

## · 病例报告 ·

## 乳腺分泌性癌一例

王振宇 徐景伟 孙欠欠 史莹 万晓宇 刘斌

乳腺分泌性癌是一种较罕见的恶性程度较低的乳腺肿瘤,WHO 将其归类为特殊类型乳腺癌中的少见类型,约占所有乳腺癌发病率的 0.15%<sup>[1]</sup>。男女均可发病,由于其在临床表现及影像学检查中缺乏特异性,加上临床发病率较低,术前穿刺及术中冰冻病理诊断存在一定的困难。笔者报道了吉林大学第二医院乳腺外科收治的 1 例乳腺分泌性癌,总结其临床及病理特点,并复习相关文献,为该病的诊断及治疗提供临床参考。

## 一、临床资料

患者,女,45 岁,主诉左乳肿物 4 年,于 2015 年 1 月 26 日入院就诊。查体:左侧乳腺内上象限近 10 点位腺体内可触及一约 1.5 cm×1.5 cm 的肿物,质地略硬,表面不光滑,边界不清楚,活动度欠佳,肿物与表面皮肤组织无粘连;右侧乳腺未触及明显肿物,双侧腋下及锁骨上窝未触及肿大淋巴结。乳腺超声显示左乳 10 点方向距乳头 5 cm 处可见约 1.4 cm×1.4 cm 的低回声光团,界限欠清,形态不规则(图 1)。彩色多普勒血流显像(color Doppler flow imaging, CDFI):内部可见少许血流信号。BI-RADS 分级为 4C 级。1.5T 磁共振乳腺扫描显示:左侧乳房内上象限可见界限较清晰的异常信号,似见分叶,T1WI 呈等信号,T2WI 呈不均质高信号,DWI 呈明显高信号(图 2)。2015 年 2 月 2 日在局部麻醉下行左乳活组织检查。病理检查:灰白、灰黄色组织,表面粗糙,切面灰白、淡褐色,质略硬,有黏液感。镜下观察:肿瘤边界呈推挤性,大部分肿瘤组织呈微囊性生长,局部呈小管状及实性生长,肿瘤组织内可见增生、硬化的纤维组织。部分肿瘤细胞排列呈腺腔样,腺腔内可见分泌物(图 3)。细胞呈多边形,细胞质丰富呈颗粒样,略嗜酸,核分裂相少见(图 4)。免疫组织化学染色结果:ER(-)、PR(-)、HER-2(-)、Ki67 10%、P53(-)、S-100(+)、EMA(+)、CD117(+)、p63(-)。病理诊断为(左侧乳腺)分泌性癌。

患者确诊后于 2015 年 3 月 2 日在全身麻醉下行左侧乳腺癌改良根治术,同侧腋窝淋巴结 11 枚均未见癌转移。术后未进行辅助治疗,随访 13 个月,患者一般情况良好,未见局部复发及远处转移。

## 二、讨论

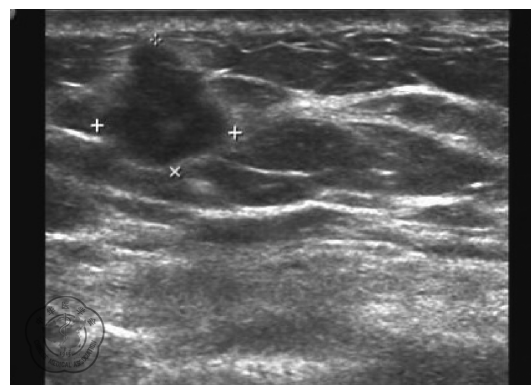
乳腺分泌性癌是一种罕见的乳腺肿瘤,首先是由 McDivitt 等<sup>[2]</sup>在 1966 年分析了 7 例儿童乳腺癌患者的资料

后提出的,患者平均年龄 9 岁,因此当时被称为幼年性乳腺癌(juvenile breast cancer)。后来发现该肿瘤也可以发生于成人,Tavassoli 等<sup>[3]</sup>根据肿瘤的组织学形态以及肿瘤含有细胞内及细胞外分泌物的特点,将其命名为乳腺分泌性癌。

作为一种罕见的肿瘤,乳腺分泌性癌的发病率在文献报道中存在一定差异。Tavassoli 等<sup>[3]</sup>回顾性分析了 7 038 例乳腺癌患者,其中 4 例为乳腺分泌性癌,约占所有乳腺癌的 0.05%,而 de Bree 等<sup>[4]</sup>报道在 3 000 例乳腺癌患者中只有 1 例诊断为乳腺分泌性癌,约占所有乳腺癌的 0.03%。李大力等<sup>[5]</sup>对复旦大学肿瘤医院 2006—2010 年乳腺癌病例进行回顾性分析,发现乳腺分泌性癌的比例为 0.15%。

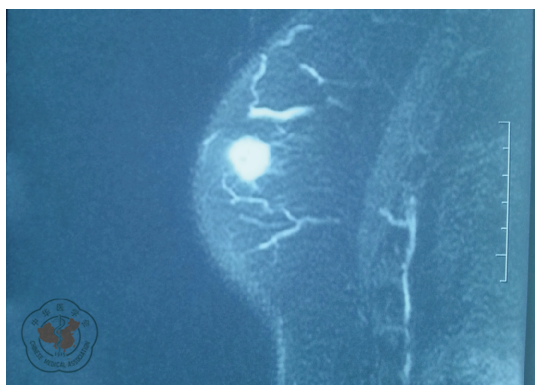
在儿童乳腺癌中,乳腺分泌性癌是最常见的肿瘤类型。男性发病率较低,男女发病率之比为 1:6,男性患者发病的中位年龄为 19 岁<sup>[6]</sup>。国内文献报道的病例中以中老年女性居多,患者年龄明显高于国外文献报道,这提示该病可能存在种族差异<sup>[7-9]</sup>。

乳腺分泌性癌生长缓慢。王春艳等<sup>[8]</sup>报道 9 例乳腺分泌性癌患者的就诊时间为 7 d 到 5 年不等。李大力等<sup>[5]</sup>报道 1 例发生在腋窝的乳腺分泌性癌患者病史达数十年。也有文献报道乳腺分泌性癌患者的平均就诊时间为 3.1 年<sup>[10]</sup>。本例患者乳腺肿物病史 4 年,提示了乳腺分泌性癌的惰性生长特点。乳腺分泌性癌临床上多表现为界限清楚的可活动性肿块,肿块可位于乳腺各个象限,约 1/2 的患者位于乳晕区<sup>[11]</sup>,这可能与青春期及男性患者乳腺组织较少有关。另外,也有发生在腋窝副乳腺组织的乳腺分泌性癌,部分肿物位于乳晕下的患者可伴有血性乳头溢液<sup>[9]</sup>。肿瘤多为单发,但也有少数多发病例的报道<sup>[12]</sup>。乳腺分泌性癌在影像



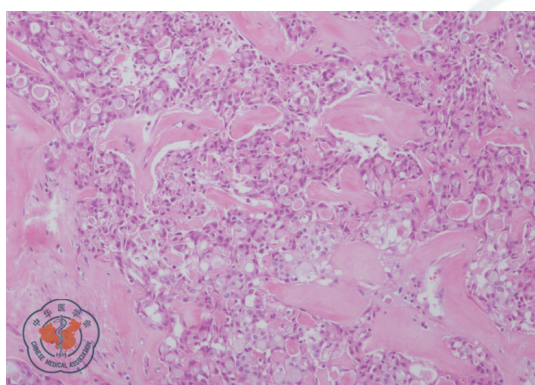
注:腺体浅层不规则形肿物,边界不清,似有回声晕,回声略低不均匀

图 1 乳腺分泌性癌超声图



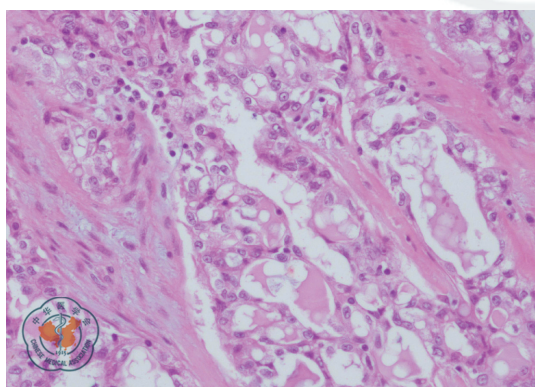
注:左侧乳房内上象限可见边界较清晰异常高信号

图2 乳腺分泌性癌 MRI 图



注:肿瘤细胞呈实性及小管状排列,可见硬化的间质分隔,并见细胞内及细胞外分泌物

图3 乳腺分泌性癌石蜡病理切片(HE ×100)



注:肿瘤细胞呈多边形,细胞质呈颗粒状、嗜酸,肿瘤细胞之间细胞核较一致,可见小核仁,未见核分裂相

图4 乳腺分泌性癌石蜡病理切片(HE ×200)

学表现中与其他界限清楚的乳腺癌及纤维腺瘤等相似。

乳腺分泌性癌的肿瘤平均直径为3 cm(0.5~12.0 cm),切面呈灰白色或黄褐色,边界清楚,呈推挤样,部分病例可见局部浸润,病变中央可见胶原化组织。镜下肿瘤组织包含微囊状、小管状及实性片状3种结构,3种结构大多同时存在,比例不同,中间可见变性的间质纤维。部分病例还可以出现乳头状结构<sup>[9]</sup>。本例镜下以微囊状结构为主,局部可见实性

及小管状结构。乳腺分泌性癌肿瘤细胞内及细胞外可见嗜酸性分泌物,过碘酸希夫染色(periodic acid-schiff, PAS)及阿辛蓝(alcian blue)染色呈阳性。细胞呈多角形,异型性较小,细胞质呈细颗粒状、嗜酸,核仁不明显,核分裂相少见或缺失。乳腺分泌性癌免疫组织化学表达具有基底样细胞的特征,也就是ER、PR、HER-2均呈阴性,而CK5/6、EGFR、波形蛋白(vimentin)呈阳性,这些被认为是分泌性癌典型的基因组特征。但在部分病例中ER、PR、HER-2均有一定的表达率(31%、15%、15%)<sup>[12]</sup>。Herz等<sup>[13]</sup>报道乳腺分泌性癌的分免疫学波斯特尔指数为11.4%(1%~33%)。Tognon等<sup>[14]</sup>发现乳腺分泌性癌存在染色体t(12;15)的易位,产生ETV6-NTRK融合基因。ETV6基因易位最早是在小儿先天性纤维肉瘤和先天性中胚叶肾瘤中发现,并未在上皮成分中发现<sup>[8]</sup>。所以乳腺分泌性癌在组织学亚型、预后、遗传分子改变上与基底细胞样癌存在明显的异质性。

乳腺分泌性癌多数患者预后良好,文献报道青春期前的乳腺分泌性癌患者复发一般出现在初次手术后20年,对于无淋巴结转移的成人,肿瘤复发一般出现在初次手术后的15年<sup>[7]</sup>。但由于发病年龄及性别不同,淋巴结转移率、局部复发率及远处转移率都有差别,提示针对不同复发风险的患者其治疗方案可能也要有所差别。徐艳等<sup>[11]</sup>总结乳腺分泌性癌的预后不良因素主要包括:(1)肿瘤直径≥2 cm,界限不清;(2)患者年龄≥20岁;(3)患者为男性;(4)有乳腺癌家族史;(5)vimentin阳性,Ki67增殖指数高。此外多发病灶及腋窝淋巴结转移数≥3也提示预后较差。虽然乳腺分泌性癌是一种惰性肿瘤,但在处理具有预后不良因素的患者时,治疗方案不能过于保守。

乳腺分泌性癌由于发病率低,治疗方案尚不统一。目前,外科手术仍然是乳腺分泌性癌最基本的治疗手段。对于儿童,多数学者推荐在保证切除肿瘤的前提下尽可能的保留乳芽,同时进行腋窝前哨淋巴结活组织检查<sup>[5,8,9]</sup>。对于成年患者,由于复发率高,推荐单纯乳腺切除同时行腋窝前哨淋巴结活组织检查或者乳腺癌改良根治术。当成年患者肿瘤直径<2 cm时,可以行保留乳房手术,术后推荐常规进行放射治疗。但由于放射治疗可能引起严重肺纤维化等并发症,因此并不适用于儿童<sup>[5,8]</sup>。对于腋窝淋巴结阳性的患者可以术后辅助化疗,但有学者认为尚无充分的证据支持上述治疗方式<sup>[8]</sup>。针对HER-2阳性的乳腺分泌性癌患者,Diallo等<sup>[12]</sup>研究显示HER-2的表达与乳腺分泌性癌的预后无关,同样性激素受体的表达与预后的关系也不明确,所以即使对于相应受体阳性的患者,也无证据支持对应治疗。但有学者指出分泌性癌具有特征性的ETV6-NTRK3融合基因,多靶点激酶抑制剂PKC412是此基因的抑制剂,可作为治疗乳腺分泌性癌的药物<sup>[7]</sup>。

综上所述,乳腺分泌性癌是一种少见的生长缓慢的恶性肿瘤,但仍然可能发生腋窝淋巴结转移。目前单纯乳腺切除及腋窝淋巴结处理被认为是相对合理的治疗手段。

【关键词】 乳腺肿瘤; 分泌性癌; 病理学

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 B



## 参 考 文 献

- [1] Lakhanni SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2012.
- [2] McDivitt RW, Stewart FW. Breast carcinoma in children[J]. JAMA, 1966, 195(5):388-390.
- [3] Tavassoli FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast [J]. Cancer, 1980, 45(9):2404-2413.
- [4] de Bree E, Askoxylakis J, Giannikaki E, et al. Secretory carcinoma of the male breast [J]. Ann Surg Oncol, 2002, 9(7):663-667.
- [5] 李大力, 杨文涛, 肖秀英, 等. 乳腺分泌性癌临床病理及免疫表型的研究[C]. 第十二届全国诊断病理暨呼吸系统疾病学术研讨会论文汇编, 呼和浩特, 2011. 北京: 中华医学会杂志社, 2011: 93-97.
- [6] Vasudev P, Onuma K. Secretory breast carcinoma: unique, triple-negative carcinoma with a favorable prognosis and characteristic molecular expression [J]. Arch Pathol Lab Med, 2011, 135(12): 1606-1610.
- [7] 丛琦, 丛嘉. 老年女性乳腺分泌性癌的病理与临床[J]. 实用肿瘤学杂志, 2004, 18(1): 49-50.
- [8] 王春艳, 祁晓莉, 张铁华, 等. 乳腺分泌性癌 9 例临床病理及预后分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(9):1013-1015.
- [9] 魏晓龙, 付丽, 郎荣刚. 乳腺分泌性癌的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病学杂志: 电子版, 2014, 8(4):41-44.
- [10] Ozguroglu M, Tascilar K, Ilvan S, et al. Secretory carcinoma of the breast. Case report and review of the literature [J]. Oncology, 2005, 68(2/3):263-268.
- [11] 徐艳, 石群立, 周晓军, 等. 男性乳腺分泌性癌一例[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38(10):707-708.
- [12] Diallo R, Schaefer KL, Bankfalvi A, et al. Secretory carcinoma of the breast: a distinct variant of invasive ductal carcinoma assessed by comparative genomic hybridization and immunohistochemistry[J]. Hum Pathol, 2003, 34(12):1299-1305.
- [13] Herz H, Cooke B, Goldstein D. Metastatic secretory breast cancer. Non-responsiveness to chemotherapy: case report and review of the literature [J]. Ann Oncol, 2000, 11(10):1343-1347.
- [14] Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma[J]. Cancer Cell, 2002, 2(5):367-376.

(收稿日期:2015-09-10)

(本文编辑:刘军兰)

王振宇, 徐景伟, 孙欠欠, 等. 乳腺分泌性癌一例[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2016, 10(3):189-191.