, 阳性细胞数多为80%~90%; HER2在4例患者呈中至强阳性染色, 在5例患者呈阴性至弱阳性染色; 10例患者ER和PR均呈阴性。符合分子大汗腺型乳腺癌的免疫表型。此外, 据文献^[4]报道: 乳腺AC的其他标志物如B72.3和CEA阳性, bcl-2阴性, Ki-67阳性指数较高。在大汗腺病变的良恶性鉴别中, P53和Ki-67有一定的意义^[4]。浸润性ACP53多呈过表达, Ki-67多在10%以上; 而大汗腺腺病与此相反。本组癌灶9例Mammoglobin均阴性, Ki-67阳性指数有8例为10%~20%, 2例为5%; P53虽然在癌灶及周围良性病变均呈野生型, 但3例P53呈不同程度的过表达, 阳性细胞数约占30%~50%; 而癌灶周围良性大汗腺病变P53阳性细胞数均较低(<10%), 且

Ki-67阳性指数<5%。

以往研究^[3]认为乳腺AC与普通的浸润性癌其生物学行为无明显差别。近年来随着新技术的应用及大量病例的积累, 该观点值得怀疑。Japaze等^[6]通过采用严格的标准发现: 单纯的AC预后明显好于普通的非特殊型浸润性乳腺癌, 6年总生存率分别为72%, 52%, 高级别的AC与高级别普通型浸润癌6年生存率分别为83%, 51%, 提示AC具有较好的预后。本组10例患者成功随访9例, 12~46个月无复发和转移。

参考文献

1. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics: tumors of the breast and female genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2003: 35.
2. Sunil RL, Ian OE, Stuart JS, et al. WHO classification of tumours of the breast[M]. Lyon: IARC Press, 2012: 53-54.
3. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases[J]. Am J Clin Pathol, 1990, 94(4): 371-377.
4. 邵牧民, 孟刚, 龚西瑜. 乳腺大汗腺癌的形态学与免疫表型特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2005, 21(1): 14-19.
SHAO Mumin, MENG Gang, GONG Xiyu. Morphologic and immunophenotypic characteristics of apocrine carcinoma of the breast[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2005, 21(1): 14-19.
5. 丁华野. 不典型大汗腺增生性病变[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(3): 237-240.
DING Huaye. Atypical apocrine proliferations[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, 30(3): 237-240.
6. Japaze H, Emina J, Diaz C, et al. "Pure" invasive apocrine carcinoma of the breast: a new clinicopathological entity?[J]. Breast, 2005, 14(1): 3-10.
7. O'Malley FP, Bane AL. The spectrum of apocrine lesions of the breast[J]. Adv Anat Pathol, 2004, 11(1): 1-9.
8. O'Malley FP, Bane A. An update on apocrine lesions of the breast[J]. Histopathology, 2008, 52(1): 3-10.
9. Tanaka K, Imoto S, Wada N, et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 57 patients[J]. Breast, 2008, 14(2): 164-168.
10. 龚西瑜, 丁华野. 乳腺病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 380-385.
GONG Xiyu, DING Huaye. Breast pathology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 380-385.
11. Leal C, Henrique R, Monteiro P, et al. Apocrine ductal carcinoma in

- situ of the breast: histologic classification and expression of biologic markers[J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(5): 487-493.
12. 蔺会云, 皋岚湘, 丁华野. 乳腺大汗腺病变的研究进展[J]. *诊断病理学杂志*, 2010, 17(4): 302-304.
LIN Huiyun, GAO Lanxiang, DING Huaye. Advances in the study of breast hyperhidrosis[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2010, 17(4): 302-304.
 13. 吴秉铨, 刘彦仿. 免疫组织化学病理诊断[M]. 北京: 科学技术出版社, 2007: 402-403.
WU Bingquan, LIU Yanfang. *Immunohistochemistry for diagnostic pathology*[M]. Beijing: Science and Technology Press, 2007: 402-403.
 14. Jones C, Damiani S, Wells D, et al. Molecular cytogenetic comparison of apocrine hyperplasia and apocrine carcinoma of the breast[J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(1): 207-214.
 15. 倪韵碧, 曾婉珊, 谢文杰. 乳腺癌分子分型的研究进展[J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(7): 433-436.
NI Yunbi, ZENG Wanshan, XIE Wenjie. Advances in molecular typing of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2014, 43(7): 433-436.
 16. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis[J]. *Oncogene*, 2005, 24(29): 4660-4671.
 17. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, et al. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor negative tumors with apocrine differentiation[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(2): 205-212.

本文引用: 贾静, 柳剑英, 石新兰, 高菲. 10例单纯性乳腺大汗腺癌及其癌前病变[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(8): 1664-1674. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.012

Cite this article as: JIA Jing, LIU Jianying, SHI Xinlan, GAO Fei. Simple breast apocrine carcinoma and its precancerous lesions: A case report of 10 cases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(8): 1664-1674. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.08.012