

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.038>

· 临床病例讨论 ·

## 乳腺原发性血管肉瘤病理特征1例并文献复习

黄婷, 周仁钰, 陆元志

(暨南大学附属第一医院临床病理科, 广州 510630)

**[摘要]** 乳腺原发性血管肉瘤(primary breast angiosarcoma, PBA)是乳腺罕见的恶性肿瘤,其病理形态多样,常表现为异常增生的血管样结构。由于该病发病机制尚不明确,无特征临床表现,组织学变化大,术前活检及术中冰冻诊断困难。本文结合1例PBA病理诊断探讨该肿瘤的临床病理特点、可能发病机制、治疗及其预后。

**[关键词]** 乳腺肿瘤; 血管肉瘤; 病理特征; 癌基因; 抑癌基因

## Pathological features of primary breast angiosarcoma: A case report and literature review

HUANG Ting, ZHOU Renyu, LU Yuanzhi

(Department of Clinical Pathology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

**Abstract** Primary breast angiosarcoma (PBA) is a rare malignant tumor of the breast. The pathological characteristics of PBA are diverse and usually exhibit an abnormally hyperplastic vascular-like structure. Due to unclear pathogenesis, nonspecific clinical manifestation, and great histological changes of the disease, it is a challenge for preoperative biopsy and intraoperative freezing diagnosis of PBA. This article will discuss the clinicopathological features, probable pathogenesis, treatment, and prognosis of PBA based on a case report and literature review.

**Keywords** breast neoplasms; angiosarcoma; pathological features; oncogenes; tumor suppressor genes

乳腺原发性血管肉瘤(primary breast angiosarcoma, PBA)为乳腺罕见的恶性肿瘤,其发病率约为所有原发性乳腺恶性肿瘤的0.05%<sup>[1]</sup>。PBA多发于年龄为30~40岁妇女<sup>[2]</sup>,以右侧多见,多表现为乳房深部迅速生长的无痛性弥漫性肿块<sup>[3]</sup>。目前国内个案报道只限于简单的病理特征描述,本文将结合最新血管肉瘤研究成果及

TCGA发布的基因组大数据,并讨论潜在发病机制和治疗方案。

### 1 临床资料

患者,女,52岁,1年前体检发现左乳肿物,约黄豆大小,于2019年7月3日于暨南大

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-07

通信作者 (Corresponding author): 陆元志, Email: Yuanzhi.lu@jnu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81572606)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81572606).

学附属第一医院乳腺外科就诊。患病期间肿物无迅速长大, 无疼痛, 无红、肿、热、破溃、流脓等皮肤改变。既往史、个人史无特殊, 无乳房手术病史及放射治疗史, 无家族遗传性疾病。专科查体: 双乳对称, 无“橘皮样”或“酒窝征”等皮肤改变, 乳头无凹陷, 挤压乳头无溢液。左乳外上象限1点钟方向可触及一肿物, 大小约1.0 cm×1.0 cm, 质韧, 活动度尚可, 与皮肤无粘连。右乳未扪及明显肿物。双侧腋窝及双侧锁骨上、下淋巴结未触及。彩超检查: 左乳外上象限占位, 大小约1.9 cm×1.1 cm×1.6 cm, 考虑恶性(图1A)。钼靶检查: 左乳外上象限见一肿块影, 部分与正常腺体分界不清, 大小约3.8 cm×3.9 cm, 考虑恶性(图1B)。

入院后行“左乳肿物微创切除活检术”, 术中冰冻提示: 考虑血管源性肿瘤, 不能排除恶性。结合术中冰冻及术后病理诊断结果, 行“左乳恶性肿瘤根治性乳房全切术加左前哨淋巴结活检术”, 完善PET/CT检查示全身无转移灶, 患者拒绝术后放射治疗, 定期复查, 至2020年5月未见肿瘤复发。

## 1.1 病理结果

### 1.1.1 左乳肿物微创切除活检

肉眼观: 灰黄色碎组织一堆, 直径约2.5 cm。

镜下观: 肿瘤组织由大小不一的血管样结构构成, 弥漫分布, 累及脂肪组织, 其中部分区域呈实性片状结构, 可见坏死区, 细胞梭形、多角形, 部分实性区域内细胞具有异型性, 核大空泡状, 可见核分裂象(图2)。免疫组织化学结果: CD31, CD34, ERG, 平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)均阳性, D2-40、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)均阴性, 视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma, RB)阳性, X连锁 $\alpha$ -地中海贫血/精神发育迟滞综合征蛋白(X-linked  $\alpha$ -Thalassemia/mental retardation syndrome protein, ATRX)阳性, c-Myc阴性, p53约60%的弱-中等强度阳性, Ki-67约70%阳性(图3)。结果符合II级乳腺原发性血管肉瘤的诊断。

### 1.1.2 左乳全切乳房

肉眼观乳腺组织一块, 大小16.0 cm×15.0 cm×4.0 cm, 带梭形皮肤及乳头, 梭形皮肤大小15.0 cm×7.0 cm, 乳头直径1.2 cm; 距乳头6.0 cm处, 可见1个大小约6.0 cm×5.5 cm×3.5 cm的灰白灰红色区域, 切面灰白灰红色, 质稍韧, 肿物中央可见穿刺残腔, 内见凝血块。镜下手术残腔周围可见血管肉瘤(II级), 乳头、皮肤切缘及基膜未见肿瘤累及。

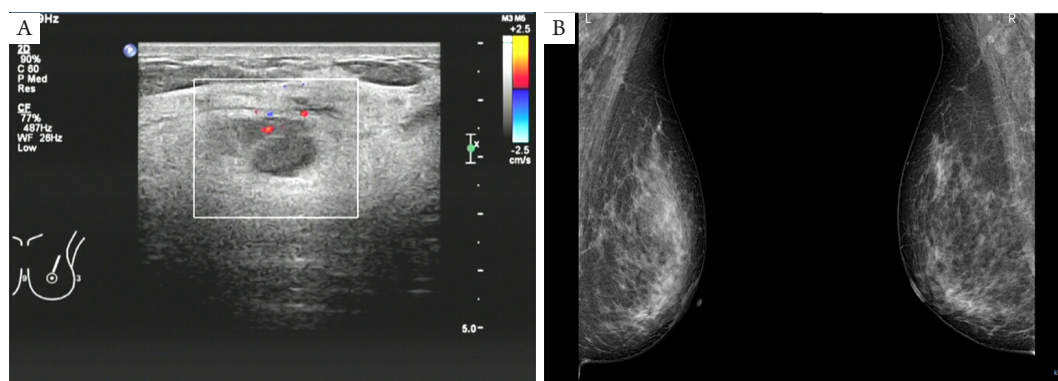


图1 多普勒彩色超声及钼靶图像

Figure 1 Images of Doppler color ultrasonography and molybdenum target

(A) 彩超显示左乳1点钟方向可见一低回声结节, 结节边界欠清, 内回声欠均匀, 可见1级彩色血流信号; (B) 钼靶显示左乳外上象限可见一肿块影, 部分与正常腺体分界不清。

(A) The color Doppler ultrasonography shows a hypoechoic nodule at one o'clock in the left breast. The nodule border is unclear, the internal echo is not uniform, and the level 1 color blood flow signal can be seen; (B) The molybdenum target showed a mass shadow in the upper outer quadrant of the left breast, partly unclear from the normal gland.



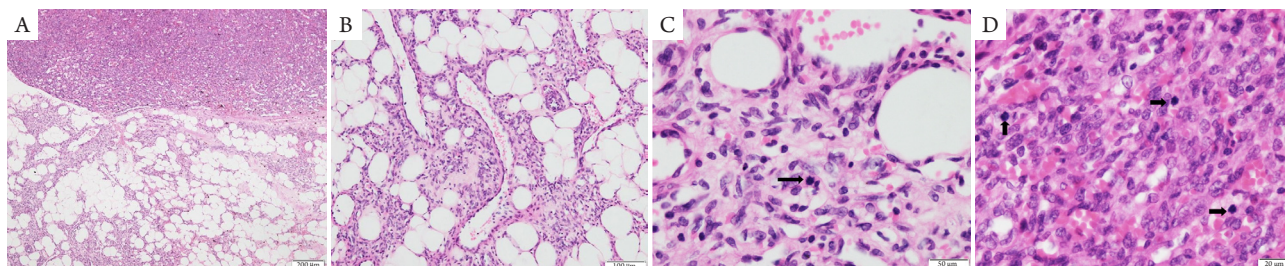


图2 HE染色结果

**Figure 2 Results of HE staining**

(A)低倍镜下脂肪组织中见弥漫增生的薄壁性脉管, 该图上方可见细胞较密集的实性片状区域(HE,  $\times 40$ ); (B)脂肪组织中薄壁的脉管结构内可见红细胞(HE,  $\times 100$ ); (C)分化较好的脉管区域细胞轻度异型性, 可见一个核分裂象(HE,  $\times 400$ ); (D)分化较差的实性片状区域, 细胞中度异型性, 细胞核大深染, 核仁明显, 可见较多核分裂象(HE,  $\times 400$ )。

(A) At a low-power microscope, the thin-walled vessels with diffuse hyperplasia in adipose tissue are seen here, and, at the top of the picture, there are solid lamellar areas with dense cells (HE,  $\times 40$ ); (B) Red blood cells can be seen in the thin-walled vascular structure in adipose tissue (HE,  $\times 100$ ); (C) The cells in the well differentiated vascular area are slightly atypical, with a visible mitotic figure (HE,  $\times 400$ ); (D) Solid lamellar areas are poorly differentiated, with moderately heterotypic cells, large dark stained nuclei, obvious nucleoli, and more mitotic figures (HE,  $\times 400$ ).

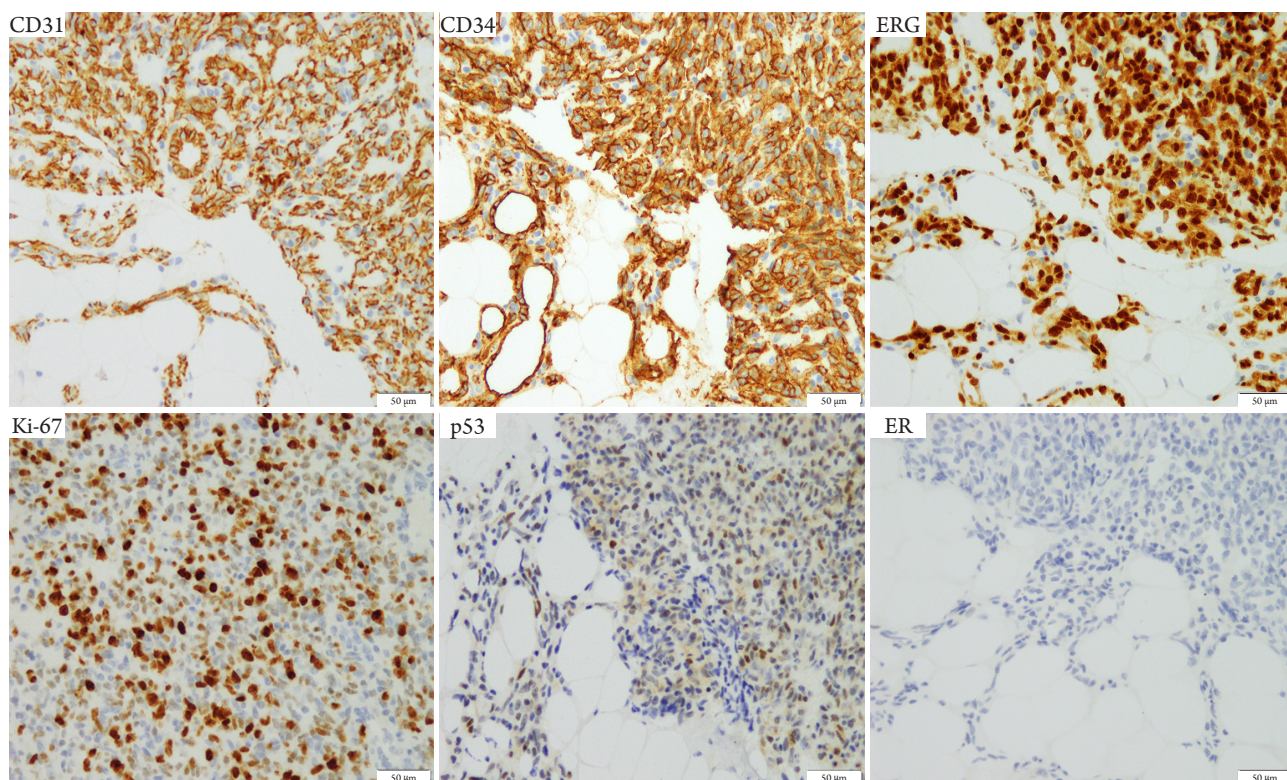


图3 免疫组织化学染色结果( $\times 200$ )

**Figure 3 Immunohistochemical staining results ( $\times 200$ )**

CD31, CD34, ERG阳性; Ki-67高表达, 约70%阳性; p53约60%, 弱-中等阳性; ER阴性。

CD31, CD34, ERG positive; Ki-67 high expression, about 70% positive; p53 about 60%, weak and medium positive; ER negative.



## 2 讨论

PBA来源于乳腺间充质组织<sup>[4]</sup>, 是乳腺罕见的恶性肿瘤, 多表现为乳房深部迅速生长的无痛性弥漫性肿块<sup>[3]</sup>。乳房X光和超声检查是活检前最常用的诊断工具, 但易漏诊, 尤其是乳腺组织密度较大的年轻患者<sup>[5]</sup>。肿瘤大小差别较大, 直径为0.7~25.0 cm, 与周围组织分界不清, 常呈出血性的海绵状或蜂窝状, 分化较差的肿瘤质地硬, 灰白色纤维样或鱼肉样。

根据肿瘤分化程度, Donnell等<sup>[6]</sup>显微镜下将PBA分为3级。I级(高分化): 乳腺小叶间质及脂肪组织内见弥漫增生的、开放的吻合状脉管, 部分宽大的肿瘤性薄壁脉管内可见红细胞, 没有或少数见乳头状结构, 多数瘤细胞轻度异型, 核分裂罕见。此外, 还可出现一些变异结构, 如可有突出的毛细血管瘤样区域; 出现小的、狭窄的没有明显吻合状的脉管, 而误诊为假血管瘤样间质增生; 出现明显增生的梭形细胞区域, 可误诊为血管脂肪瘤。II级(中分化): 除了具有I级的形态特点外(II级肿瘤中存在至少75%的I级成分), 还可见散在的更富于细胞的区域和乳头状或花蕾状增生的内皮细胞突入血管腔。核染色质深, 核仁突出, 可见核分裂, 可有相似于Kaposi肉瘤的图像, 或类似于血管外皮瘤样结构。III级(低分化): 呈明显的恶性肿瘤图像。虽然仍可见高分化或中分化区域, 但低分化成分常占50%以上, 即突出的内皮细胞簇, 实性丛状、乳头状结构, 常见核分裂、坏死和因出血形成的“血湖”。

PBA常表达CD31、CD34、ERG、VIII因子等血管内皮标记, 在血管肉瘤分化较差时, 很少一部分CD34和CD31表达可能会缺失<sup>[7]</sup>。由于不受激素影响, 一般不表达ER和PR。肿瘤分化较差时, Ki-67表达增高。PBA需与良性血管瘤、Masson假血管瘤、乳腺假血管瘤样间质增生鉴别, 分化较差时应与乳腺肉瘤样癌、血管肉瘤样化生性乳腺癌等鉴别, 通过镜下形态学及免疫组织化学检查可明确诊断。

本例患者病程超过1年, 发病年龄较晚, 发病部位为左侧, 肿物较小, 患病期间肿物无迅速长大, 无皮温升高或皮下出血等典型临床表现, B超提示恶性病变, 但性质难以确定, 加上临床表现隐匿性, 易被忽视。另外, 术中冰冻切片镜下见为大部分为脉管样结构, 细胞异型性不明显, 术中冰冻较难确定病变性质。加上取材局限, 周围脂肪组织及乳腺小叶受累情况无法判

断, 故诊断上比较难。然而, 在乳腺肿块病变中如出现活跃增生的脉管组织, 都需要高度警惕, 最主要首先需要与良性血管瘤区别, 需进一步结合石蜡切片、免疫组织化学及基因检测, 以免漏诊与误诊。

穿刺活检组织及完整标本经充分取材后, 镜下大部分区域见弥漫增生的、开放的吻合状脉管结构, 浸润至周围脂肪组织及乳腺小叶间质中, 乳腺小叶及导管正常结构未被破坏, 细胞异型性小, 核分裂象可见。此外, 可见小部分组织为实性富于细胞区域, 细胞突入管腔呈花蕾状结构, 细胞中度异型性, 核深染, 核仁明显, 核分裂象易见。免疫组织化学表达CD31、CD34、ERG, 不表达ER、PR、D2-40, 但Ki-67高表达。此外, 大部分肿瘤细胞显示突变型TP53阳性(约60%), 但RB1和ATRX阳性表达, c-Myc阴性。因此, 根据肿瘤细胞侵袭生物学行为、高增殖活性及抑癌基因表达等特征做出最后诊断。

由于乳腺血管肉瘤罕见, 大规模研究样本获取较为困难, 关于乳腺血管肉瘤的起源及其发病机制目前未完全清楚。癌基因组学图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)新近发表的关于软组织肉瘤的基因组大数据<sup>[8]</sup>显示: 除TP53, ATRX, RB1等几个抑癌基因出现高频突变外, 软组织肉瘤的基因突变频率很低。本研究免疫组织化学检测结果显示: 在患者病变组织中, 约60%的肿瘤细胞表达突变型TP53蛋白, 提示患者病变组织中存在TP53基因突变, 但ATRX和RB仍阳性表达, 说明这2个抑癌蛋白未灭活。另外, 据研究<sup>[9]</sup>报道: 一些继发性乳腺血管肉瘤组织中过存在Myc和FLT4共扩增和过表达, 并提示不良预后, 但在PBA和非典型血管病中均无高表达<sup>[10]</sup>。本例病变组织中, c-Myc蛋白阴性表达, 提示可能不存在c-Myc基因扩增或过表达。事实上, 软组织肉瘤大多由融合基因驱动<sup>[11]</sup>。新近一项研究<sup>[12]</sup>结果显示: 大多数血管肉瘤中存在KDR、TP53、PIK3CA、GRIN2A和NOTCH2驱动突变, 但最常见的突变是KDR和TP53基因, 而乳腺血管肉瘤组织中KDR错义突变高达89%, 但该基因突变常常与TP53突变互相排斥。此外, PIK3CA突变在乳腺血管肉瘤中也是常见的分子事件<sup>[12]</sup>, 因此, 需要进一步进行基因检测, 包括二代测序, 以确定该患者的驱动突变。

目前对于PBA治疗首选改良性乳房切术, 由于少见腋窝淋巴结转移病变, 一般不进行腋窝淋巴结清扫<sup>[13]</sup>。对于较大或高级别肿瘤, 推荐辅助放射治疗<sup>[14]</sup>, 但针对PBA患者的化学药物治疗尚

未达成国际共识。PBA预后与肿瘤大小、分级、淋巴结转移、远处转移和手术切缘等有关<sup>[15]</sup>,其中手术切缘阴性是无病生存的必要条件。一项包含49例PBA患者的研究<sup>[16]</sup>显示:乳腺血管肉瘤的分级无预后价值,即便是低级别肿瘤也常有转移和复发。此外,软组织肉瘤大规模基因组学研究<sup>[8]</sup>发现肉瘤组织存在独特的免疫微环境,提示部分肉瘤患者将从目前的靶向治疗和免疫治疗中获益。PIK3C-a抑制剂可能作为PBA患者一个新的治疗靶点<sup>[12]</sup>。本患者组织学形态及免疫组织化学表达结果符合中分化PBA,目前行左乳根治性全乳切除,未行放射治疗,跟踪随访10个月,复查无复发及转移,但由于随访时间较短,尚不能评价其生物学行为。

综上所述,PBA的临床表现不典型,组织学变化较大,既可表现为弥漫生长的脉管样结构,也可呈实性片状生长,高分化者与良性血管肿瘤较为相似,在穿刺活检组织及术中冰冻诊断中应高度警惕,避免漏诊或误诊。此外,PBA的基因组学水平研究仍待完善,手术是主要的治疗手段,但放射和/或化学药物治疗尚无统一标准。靶向治疗与免疫治疗亦是新的研究方向。

## 参考文献

- World Health Organization. Pathology and genetics of tumours of the skin[M]//Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. International Agency for Research on Cancer. Geneva: World Health Organization, 2003: 94-96.
- Scow JS, Reynolds CA, Degnim AC, et al. Primary and secondary angiosarcoma of the breast: the Mayo Clinic experience[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(5): 401-407.
- Kunkiel M, Maczkiewicz M, Jagiełlogruszfeld A, et al. Primary angiosarcoma of the breast-series of 11 consecutive cases — a single-centre experience[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(1): e50-e53.
- Adem C, Reynolds C, Ingle JN, et al. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(2): 237-241.
- Aljohani B, Al-Twajeri T, Alameer A, et al. Clinicopathological features of breast angiosarcoma: A 16-years single-institution experience[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2017, 37: 211-215.
- Rosen PP. Rosen's breast pathology[M]. 2nd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 40-41, 786-850.
- 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.
- HU Weiwei, SHI Huijuan, LÜ Jin, et al. Clinicopathological analysis of 8 cases of breast angiosarcoma[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 34(9): 1045-1047.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas[J]. *Cell*, 2017, 171(4): 950-965.
- Cornejo KM, Deng A, Wu H, et al. The utility of Myc and flt4 in the diagnosis and treatment of post radiation atypical vascular lesion and angiosarcoma of the breast[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(6): 868-875.
- Fraga-Guedes C, André S, Mastropasqua MG, et al. Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: Diagnostic and prognostic role of Myc gene amplification and protein expression[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(1): 131-140.
- Taylor BS, Barretina J, Maki RG, et al. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(8): 541-557.
- Painter CA, Jain E, Tomson BN, et al. The angiosarcoma project: Enabling genomic and clinical discoveries in a rare cancer through patient-partnered research[J]. *Nat Med*, 2020, 26(2): 181-187.
- Smith TB, Gilcrease MZ, Santiago L, et al. Imaging features of primary breast sarcoma[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198(4): W386-W393.
- Kumar S, Sharma J, Ralli M, et al. Primary stromal sarcoma of breast: A rare entity[J]. *Iran J Pathol*, 2016, 11(5): 469-473.
- Bennani A, Chbani L, Lamchahab M, et al. Primary angiosarcoma of the breast: A case report[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8: 66.
- Guadagnolo BA. Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 20(4): 404-405.

本文引用: 黄婷, 周仁钰, 陆元志. 乳腺原发性血管肉瘤病理特征1例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(4): 972-976. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.038

Cite this article as: HUANG Ting, ZHOU Renyu, LU Yuanzhi. Pathological features of primary breast angiosarcoma: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(4): 972-976. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.038