

论著·临床研究

化生性乳腺癌临床病理特征及诊疗分析

部海涛,魏 娅[△]

(安阳市肿瘤医院普外三科,河南 安阳 455000)

[摘要] 目的 探讨化生性乳腺癌(MpBC)的临床病理特征和疗效。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 46 例经病理检查证实的 MpBC 患者临床资料,分析其临床病理学特征、疗效和生存状况。中位随访时间 50.9 个月。结果 46 例患者均为女性,中位年龄 52 岁。80.4%(37/46)的患者分子亚型为三阴性,梭形细胞癌是最常见的组织学亚型[32.6%(15/46)]。46 例患者均进行手术治疗,最常见的远处转移是肺部[57.1%(8/14)]。3、5 年无进展生存率分别为 78.0%、61.3%,3、5 年总生存率分别为 82.9%、64.3%。肿瘤病理分级 3 级、淋巴结转移、细胞核增殖抗原-67(Ki-67) $>50\%$ 为 MpBC 患者预后的危险因素($P<0.05$); Ki-67 $>50\%$ 为 MpBC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。结论 MpBC 病程进展快,总生存状况较差,手术切除是 MpBC 的首选治疗方法, Ki-67 $>50\%$ 是其预后的独立危险因素。

[关键词] 化生性乳腺癌; 临床病理特征; 诊断; 治疗; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.17.011

中图法分类号:R737.9

文章编号:1009-5519(2024)17-2931-05

文献标识码:A

Analysis of clinicopathologic features and diagnosis of metaplastic breast cancer

GAO Haitao, WEI Ya[△]

(Department of General Surgery 3, Anyang Tumor Hospital, Anyang, Henan 455000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinicopathologic features and diagnostic of metaplastic breast cancer (MpBC). **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of 46 patients with pathologically confirmed MpBC admitted to the hospital from January 2014 to December 2022 was performed to analyze their clinicopathological features, outcomes and survival. The median follow-up time was 50.9 months. **Results** A total of 46 patients with median age of 52 years were female. The molecular subtype was triple-negative in 80.4%(37/46) of the patients, with spindle cell carcinoma being the most common histological subtype [32.6%(15/46)]. All 46 patients underwent surgical treatment, and the most common distant metastasis was to the lungs [57.1%(8/14)]. The 3-year and 5-year progression-free survival rates were 78.0% and 61.3%, respectively. The 3-year and 5-year overall survival rates were 82.9% and 64.3%, respectively. Tumor pathological grade 3, lymph node metastasis, and Ki-67 $>50\%$ were the risk factors for the prognosis of MpBC patients ($P<0.05$). Ki-67 $>50\%$ was an independent risk factor for the prognosis of MpBC patients ($P<0.05$). **Conclusion** MpBC progresses rapidly, and poor overall survival, surgical excision is the treatment excision for MpBC, and Ki-67 $>50\%$ is an independent risk factor for its prognostic.

[Key words] Metaplastic breast cancer; Clinicopathological features; Diagnosis; Therapy; Prognosis

化生性乳腺癌(MpBC)是一种罕见的乳腺恶性肿瘤,其占有乳腺癌不到 1%^[1]。该病理学特点是组织学和分子类型的异质性,其组织学特征为肿瘤上皮细胞分化为鳞状细胞和(或)间充质样细胞。2019 年世界卫生组织修订了 MpBC 的组织学亚型划分,将其分为 6 个亚型^[2]。现有证据表明, MpBC 具有明显侵袭性,与其他乳腺癌比较,往往预后较差,可能是由于其罕见性、缺乏靶向性治疗,以及尚未发现有效的预后标志物等原因。故迄今为止, MpBC 在发病机制、临床病理特征及其临床表现方面仍是临床医生面临的挑战。大多数 MpBC 患者是三阴性,因此,其治疗方式与三阴性乳腺癌相近,给予蒽环类、紫杉类和铂

类化疗。本研究探讨了 MpBC 的临床病理特征和疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 检索 2014 年 1 月至 2022 年 12 月本院病理科数据库中病理检查诊断为 MpBC 患者 51 例,其中由于早期随访或数据不足排除 5 例,共纳入 46 例患者作为研究对象。本研究经医院伦理委员会审批(2024WZ19K01)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 人口统计学和临床数据包括患者年龄、绝经状态、基于美国联合癌症分类委员会第 8 版 TNM 分期、手术方式、采用的治疗方案[辅助化

疗/新辅助化疗、抗人表皮生长因子受体 2(HER2)靶向治疗、内分泌治疗、放疗等]、复发时间及部位、最后一次随访/死亡日期等。

1.2.2 病理检查 乳腺肿块标本经 10%甲醛充分固定后石蜡包埋切片,常规苏木精-伊红染色后使用光学显微镜观察。由乳腺癌病理专家根据世界卫生组织定义的乳腺肿瘤分类进行评估和记录乳腺组织病理学,MpBC 共 6 个亚型,即低级别腺鳞癌、纤维瘤样化生癌、鳞状细胞亚型、梭形细胞亚型、间充质分化的化生癌、混合化生癌。使用免疫组织化学染色评估 p63、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、HER2 状态及细胞核增殖抗原-67(Ki-67)等。给予肿瘤病理分级,通过 Miller Payne 系统评估接受新辅助化疗患者的病理反应。

1.2.3 随访 随访方式为门诊随访或电话随访,截止日期为 2023 年 12 月 31 日。中位随访时间为 50.9 个月。

1.3 统计学处理 应用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 方法估计无病生存期(DFS)和总生存期(OS)。采用单因素 Cox 回归探究疾病危险因素,将 $P < 0.05$ 的影响因素纳入多因素 Cox 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。DFS 为从根治性手术之日起至复发(局部或远处)、死亡或最后一次随访之日,OS 为从诊断之日起至死亡或最后一次随访之日。

2 结 果

2.1 一般资料 46 例患者均为女性,年龄 29~82 岁,中位 52 岁。首发症状多为无痛性肿块,乳腺超声和乳腺钼靶检查与其他乳腺癌无明显特异性。46 例患者均进行手术治疗,其中单侧乳房切除术联合同侧前哨淋巴结活检术 31 例,单侧乳腺癌保乳切除术联合同侧前哨淋巴结活检术 4 例,单侧乳腺癌改良根治术 11 例。37 例(80.4%)患者为三阴性乳腺癌。只有 1 例患者是三阳性乳腺癌。41 例(89.1%)患者表达 p63。5 例(10.9%)患者接受激素治疗,9 例(19.6%)患者接受放疗。6 例接受新辅助治疗患者中术后达到病理完全缓解(pCR)1 例,部分缓解 3 例,病变稳定 2 例。新辅助/辅助化疗患者中接受蒽环联合紫衫类药物为基础的化疗 37 例,接受非蒽环类药物化疗 6 例,未接受化疗 3 例。46 例患者一般资料见表 1。

表 1 患者一般资料($n=46$)

项目	n	构成比(%)
年龄(岁)		
≤50	18	39.1
>50	28	60.9
绝经		
是	22	47.8
否	24	52.2

续表 1 患者一般资料($n=46$)		
项目	n	构成比(%)
肿瘤分级		
G1 级	0	0
G2 级	34	73.9
G3 级	12	26.1
T 分期		
T1 期	7	15.2
T2 期	35	76.1
T3 期	4	8.7
T4 期	0	0
淋巴结转移		
是	9	19.6
否	37	80.4
TNM 分期		
I 期	5	10.9
II 期	37	80.4
III 期	4	8.7
IV 期	0	0
组织学亚型		
低级别腺鳞癌	1	2.2
纤维瘤样化生癌	3	6.5
鳞状细胞癌	12	26.1
梭形细胞癌	15	32.6
间充质分化的化生癌	8	17.4
混合化生癌	7	15.2
ER		
阳性	7	15.2
阴性	39	84.8
PR		
阳性	4	8.7
阴性	42	91.3
HER2		
阳性	2	4.3
阴性	44	95.7
Ki-67		
≤50%	28	60.9
>50%	18	39.1
新辅助治疗		
是	6	13.0
否	40	87.0
手术方式		
保乳	4	8.7
全切	42	91.3

2.2 生存分析 46 例患者中疾病进展 14 例,其中

12 例患者死亡。最常见的远处转移为肺部[57.1% (8/14)],肝、骨骼及大脑转移各 2 例[14.3% (2/14)]。3、5 年 DFS 率分别为 78.0%、61.3%,3、5 年 OS 率分别为 82.9%、64.3%。生存曲线见图 1。肿瘤病理分级 3 级、淋巴结转移、Ki-67>50%为 MpBC 患者预后的危险因素($P<0.05$);Ki-67>50%为 MpBC 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

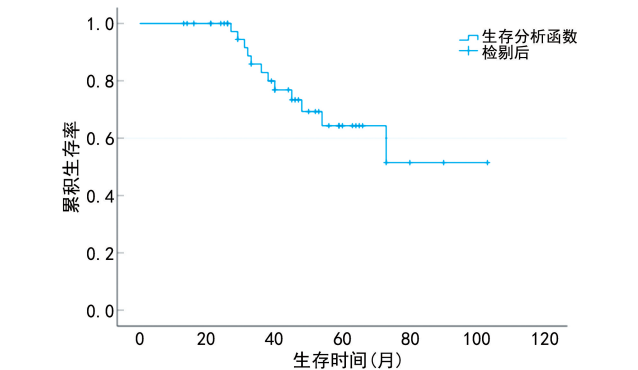


图 1 患者生存曲线

表 2 患者总生存时间预后因素分析

项目	单因素分析			多因素分析		
	危害比	95%可信区间	P	危害比	95%可信区间	P
年龄						
≤50 岁	0 ^a					
>50 岁	0.761	0.241~2.404	0.642			
绝经						
否	0 ^a					
是	0.892	0.286~2.785	0.844			
肿瘤分级						
G2 级	0 ^a					
G3 级	4.316	1.295~14.381	0.017	2.661	0.711~9.954	0.146
淋巴结转移						
否	0 ^a					
是	4.998	1.569~15.914	0.006	3.309	0.935~11.708	0.063
ER						
阳性	0 ^a					
阴性	3.519	0.453~27.353	0.234			
HER2						
阳性	0 ^a					
阴性	0.492	0.063~3.873	0.501			
Ki-67						
≤50%	0 ^a					
>50%	3.821	1.115~13.088	0.033	3.912	1.140~13.429	0.030
新辅助治疗						
否	0 ^a					
是	1.344	0.289~6.251	0.706			

注:^a 为对照。

3 讨 论

MpBC 是一种罕见的侵袭性恶性肿瘤,与其他侵

袭性乳腺癌不同,其恶性成分通常由腺上皮和非腺肉瘤样间充质细胞组成。MpBC 的病理特征于 1973 年首次被描述,并且在 2000 年被世界卫生组织认定为一种独特的乳腺癌亚型,20 多年来对其分型逐步更新完善^[3]。由于其罕见性,目前有关 MpBC 文献大多数为病例报告、回顾性单一机构系列和大型数据库研究,因此,目前美国国立综合癌症网络建议,使用为浸润性乳腺癌制定的指南处理 MpBC。

大多数 MpBC 患者表现为一个较大的、孤立的、可触摸的质硬肿块,通常见于外上象限,类似于其他类型乳腺癌。通过查阅既往文献,MpBC 患者年龄 49~61 岁,肿瘤长径 2.0~5.5 cm^[4]。大约 3/4 的 MpBC 患者 TNM 分期为Ⅱ期及以上(依据美国联合癌症分类委员会第 8 版),并主要是依据原发性肿瘤长径而非淋巴结状态^[5]。本研究患者中位年龄 52 岁,可能是我国乳腺癌患者平均发病年龄更早,此外,89.1%的患者诊断时 TNM 为Ⅱ期及以上。

MpBC 是一组异质性肿瘤,具有不同的病理组织学亚型,其中低级别腺鳞癌和纤维瘤样化生癌亚型不常见,通常具有低级别组织学;而其他亚型倾向于中级或高级别组织学,更为常见^[6]。RAKHA 等^[7]发现,不同种族人群的组织学亚型患病率有差异,其中梭形细胞亚型类似于低级别肉瘤,是西方患者中发现的最常见的组织学亚型,该亚型与预后不良有关,鳞状癌亚型在亚洲人群中更为常见。然而,ZHANG 等^[8]发现,梭形细胞癌也是中国人最常见的组织学亚型(34%),其次为鳞状亚型(31%)。本研究结果显示,梭形细胞亚型(32.6%)更常见。

MpBC 以肿瘤生长迅速和较高复发倾向而闻名,其特征是不表达 ER、PR 和 HER2^[9]。与常见的乳腺浸润性癌不同的是,即便 ER 阳性也不能改善 MpBC 患者的预后,这很可能是由于肿瘤的异质性^[10]。本研究中 80.4%的患者为化生性三阴性乳腺癌。与非化生性三阴性乳腺癌比较,化生性三阴性乳腺癌比三阴性乳腺癌的预后更差^[1]。尽管 MpBC 具有侵袭性的组织学特征,但淋巴结通常不受累^[11],此外,无淋巴结受累的远处转移风险增加,表明 MpBC 可能在血液学的转移^[12]。肿瘤蛋白 p63 是 p53 家族中的一员,在 MpBC 肿瘤细胞中高度表达,也是一种肌上皮标志物^[13-14]。本研究结果显示,89.1%的患者 p63 表达阳性。表明 p63 可作为诊断 MpBC 的标志物,但无预后评估价值。

手术切除是早期 MpBC 的重要治疗手段^[15],关于切除范围与疾病控制及生存之间的关系,目前的研究数据有限。MpBC 的手术指征与浸润性导管癌一致^[10]。许多早期 MpBC 患者是保乳手术的候选者,而乳房切除术适用于具有辅助放疗禁忌证、不适合局部切除的弥漫性可疑微钙化或恶性肿瘤或肿块切除术后弥漫性阳性边缘的患者。有研究表明,与其他乳腺癌组织学比较,MpBC 患者接受保乳手术的可能

性较小^[1], MpBC 肿瘤平均直径大可能是倾向于进行乳房切除术的主要原因。本研究患者中 T2 期及以上者占 84.8%(39/46)。一项大型回顾性系列研究发现,接受保乳手术和乳房切除术患者在局部复发、DFS 或 OS 方面无差异^[11]。

大多数 MpBC 患者均接受了系统治疗,先前的研究表明,对系统治疗的反应各不相同,最佳方案仍不明确^[4]。回顾性分析和病例报告中报道的治疗方法表明, MpBC 似乎对于其他三阴性乳腺癌的标准化治疗方案具有耐药性,因此, MpBC 对新辅助治疗的反应率较低, pCR 相对较少。AL-HILLI 等^[16]对 18 例接受新辅助紫杉烷系统治疗的患者进行了回顾性研究,结果显示, pCR 仅有 11%, 远低于非特殊型三阴性乳腺癌新辅助治疗后的病理评估结果。本研究给予新辅助治疗的 6 例 MpBC 患者中只有 1 例患者达到 pCR。此外,有关 MpBC 新辅助治疗的研究荟萃分析结果显示, 903 例 MpBC 患者中获得了 pCR 88 例(9.8%), 绝大多数 ypT0 病例最初是 cT1-2, 提示早期 MpBC 更有可能实现 pCR^[17]。

韩国的一项回顾性研究表明, MpBC 患者复发的中位时间 15 个月, 60% 的首次复发表现为远处转移^[18], 其远处转移最常见的部位是肺部, 其次是骨^[19]; 与非特殊型乳腺癌比较, MpBC 转移不太可能发生在淋巴结、大脑或肝脏^[20]。本研究也观察到肿瘤转移到肺部的比例最高(57.1%)。有研究表明, MpBC 患者 5 年 OS 率为 39%~93%^[21]。本研究结果显示, 5 年 PFS 率为 61.3%、OS 率为 64.3%, 与之前的研究结果近似。

据文献报道, 与 MpBC 预后相关的因素包括患者年龄、肿瘤长径、组织病理学亚型、肿瘤分级、TNM 分期等。Ki-67 表达高低通常与浸润性乳腺癌的侵袭性相关, 但高 Ki-67 是否是 MpBC 患者不良预后因素, 各研究结果不尽相同。一项埃及学者进行的 10 年研究发现, 较高的肿瘤 T 分期(pT3/4)、Ki-67≥45% 是患者 DFS 和 OS 较差的影响因素^[22]; 但另一项单中心研究却发现, 高 Ki-67 与 DFS、OS 均无关^[23]。可能与不同研究中 Ki-67 的分组界值不同有关, 本研究结果显示, Ki-67>50% 为 MpBC 患者预后的独立危险因素。当然本研究受回顾性设计的限制, 可能存在选择偏差、样本量小等因素。

综上所述, MpBC 是一种异质性乳腺癌亚型, 具有不同的组织学亚型, 其具有 T 分期高、淋巴结转移少、病理分级高等特点, 目前, 暂无针对该亚型的标准治疗方案, 治疗仍以手术为主, 其生物学行为和预后均较差。Ki-67>50% 为 MpBC 患者预后的独立危险因素。

参考文献

[1] EL ZEIN D, HUGHES M, KUMAR S, et al. Metaplastic carcinoma of the breast is more ag-

gressive than triple-negative breast cancer: A study from a single institution and review of literature[J]. Clin Breast Cancer, 2017, 17(5): 382-391.

[2] TAN P H, ELLIS I, ALLISON K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast[J]. Histopathology, 2020, 77(2):181-185.

[3] CSERNI G. Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time[J]. Pathologica, 2020, 112(1):25-41.

[4] PEZZI C M, PATEL-PAREKH L, COLE K, et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: Analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(1):166-173.

[5] HE X X, JI J L, DONG R R, et al. Prognosis in different subtypes of metaplastic breast cancer: A population-based analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 173(2):329-341.

[6] MCMULLEN E R, ZOUMBEROS N A, KLEER C G. Metaplastic breast carcinoma: Update on histopathology and molecular alterations [J]. Arch Pathol Lab Med, 2019, 143(12):1492-1496.

[7] RAKHA E A, TAN P H, VARGA Z, et al. Prognostic factors in metaplastic carcinoma of the breast: A multi-institutional study[J]. Br J Cancer, 2015, 112(2):283-289.

[8] ZHANG Y, LV F, YANG Y, et al. Clinicopathological features and prognosis of metaplastic breast carcinoma: experience of a major Chinese cancer center [J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0131409.

[9] LEYRER C M, BERRIOCHOA C A, AGRAWAL S, et al. Predictive factors on outcomes in metaplastic breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 165(3):499-504.

[10] PAUL WRIGHT G, DAVIS A T, KOEHLER T J, et al. Hormone receptor status does not affect prognosis in metaplastic breast cancer: A population-based analysis with comparison to infiltrating ductal and lobular carcinomas[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(11):3497-3503.

[11] ONG C T, CAMPBELL B M, THOMAS S M, et al. Metaplastic breast cancer treatment and outcomes in 2500 patients: A retrospective analysis of a National oncology database [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(8):2249-2260.

[12] ZHAO S, MA D, XIAO Y, et al. Clinicopatho-

logic features and prognoses of different histologic types of triple-negative breast cancer: A large population-based analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(4): 420-428.

[13] TSE G M, TAN P H, CHAIWUN B, et al. p63 is useful in the diagnosis of mammary metaplastic carcinomas[J]. *Pathology*, 2006, 38(1): 16-20.

[14] NASSAR A, SOOKHAN N, SANTISTEBAN M, et al. Diagnostic utility of snail in metaplastic breast carcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2010, 5: 76.

[15] TZANNINIS I G, KOTTEAS E A, NTANASIS-STATHOPOULOS I, et al. Management and outcomes in metaplastic breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(6): 437-443.

[16] AL-HILLI Z, CHOONG G, KEENEY M G, et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 176(3): 709-716.

[17] HAQUE W, VERMA V, SCHWARTZ M R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metaplastic breast cancer: Response rates, management, and outcomes[J]. *Clin Breast Cancer*, 2022, 22(5): e691-e699.

[18] YU J I, CHOI D H, HUH S J, et al. Unique characteristics and failure patterns of metaplastic breast cancer in contrast to invasive ductal carcinoma: A retrospective multicenter case-control study (KROG 13-07)[J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(2): e105-e115.

[19] JIN X, YU D J, GUO C X, et al. Metaplastic breast carcinoma: A clinical analysis of 26 cases[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(4): 2112-2117.

[20] SONG Y N, LIU X L, ZHANG G Q, et al. Unique clinicopathological features of metaplastic breast carcinoma compared with invasive ductal carcinoma and poor prognostic indicators[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11: 129.

[21] ESBAB O, TURKOZ F P, TURKER I, et al. Metaplastic breast carcinoma: Case series and review of the literature[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(9): 4645-4649.

[22] ISMAIL Y, KAMAL A, ALLAM R, et al. The conundrum of metaplastic breast cancer: A single Egyptian institution retrospective 10-year experience (2011-2020)[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2023, 35(1): 16.

[23] PAPATHEODORIDI A, PAPAMATTHEOU E, MARINOPOULOS S, et al. Metaplastic carcinoma of the breast: Case series of a single institute and review of the literature[J]. *Med Sci (Basel)*, 2023, 11(2): 35.

(收稿日期: 2024-03-17 修回日期: 2024-06-13)

(上接第 2930 页)

[9] ŞENGÜL I, AŞKIN A, BAYRAM K, et al. Assessment of post-stroke elbow flexor spasticity in different forearm positions[J]. *Somatosens Mot Res*, 2018, 35(3/4): 218-222.

[10] LEHOUX M C, SOBCZAK S, CLOUTIER F, et al. Shear wave elastography potential to characterize spastic muscles in stroke survivors: Literature review[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2020, 72: 84-93.

[11] LIČEN U, KOZINC Ž. Using Shear-Wave elastography to assess Exercise-Induced muscle damage: A review[J]. *Sensors (Basel)*, 2022, 22(19): 7574.

[12] GIULIANI H K, GERSTNER G R, MOTA J A, et al. Age-related changes in the passive properties of the plantarflexors: Influence of tissue size and quality[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2019, 68: 53-57.

[13] XIAO Y, WANG C Z, SUN Y, et al. Quantitative estimation of passive elastic properties of individual skeletal muscle in vivo using normalized elastic Modulus-Length curve[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2020, 67(12): 3371-3379.

[14] LIN D J, BURKE C J, ABIRI B, et al. Supraspinatus muscle shear wave elastography (SWE): Detection of biomechanical differences with varying tendon quality prior to gray-scale morphologic changes[J]. *Skeletal Radiol*, 2020, 49(5): 731-738.

[15] SCOTT D, CUMMING R, NAGANATHAN V, et al. Associations of sarcopenic obesity with the metabolic syndrome and insulin resistance over five years in older men: The Concord Health and Ageing in Men Project[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 108: 99-105.

(收稿日期: 2023-12-30 修回日期: 2024-04-27)