

文章编号 1006-8147(2018)04-0302-05

论著

27例乳腺原发性腺样囊性癌的临床病理学特征分析

李双双, 蒋成英, 付丽

(天津医科大学肿瘤医院乳腺病理研究室, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的: 研究乳腺原发性腺样囊性癌(ACC)的临床病理学特征及预后, 为临床治疗方案选择提供依据。方法: 分析天津医科大学肿瘤医院乳腺病理研究室1996年6月-2013年8月期间诊断为原发性ACC的27例临床病理学资料及随访信息, 对手术标本采用HE及免疫组化染色进行病理学观察, 同时进行随访和文献复习。结果: 27例乳腺ACC患者(26例女性, 1例男性), 中位年龄54岁(39~79岁)。肿瘤平均最大径为2.5 cm(1.2~9.5 cm), 其中1例ACC患者出现淋巴结转移(3/13), 中位随访时间62个月(3~155个月), 无复发、转移及死亡。ACC病理组织学特征表现为癌巢由真、假两种腺腔构成, 构成真腺腔的肿瘤细胞CD117染色阳性, 而假腺腔则p63、SMA染色阳性。27例ACC的分子分型几乎均为三阴性(不表达ER、PR、HER-2), 但Ki67表达较低。结论: 乳腺原发性ACC是一种预后较好的三阴性特殊组织学类型乳腺癌, 临床处理应区别于其他组织学类型的三阴性乳腺癌。

关键词 乳腺; 腺样囊性癌; 病理诊断; 治疗; 预后**中图分类号** R737.9**文献标志码** A

Primary breast adenoid cystic carcinoma: a clinicopathological analysis of 27 cases

LI Shuang-shuang, JIANG Cheng-ying, FU Li

(Department of Breast Pathology and Lab, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer prevention and Therapy (Tianjin), Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Tianjin 300060, China)

Abstract **Objective:** To analyze the clinicopathologic features and prognosis of primary breast adenoid cystic carcinoma and to provide basis for clinical therapeutic schedule. **Methods:** The clinicopathologic data and prognosis information of 27 cases of primary breast adenoid cystic carcinoma diagnosed in Department of Breast Cancer Pathology were reviewed and an objective analysis was made. HE staining and immunohistochemistry was carried out and the literature was also reviewed. **Results:** The median age of the 27 cases (26 females and 1 male) was 54 years (39 to 79y). The average tumor size was 2.5 cm (1.2 to 9.5 cm) and one had lymphatic metastasis (3/13). The median follow-up time was 62 months (3 to 155m), with no recurrence, distant metastasis or death. Neoplastic cells were polarized around two types of structures: true gland spaces and pseudo lumina. Luminal epithelial cells were usually CD117 positive, pseudo lumina was always p63 and SMA positive. Immunohistochemistry showed that almost all breast adenoid cystic carcinoma was triple-negative subtype which seldom expressed ER, PR and HER-2, but their Ki-67 level was relatively lower. **Conclusion:** Primary ACC is a special histological type of triple-negative breast cancer (TNBC) which has an excellent prognosis and its clinical procedures should differ from other types of TNBC.

Key words breast; adenoid cystic carcinoma; pathological diagnosis; treatment; prognosis

乳腺原发性腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是一种特殊组织学类型的乳腺癌, 约占所有乳腺恶性肿瘤的0.1%^[1-2]。ACC最初在涎腺肿瘤中是较常见的组织学类型, 曾经被Billroth命名为圆柱瘤(cylindroma)^[3], 1945年由Geschickter首次将其命名为腺样囊性基底细胞癌(adenocystic basal cell carcinoma)^[4]。文献显示国外ACC患者多为女性, 其中位发病年龄为60岁^[5], 也有青春期男、女性发病的报道^[6-7], 临床表现常为单个乳腺实性肿

物, 多个的较少见^[8-9], 肿物在双侧乳房发生率均等且多发生于外上象限^[2]。乳晕下或中央区^[10], 约有14%的患者出现局部疼痛^[11], 肿物最大径为0.1~16.0 cm, 平均直径为2.1 cm^[2], 多数为T1~T2期。组织学亚型中筛状型最常见, 由腺上皮性肿瘤细胞和肌上皮性肿瘤细胞共同组成含真假腺腔的癌巢。乳腺ACC的免疫表型大多数为三阴性, 即ER、PR、HER2表达阴性^[12], 但其Ki-67表达比较低, 约为5%~15%^[13], 其淋巴结的转移率仅为5.1%^[5], 局部复发及远处转移较罕见, 预后好^[2]。在目前的精准医疗时代, 针对三阴性乳腺ACC的治疗, 国外大多采用保乳手术或单纯乳腺切除的保守治疗方法^[14-17], 而国内

作者简介 李双双(1990-), 女, 硕士在读, 研究方向: 三阴性乳腺癌;
通信作者: 蒋成英, E-mail: jiangcy121@163.com; 付丽, E-mail: fuliyyb@hotmail.com。

对其诊治还不统一。因此,本文总结了天津医科大学肿瘤医院单中心诊治的27例乳腺原发性ACC患者,对手术标本进行免疫组化染色,结合相关文献对其临床病理学特征、治疗及预后情况进行分析,以加强对ACC的认识,为国内ACC诊疗提供经验帮助。

1 资料与方法

1.1 入组患者 选取1996年6月–2013年8月天津医科大学肿瘤医院乳腺中心收治,经病理诊断为乳腺ACC的病例27例。

1.2 研究方法 整理总结27例ACC患者的临床、病理学资料及预后相关信息并进行统计分析。所有手术标本均经4%中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm 厚切片HE染色及光镜观察。挑选一例淋巴结癌转移的蜡块进行免疫组化染色,采用Envision两步法,所用一抗有CD117、p63、CK5/6、SMA、Ki-67(均来自北京中杉金桥生物技术有限公司)。

1.3 生存分析 从患者手术日开始计算,随访日期截止到2016年4月1日。

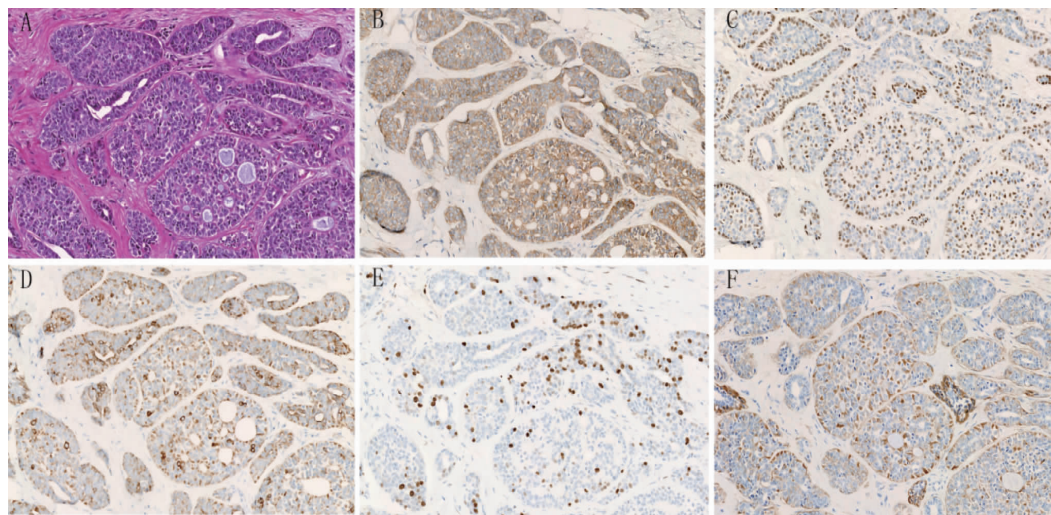
2 结果

2.1 临床表现 27例乳腺ACC患者中,女性26例,男性1例。患者中位年龄54岁(39~79岁),女性患者中绝经后患者16例,绝经前患者10例。27例患者首发症状均为乳房肿物,其中10例患者伴有肿物处刺痛。肿物位于右侧乳腺15例,左侧乳腺12例。肿物位于象限依次为外上11例、中上6例、内上5例、中下2例、乳晕区1例、内下1例、外下1例。

2.2 病理诊断 所有病例均经两位高级病理诊断医师诊断,27例ACC病例中24例为纯型ACC,其余3例为混合型(1例伴浸润性导管癌非特殊型,

1例伴实性型导管原位癌,1例伴神经内分泌癌)。大体形态:肿瘤平均最大径为2.5 cm(1.2~9.5 cm),边界较清晰,肿物切面灰白色或棕黄色,可见微囊样改变,质地中等或者稍硬。病理学分期:21例本院手术患者均无远处转移,仅有1例出现腋窝淋巴结转移(3/13),病理学分期依次为pT2N0M0 11例、pT1N0M0 8例、pT3N0M0者1例、pT2N1M0者1例,余6例为肿物在外院切检,本院追加根治术标本内未见癌组织残留、局部淋巴结及远处无转移,病理学分期为pTxN0M0。镜下表现及免疫标记:显微镜下观察21例本院手术的病例中14例为筛状型,5例为管状型,1例为实性型伴神经内分泌癌,1例为筛状型伴浸润性导管癌非特殊型。ACC癌巢主要由腺上皮性和肌上皮性两种肿瘤细胞构成,腺上皮性肿瘤细胞构成的真腺腔管腔小,数量少,CD117、EMA、CEA等上皮性标记物染色阳性。肌上皮性肿瘤细胞构成的假腺腔形状大小不一,大多呈圆形或类圆形,p63、SMA、Vimentin等间质细胞标记染色阳性,假腺腔内的基膜IV型胶原染色阳性(图1)。分子分型:如表1所示,21例病例中纯型ACC 19例,其中三阴型17例,Luminal A型2例,ER、PR阳性率均为5.3%,Ki-67均值为23.2%(淋巴结转移患者的Ki-67值为40%),HER-2均为阴性。

2.3 治疗情况 本组27例患者入院后,有4例行乳腺癌根治术,19例接受仿根治术甲(保留胸大肌和胸小肌),1例接受仿根治术乙,2例行保乳术+腋窝淋巴结清扫,1例行区段切除。手术后有3例患者未接受任何辅助治疗,有24例行术后辅助化疗,24例患者化疗后,其中2例接受放射治疗,1例接受生物治疗,1例接受内分泌治疗。



A. ACC的HE图像;B. 腺上皮细胞CD117阳性;C. 肌上皮细胞p63阳性;D. 肌上皮细胞CK5/6阳性;E. Ki-67指数;F. 肌上皮细胞SMA阳性
图1 乳腺ACC淋巴结转移病例的免疫组化图(SP \times 200)

Fig 1 IHC pictures of the case with lymph node metastasis

表 1 21 例乳腺 ACC 的病理组织学分型及分子表型

Tab 1 Pathological and molecular typing of 21 breast ACC cases

病例数	组织学分型	ER	PR	HER-2	Ki-67/%
13	筛状型	-	-	-	均值
4	管状型	-	-	-	
1	筛状型	+	-	-	
1	管状型	-	+	-	23.2
1	实性型伴神经内分泌癌	+	+	-	30.0
1	筛状型伴浸润性导管癌	+	+	-	15.0

2.4 随访结果 27 例患者随访期间,均未出现复发、转移和死亡,随访时间为 3~155 个月,中位随访时间 62 个月。由于患者无复发、转移和死亡,无法统计纯型 ACC 与非纯型 ACC 之间的预后差异,也无法统计接受不同治疗方案患者之间的预后差异。

3 讨论

3.1 影像学表现 乳腺 ACC 在乳房 X 光检查时表现为不规则或分叶状的肿物,其边缘模糊或呈毛刺状。在超声检查时表现为低回声的实性或非均质肿物,彩色多普勒检查可见少量血流信号。磁共振成像检查时大的肿物表现为广泛的长 T2 信号,内部有低信号分隔(表明增强延迟),动态增强后肿物快速廓清。较小的肿物在 T2 加权像上表现为等信号,肿物内部分隔未见明显强化^[18-19]。

3.2 基本情况 本组病例中位发病年龄为 54 岁,绝经后的女性患者较多,小于国外中位发病年龄(60 岁)^[5],符合中国女性乳腺癌发病年龄早于欧美女性的特点,本组中的男性患者,其一般情况无特殊。临床表现均为乳腺单发肿物,有 37.0% 的患者出现局部疼痛;肿物发生于右侧乳腺者多于左侧乳腺,40.7%(11/27)位于外上象限;肿块平均直径小,为 2.5 cm,多为 T1~T2 期,恶性程度较低。

组织学上 71.4%(15/21)的病例为筛状型,23.8%(5/21)的病例为管状型,4.8%(1/21)的病例为实性型。仅有 1 例病例查见腋窝淋巴结转移,该患者手术前 40 余年就已发现乳腺癌肿块,但始终未给予重视及治疗,且其 Ki-67 值较高为 40%。综合来看,乳腺 ACC 发病晚,肿块较小,生长缓慢,侵袭性较差。

3.3 病理学分级 目前乳腺 ACC 根据肿瘤实体成分所占比例的不同分为三种组织学等级:筛状型或管状型不伴有实体成分者为 I 级,伴有实体成分但实体成分比例<30%者为 II 级,有实体成分且实体成分≥30%者为 III 级^[14-15]。本院手术的 ACC 中 I 级者 20 例,II 级者 0 例,III 级者 1 例。Ro 等^[15]报道,有实体成分的肿瘤(II 级和 III 级)体积通常比不含实体成分的肿瘤(I 级)大,且更容易复发。而实性型由于

生长方式多变,诊断时需要提高警惕。有文献报道实性成分多占 90% 以上,可呈地图状、圆形、小梁/条带状或花环岛状,瘤内可嵌有一些小导管,瘤外/间为粘液状或透明样化的基质,肿瘤细胞有显著的基底细胞样特征,50% 的肿瘤表现出活跃核分裂,大于 5 个核分裂像/10HPF,可见坏死^[20-21]。

3.4 治疗及预后 由于乳腺 ACC 淋巴结转移及远处转移率极低,国外在临床上多采用保乳手术进行治疗,不建议腋窝淋巴结清扫^[14-17],伴或不伴放疗^[2, 11];仅对于高级别的浸润性病灶建议进行乳房切除术^[14-16]。最近一项研究显示,辅助性放疗对于乳腺 ACC 患者的总生存和疾病特异性生存有明显的益处^[22-23]。一些临床医生建议对淋巴结转移(大于微转移)的乳腺 ACC 患者进行系统性辅助化疗,而对肿瘤>3 cm 或病灶级别高的乳腺 ACC 患者,可考虑进行系统辅助化疗^[14],但化疗对患者是否起作用目前仍存在争议。而本组病例中有 14.8%(4/27)的患者接受了根治术治疗,74.1%(20/27)的患者接受仿根治术治疗,共有 96.3%(26/27)的患者进行了腋窝淋巴结清扫,术后又有 70.4%(19/27)的患者接受化疗,个别患者化疗后还进行了放疗。与国外乳腺 ACC 的保守治疗方法相比,本组患者接受的治疗方式比较激进,很大程度上降低了患者的术后生存质量,视为过度治疗。因此明确乳腺 ACC 的术前或术中诊断是非常重要的,应尽量避免误诊、漏诊,因其将直接决定手术方式,关系到患者术后生存质量,具有明确的临床价值。

本组病例淋巴结转移率为 4.2%,Ki-67 均值为 23.2%,中位随访时间 62 个月,病史随访期内病例无复发、远处转移和死亡出现,与其他组织学类型的三阴性乳腺癌相比,其淋巴结转移率、Ki-67 均值、复发率、转移率均明显较低,预后好。文献显示国外乳腺 ACC 较少发生淋巴结转移(转移率为 5.1%)^[5],5、10、15 年生存率分别为 98.1%、94.9% 和 91.4%^[24],局部复发及远处转移较罕见,主要影响的内脏器官是肺,其次是肝、脑、肾^[2, 17, 25-26],也有的转移到皮肤和脊椎^[27-28]。ACC 的临床病程一般较长,可有继发恶性肿瘤的风险^[29-30],建议长期随访^[31]。有研究显示几乎所有局部及远处复发转移均出现在诊断后的 10 年之内,且主要累及肺脏,因此建议乳腺 ACC 患者在诊断后 10 年内每年进行胸部 X 线检查以及体格检查^[17]。

3.5 免疫组化及遗传学检测 乳腺 ACC 具有异质性,不同的细胞成分免疫组化表型不同。腺上皮性肿瘤细胞常表达低分子量角蛋白,如 CK7、CK8/18,

还特征性表达 EMA 和 CD117 (c-Kit),而基底样-肌上皮性肿瘤细胞常表达基底细胞角蛋白如 CK5/6、CK14、CK17 等,同时还表达肌上皮标记物 p63、Actin、Calponin、S-100 以及 Vimentin^[1, 13, 32-33]。大多数乳腺 ACC 属于 Basal-like 型,不表达 ER、PR、HER-2 以及 AR^[2,34]。但也有文献报道其 ER 阳性率为46%, PR 阳性率 35%^[17]。本组 ER、PR 阳性率均为 5.3%。有研究显示乳腺 ACC 癌细胞的胞膜和胞质表达 ER-a36(ER-a66 的一种新亚型),它在细胞膜发起的雌激素和抗雌激素信号通路中起一定作用^[35]。ACC 癌细胞 Ki-67 表达比较低,约为 5%~15%^[13],也有研究报道 Ki-67 平均标记指数为 26%,且级别越高的肿瘤,Ki-67 指数越高^[36],本组 Ki-67 均值为 23.2%。p53 在 ACC 中表达也很低^[13],且高级别肿瘤与低级别的相比,p53 基因突变频率较高^[28,37]。Vranic 等^[38]发现约 81.3%(13/16)的乳腺原发性 ACC 和 2 例转移性 ACC 癌细胞胞膜表达胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 3 (insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 3,IMP3),它在肿瘤的增值与转移中发挥一定的作用。

乳腺 ACC 经常发生染色体 t(6;9)(q22-23;p23-24)易位,造成原癌基因 MYB 和转录因子基因 NFIB 发生融合^[21],约 86%(25/29)的冰冻样本和 44%(14/32)的石蜡包埋样本表达 MYB-NFIB 融合转录,且 82%的 ACC 存在 MYB 蛋白高表达现象。由于 MYB 蛋白的高表达在 MYB-NFIB 融合基因阳性和阴性的 ACC 病例中均可出现,研究者认为通过基因融合或其他机制造成的 MYB 活化是 ACC 肿瘤形成的一个主要原因^[13,24],而 MYB-NFIB 融合基因则是 ACC 进行高级别转化的有力支撑^[39]。而 PIK3CA、BRCA1 在乳腺 ACC 中的突变很少^[13,40],BRAF 突变率约为 15%(2/13)^[41],有文献显示乳腺 ACC 还可出现不同程度的 SMARCA5、SF3B1、FBXW7、FGFR2、MTOR 突变^[40]以及 NOTCH1 点突变^[42]。Kiss 等^[43]发现有 9 个 micro RNA 在乳腺 ACC 中出现过表达,分别为 let-7e、miR-23b、miR-27b、miR-193b、miR-320a、miR-320c、miR-768-5p、miR-1280 和 miR-1826,此外 Cyclin D1 和 Bcl-2 也出现了过表达^[44]。

3.6 鉴别诊断 病理诊断时乳腺 ACC 需与其他疾病相鉴别:①浸润性筛状癌有明显的筛状结构,常伴小管癌,筛孔被覆腺上皮细胞,缺乏肌上皮细胞,筛孔内是蛋白粘液性分泌物和坏死组织,细胞巢周围及筛孔内没有嗜酸性基膜样物,免疫组化 ER、PR 常阳性,p63 常阴性。②筛状型导管内癌为导管内病

变,肿瘤细胞较一致,核分级大多较低,腺腔之间缺乏肌上皮细胞,且 ER、PR 常呈弥漫阳性。③胶原小体病通常为镜下伴发病变,位于终末导管小叶单位的腺管内。胶原小体病的小体具有特殊的结构特点,呈细丝状、放射状、线团状。有文献报道 CD10、HHF35、calponin 在胶原小体中强表达,但在 ACC 中却不表达^[35,45]。④小管癌小管常有角,为单层腺上皮,无肌上皮。⑤低级别浸润性导管癌其管腔为真腺腔,无假腺腔,且肌上皮细胞缺失。⑥实性型 ACC 需与小细胞癌、实性乳头状癌以及化生性癌区别。

综上所述,乳腺 ACC 大多淋巴结转移率很低,复发、转移及死亡也比较罕见,预后较好,应避免过度治疗。对于较少见且生长方式多变的实性型 ACC 应提高警惕,避免误诊、漏诊。明确诊断 ACC 并区别重视高分级、高 Ki-67 指数的 ACC 非常重要,可以帮助临床医生选择合适的治疗方案,从而改善患者的术后生存质量。

参考文献:

- [1] Lakhani S R E L, Schnitt S J, Tan P H, et al. World health organization classification of tumours of the breast[M]. 4. Lyon: IARC, 2012: 56
- [2] Ghabach B, Anderson W F, Curtis R E, et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the united states (1977 to 2006): A population-based cohort study[J]. Breast Cancer Res, 2010,12(4):1
- [3] Billroth T. Die cylindergeschwalst untersuchungen ueber die entwicklung der blutgefasse[M]. 1.Berlin:G.Reimer, 1856:212
- [4] Geschickter C F, Copeland M M. Diseases of the breast : Diagnosis, pathology, treatment[J]. JAMA, 1943,122(12):837
- [5] Kulkarni N, Pezzi C M, Greif J M, et al. Rare breast cancer: 933 adenoid cystic carcinomas from the national cancer data base[J]. Ann Surg Oncol, 2013,20(7):2236
- [6] Ingle S B, Jamadar N P, Adgaonkar B D, et al. An interesting pathological diagnosis - adenoid cystic carcinoma in an adolescent girl[J]. Breast Cancer, 2015,2015(9):1
- [7] Tang P, Yang S, Zhong X, et al. Breast adenoid cystic carcinoma in a 19-year-old man: A case report and review of the literature [J]. World J Surg Oncol, 2015,13(1):1
- [8] Alis H, Yigitbas H, Kapan S, et al. Multifocal adenoid cystic carcinoma of the breast: An unusual presentation [J]. Can J Surg, 2008, 51(2):E36
- [9] Franceschini G, Terribile D, Scafetta I, et al. Conservative treatment of a rare case of multifocal adenoid cystic carcinoma of the breast: Case report and literature review[J]. Med Sci Monit, 2010,16(3):CS33
- [10] Defaud-Henon F, Tunon-de-Lara C, Fournier M, et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Clinical, histological and immunohistochemical characterization[J]. Ann Pathol, 2010,30(1):7
- [11] Khanfir K, Kallel A, Villette S, et al. Management of adenoid cystic carcinoma of the breast: A rare cancer network study[J]. Int J Radiat Oncol, 2012,82(5):2118

- [12] Perou C M, Sorlie T, Eisen M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nat*, 2000, 406(7418): 61
- [13] Wetterskog D, Lopez-Garcia M A, Lambros M B, et al. Adenoid cystic carcinomas constitute a genomically distinct subgroup of triple-negative and basal-like breast cancers[J]. *J Pathol*, 2012, 226(1): 84
- [14] PP R. Adenoid cystic carcinoma. Rosen pp rosen's breast pathology [M]. 3. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2009: 590
- [15] Ro J Y, Silva E G, Gallager H S. Adenoid cystic carcinoma of the breast[J]. *Hum pathol*, 1987, 18(12): 1276
- [16] Youk J H, Kim M J, Kim E K, et al. Recurrence of adenoid cystic carcinoma in the breast after lumpectomy and adjuvant therapy[J]. *J Ultrasound Med*, 2006, 25(7): 921
- [17] Arpino G, Clark G M, Mohsin S, et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Molecular markers, treatment, and clinical outcome[J]. *Cancer*, 2002, 94(8): 2119
- [18] Glazebrook K N, Reynolds C, Smith R L, et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast[J]. *Am J Roentgenol*, 2010, 194(5): 1391
- [19] Tang W, Peng W J, Gu Y J, et al. Imaging manifestation of adenoid cystic carcinoma of the breast[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2015, 39(4): 523
- [20] Shin S J, Rosen P P. Solid variant of mammary adenoid cystic carcinoma with basaloid features: A study of nine cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(4): 413
- [21] D'Alfonso T M, Mosquera J M, MacDonald T Y, et al. Myb-nfib gene fusion in adenoid cystic carcinoma of the breast with special focus paid to the solid variant with basaloid features[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(11): 2270
- [22] Coates J M, Martinez S R, Bold R J, et al. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival for adenoid cystic carcinoma of the breast[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(4): 342
- [23] Sun J Y, Wu S G, Chen S Y, et al. Adjuvant radiation therapy and survival for adenoid cystic carcinoma of the breast[J]. *Breast*, 2017, 31: 214
- [24] Brill L B, 2nd, Kanner W A, Fehr A, et al. Analysis of myb expression and myb-nfib gene fusions in adenoid cystic carcinoma and other salivary neoplasms[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(9): 1169
- [25] Hassoun H, Alabed Y Z, Karls S, et al. 18f-fdg pet/ct imaging of bilateral renal metastasis of breast adenoid cystic carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(2): 148
- [26] Silva I, Tome V, Oliveira J. Adenoid cystic carcinoma of the breast with cerebral metastasis: A clinical novelty[J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20(9): S111
- [27] Little A J, Seline A E, Swick B L, et al. Cutaneous metastasis of breast adenoid cystic carcinoma to the scalp[J]. *J Cutan Pathol*, 2016, 43(8): 684
- [28] Nizamuddin R, Din N U, Idrees R, et al. Adenoid cystic carcinoma of breast: Clinicopathologic study of seven cases[J]. *Jcp-sp-J Coll Physici*, 2016, 26(5): 420
- [29] Millar B A, Kerba M, Youngson B, et al. The potential role of breast conservation surgery and adjuvant breast radiation for adenoid cystic carcinoma of the breast[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 87(3): 225
- [30] Page DL. Adenoid cystic carcinoma of breast, a special histopathologic type with excellent prognosis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 93(3): 189
- [31] Kocaay A F, Celik S U, Hesimov I, et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast: A clinical case report[J]. *Med Arch*, 2016, 70(5): 392
- [32] Marchio C, Weigelt B, Reis-Filho J S. Adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary glands (or the strange case of dr jekyll and mr hyde of exocrine gland carcinomas)[J]. *J Clin Pathol*, 2010, 63(3): 220
- [33] Reyes C, Jorda M, Gomez-Fernandez C. Salivary gland-like tumors of the breast express basal-type immunohistochemical markers[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2013, 21(4): 283
- [34] Vranic S, Gatalica Z, Deng H, et al. Er-alpha36, a novel isoform of er-alpha66, is commonly over-expressed in apocrine and adenoid cystic carcinomas of the breast[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(1): 54
- [35] Cabibi D, Giannone A G, Belmonte B, et al. Cd10 and hnf35 actin in the differential diagnosis between collagenous spherulosis and adenoid-cystic carcinoma of the breast[J]. *Pathol Res Pract*, 2012, 208(7): 405
- [36] Mastropasqua M G, Maiorano E, Pruneri G, et al. Immunoreactivity for c-kit and p63 as an adjunct in the diagnosis of adenoid cystic carcinoma of the breast[J]. *Mod Pathol*, 2005, 18(10): 1277
- [37] Yamamoto Y, Wistuba I I, Kishimoto Y, et al. DNA analysis at p53 locus in adenoid cystic carcinoma: Comparison of molecular study and p53 immunostaining[J]. *Pathol Int*, 1998, 48(4): 273
- [38] Vranic S, Gurjeva O, Frkovic-Grazio S, et al. Imp3, a proposed novel basal phenotype marker, is commonly overexpressed in adenoid cystic carcinomas but not in apocrine carcinomas of the breast[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2011, 19(5): 413
- [39] Fusco N, Geyer F C, De Filippo M R, et al. Genetic events in the progression of adenoid cystic carcinoma of the breast to high-grade triple-negative breast cancer[J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(11): 1292
- [40] Martelotto L G, De Filippo M R, Ng C K, et al. Genomic landscape of adenoid cystic carcinoma of the breast[J]. *J Pathol*, 2015, 237(2): 179
- [41] Wetterskog D, Wilkerson P M, Rodrigues D N, et al. Mutation profiling of adenoid cystic carcinomas from multiple anatomical sites identifies mutations in the ras pathway, but no kit mutations[J]. *Histopathology*, 2013, 62(4): 543
- [42] Stoeck A, Lejnine S, Truong A, et al. Discovery of biomarkers predictive of gsi response in triple-negative breast cancer and adenoid cystic carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(10): 1154
- [43] Kiss O, Tokes A M, Spisak S, et al. Breast- and salivary gland-derived adenoid cystic carcinomas: Potential post-transcriptional divergencies. A pilot study based on miRNA expression profiling of four cases and review of the potential relevance of the findings[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(1): 29
- [44] Kiss O, Tokes A M, Vranic S, et al. Expression of miRNAs in adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary glands[J]. *Virchows Arch*, 2015, 467(5): 551
- [45] Rabban J T, Swain R S, Zaloudek C J, et al. Immunophenotypic overlap between adenoid cystic carcinoma and collagenous spherulosis of the breast: Potential diagnostic pitfalls using myoepithelial markers[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(10): 1351