

## · 病例报告 ·

## 伴神经内分泌特征的浸润性乳腺癌一例及文献复习

王玺皓 蔡健 华平

伴神经内分泌特征的浸润性乳腺癌(invasive breast carcinoma with neuroendocrine features, BCNF)是一种特殊类型的乳腺癌。2012 版《WHO 乳腺肿瘤分类》<sup>[1]</sup>对 BCNF 的命名、定义及组织学分类作出了一定的修改,使得 BCNF 在组织学上更加多样,导致其病理诊断具有一定的难度,往往需要通过其神经内分泌的免疫组织化学标志物才能明确诊断;并且,在乳腺粗针穿刺活组织检查(简称活检)时,对其进行诊断更为困难。笔者通过分析 1 例经乳腺粗针穿刺活检诊断为 BCNF 患者的临床资料及文献回顾来探讨 BCNF 的临床病理学特征。

## 一、病例资料

患者女,36 岁,于 1 个月前发现右乳肿块,在外院行彩色超声检查提示右乳纤维腺瘤;近 1 个月来,肿块逐渐长大,遂于 2016 年 11 月 12 日到成都市妇女儿童中心医院就诊。彩色超声提示右乳 1 点钟腺体边缘见 1.4 cm×1.1 cm×1.9 cm 弱回声团块,边界不清,形态不规则,未查见血流信号,BI-RADS 3 级,遂行乳腺粗针穿刺活组织检查。巨检:乳腺穿刺标本 5 条,长约 0.8 cm。镜检:肿瘤细胞大部分分布致密,排列呈实性巢状,巢团边缘不规则(图 1a)且周围未见确切肌上皮细胞,部分区域细胞挤压,变性严重,位于穿刺条边缘的肿瘤细胞排列疏松、散在,细胞间黏附性差(图 1b);肿瘤细胞深染,细胞质稀少或未见确切细胞质,细胞核呈卵圆形、梭形或长梭形,异型性不明显,核分裂象罕见(图 1c)。免疫组织化学染色:ER(+++,阳性率为 90%),CK8/18(+),细胞外结构域(extracellular domain, ECD)(+),p63(+/-),HER-2(-),CK5/6(-),Ki67(+,阳性率为 40%),突触素(synaptophysin, Syn)(+)(图 2a),嗜铬粒蛋白(chromogranin A, CgA)(+)(图 2b),SMA(-)。病理诊断:结合右乳肿块穿刺标本的形态及免疫组织化学结果,考虑其为伴神经内分泌特征的乳腺上皮性肿瘤,建议完整切除肿块送病理检查后确诊。随后于 2016 年 11 月 16 日在局部麻醉下行肿块局部切除送病理检查。巨检:灰黄色不规则组织一块,大小为 4.5 cm×3.5 cm×0.8 cm,切面可见肿块直径约 2.0 cm,边界不清,呈灰白色,实性,质脆。镜检:肿瘤细胞排列呈实性巢状、筛状、腺管状或花环状(图 3a),部分区域细胞散在,细胞间黏附性差,细胞质稀少、红染、丝网状或无细胞质,细胞核呈圆形、卵圆形;染色质细腻,呈胡椒粉状,异型

性小,核分裂象罕见;切除组织边缘可见 DCIS(图 3b)。免疫组织化学检查:ER(+++,阳性率为 90%),PR(+++,阳性率为 90%),CK5/6(-),p53(+),CD56(灶性+),p63(+/-),HER-2(-),Ki67(+,阳性率为 20%),Syn(+),CgA(+)。病理诊断:右乳肿块为 BCNF(WHO 乳腺癌组织学分级为 2 级),肿块最大径约 2.0 cm,可见脉管内癌栓,未见确切神经侵犯;表面、基底切缘可见癌细胞,下、内切缘可见个别导管非典型增生,上、外切缘未见癌细胞。随后对患者施行右乳病灶扩大切除术、右侧腋窝前哨淋巴结活检术及腋窝淋巴结清扫术。病理诊断:右侧乳腺组织表面、基底切缘均未见癌细胞,右侧腋窝淋巴结可见转移性癌(1/17)。

患者术后 1 周开始接受 4 个周期 TC 方案(多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>+环磷酰胺 600 mg/m<sup>2</sup>)化疗,并且在化疗结束后,序贯放射治疗、内分泌治疗,口服托瑞米芬 60 mg,每日 1 次。采用门诊方式对患者进行随访,每 3 个月随访 1 次。随访内容包括生存状况、影像学检查及血液学检查。随访截至 2017 年 7 月 5 日,未见肿瘤复发。

## 二、讨论

BCNF 原发于乳腺较少见,大多数是从其他部位转移而来<sup>[2-3]</sup>。在 2003 版《WHO 乳腺及女性生殖系统肿瘤病理学和遗传学分类》<sup>[4]</sup>(简称 2003 版)中,BCNF 被命名为乳腺神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumours of the breast),定义为一组在形态上与来源于胃肠或肺的神经内分泌肿瘤相似、肿瘤细胞数量 50% 以上表达神经内分泌标志物的肿瘤;而在 2012 版《WHO 乳腺肿瘤分类》<sup>[1]</sup>中,命名被改为伴神经内分泌特征的浸润性癌(carcinomas with neuroendocrine features),在定义上沿用 2003 版的描述,但并未对表达神经内分泌标志物的肿瘤细胞数量作出一个最小量的界定<sup>[4]</sup>,从一定程度上扩大 BCNF 的范围。由于缺乏统一的诊断标准,文献报道的流行病学数据多样,从<1%至 20%<sup>[1,5-7]</sup>。该肿瘤的发病年龄较晚,常见于 50~70 岁的老年女性<sup>[1]</sup>,但本例患者为 36 岁的女性,与常见发病年龄不符合,笔者推测,是否与诊断标准缺乏统一性有关,随着诊断标准的降低,诊断率有所增加,其发病的年龄范围也会相应扩大。

BCNF 的细胞起源及发生机制尚未明确。与肺或者胃肠道系统不同,乳腺组织是否存在“正常”或者“增生”的神经内分泌细胞一直备受争议。有研究者在正常乳腺组织中并未检测到神经内分泌细胞,因此提出 BCNF 不是起源于乳腺本身的神经内分泌干细胞或是增生的神经内分泌细胞,而是在乳腺癌发生过程中,乳腺上皮细胞获得分化能力转化而来<sup>[8-9]</sup>。但近几年的文献报道中,有学者在 BCNF 旁导管及小叶中均发现有良性改变的神经内分泌分化细胞,这些神经



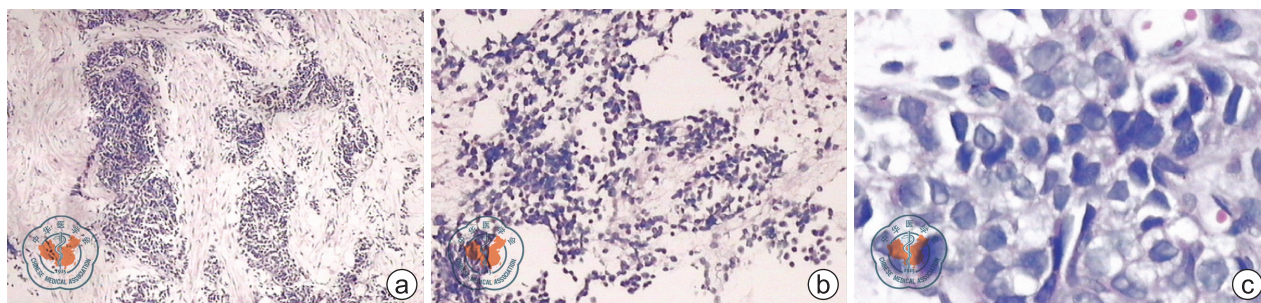


图1 伴神经内分泌特征的浸润性乳腺癌患者行乳腺粗针穿刺活组织检查结果 a 图所示肿瘤细胞排列呈实性巢状,边缘不规则(HE  $\times 40$ );b 图所示肿瘤细胞排列疏松、散在,黏附性差(HE  $\times 100$ );c 图所示肿瘤细胞核深染,细腻,核分裂象少见(HE  $\times 400$ )

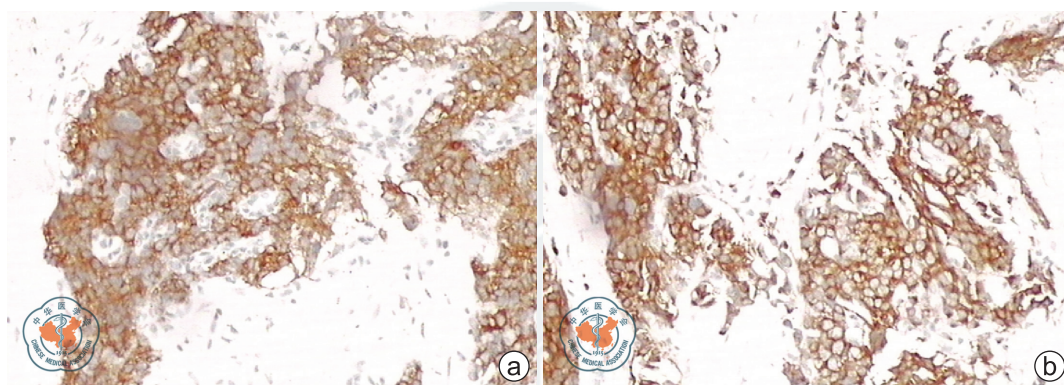


图2 伴神经内分泌特征的浸润性乳腺癌免疫组织化学染色结果(SP  $\times 100$ ) a 图所示突触素(+); b 图所示嗜铬粒蛋白(+)

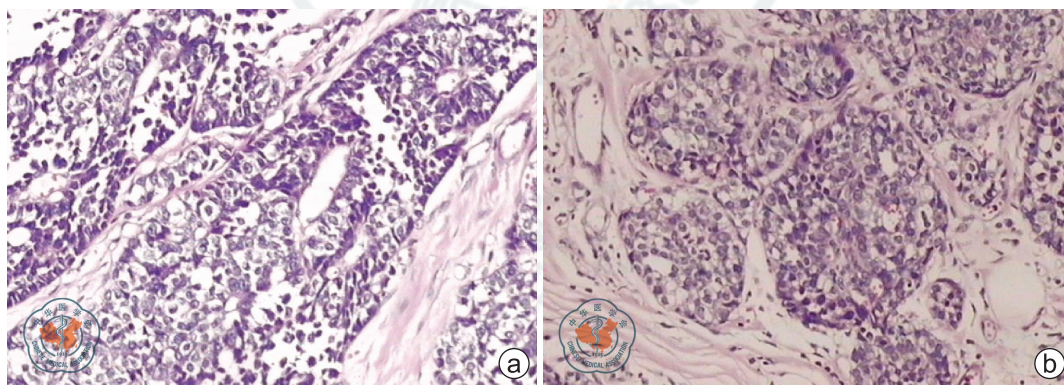


图3 伴神经内分泌特征的浸润性乳腺癌组织病理检查结果 a 图所示肿瘤细胞排列呈腺管样、花环状(HE  $\times 100$ );b 图所示切除组织边缘可见导管原位癌成分(HE  $\times 100$ )

内分泌细胞的存在为 BCNF 的发生提供了可能的条件<sup>[10]</sup>。此外,乳腺神经内分泌癌的发生机制也尚未清楚。能肯定的是,mTOR 信号通路在神经内分泌癌的发生过程中起到关键作用,并且其信号通路的靶向药物已成为高级别胰腺神经内分泌癌治疗的有效方案<sup>[11]</sup>,是否 BCNF 存在同样的发生机制有待进一步考证。

BCNF 影像学检查不具有特征性,有时影像学检查提示为边界较清楚的肿块,而不同于大多数乳腺癌具有界限不清、散在钙化灶等特点,因此,容易误诊为纤维腺瘤等良性病变。

在形态学上,2012 版《WHO 乳腺肿瘤分类》明确指出,BCNF 是与来源于肺、胃肠道的神经内分泌癌相似的肿瘤,并将其分为 3 种类型,第 1 类为高分化神经内分泌肿瘤,肿瘤细胞排列呈实性巢状、小梁状,细胞形态从梭形到透明大细胞,细胞核级别较低,纤细的纤维血管间质分隔;第 2 类为低分化神经内分泌癌/小细胞癌,由小而深染、缺少细胞质的肿瘤细胞组成,可见大量核分裂象及灶性坏死,可见 DCIS 成分;第 3 类为伴有神经内分泌分化的浸润性乳腺癌,包括能检测到神经内分泌标志物的所有浸润性癌。第 3 类并不具有肺及胃肠道神经内分泌癌的相似形态学结构特征,从而导

致在实际诊断过程中,很难与一般的浸润性乳腺癌进行区分<sup>[12-13]</sup>。近年有国外学者对 1 232 例浸润性乳腺癌进行神经内分泌标志物检测,其中有 95 例非特殊类型的浸润性导管癌,5 例小叶癌,7 例黏液癌和 21 例实性乳头状癌显示神经内分泌标志物阳性<sup>[14]</sup>,提示 BCNF 在形态学上具有多样性。BCNF 的诊断过程中需强调 2 点:(1)必须排除肺、消化道等神经内分泌肿瘤转移而来的可能性;(2)与浸润癌形态一致的 DCIS 成分支持为乳腺原发性肿瘤。在乳腺粗针穿刺或局部手术切除时,乳腺肿瘤细胞具有以下特征:肿瘤细胞排列方式呈巢状、实性乳头状生长;实性巢团边缘光滑或不规则,巢团从较大的致密的到小的弥散的,局部病灶可侵入脂肪组织,或者呈小梁状、花环状、腺状等;肿瘤细胞呈多边形、圆形、卵圆形、梭形、类浆细胞或印戒细胞样,细胞质富含嗜酸性颗粒,并富含黏液和灰蓝色小泡;细胞核大多呈圆形或卵圆形,位于肿瘤细胞的基底或一端,染色质细腻,似“盐和胡椒粉”状,无核仁或核仁不明显,核分裂象偶见;此时,需要考虑有无神经内分泌分化,进行进一步的相关检测。

CgA、Syn 以及神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是神经内分泌肿瘤公认的最敏感和特异的标志物,并广泛应用于实际诊断工作中。约 50% 的低、中级别神经内分泌肿瘤表达 CgA,仅 16% 表达 Syn;低分化神经内分泌癌/小细胞癌 100% 表达 NSE,仅 50% 表达 CgA 和 Syn<sup>[1]</sup>。目前,生物学标志物研究显示,其激素表达阳性,HER-2 表达阴性<sup>[1]</sup>;但最近学者报道了少量 HER-2 阳性的 BCNF 患者,但均无 FISH 检查的相关数据<sup>[15]</sup>。

BCNF 的临床预后依然存在争议,与一般的浸润性乳腺癌相同,组织学分级与激素的表达高度影响 BCNF 的临床进程,而神经内分泌分化并不影响其生物学行为。再者,由于此类型疾病诊断标准的调整,导致研究数据工作量增加,进而影响对此类肿瘤最佳治疗方案的研究,不能像胃肠、胰腺的神经内分泌肿瘤患者那样,已经制定出最佳治疗方案。大多数治疗方案依然是基于一般浸润性乳腺癌的治疗,保留乳房手术适用于低、中级别神经内分泌肿瘤;手术根治加铂类或蒽环类药物化疗方案常常用于高级别神经内分泌肿瘤<sup>[16]</sup>;基于分子分型的特征对患者确立相关的新辅助化疗方案可能是目前治疗的有效策略<sup>[17]</sup>。

随着 BCNF 病理诊断标准的变革,此类病例将会逐渐增多,也将有助于临床医师更好地研究其发生、发展的机制以及制定最佳的治疗方案。

【关键词】 乳腺肿瘤; 神经内分泌; 诊断

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 B

## 参 考 文 献

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO classification of tumours of the breast[M]. 4 ed. Lyon: IARC Press, 2012.
- [2] Mohanty SK, Kim SA, DeLair DF, et al. Comparison of metastatic

neuroendocrine neoplasms to the breast and primary invasive mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation[J]. Mod Pathol, 2016, 29(8):788-798.

- [3] Adams RW, Dyson P, Barthelme L. Neuroendocrine breast tumours: breast cancer or neuroendocrine cancer presenting in the breast? [J]. Breast, 2014, 23(2):120-127.
- [4] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs [M]. Lyon: IARC Press, 2003.
- [5] Tang F, Wei B, Tian Z, et al. Invasive mammary carcinoma with neuroendocrine differentiation: histological features and diagnostic challenges[J]. Histopathology, 2011, 59(1):106-115.
- [6] van Krimpen C, Elferink A, Broodman CA, et al. The prognostic influence of neuroendocrine differentiation in breast cancer: results of a long-term follow-up study[J]. Breast, 2004, 13(4):329-333.
- [7] Wang J, Wei B, Albarracín CT, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database [J]. BMC Cancer, 2014, 14:147.
- [8] Maluf HM, Koerner FC. Carcinomas of the breast with endocrine differentiation: a review [J]. Virchows Archiv, 1994, 425(5):449-457.
- [9] Nesland JM, Lunde S, Holm R, et al. Electron microscopy and immunostaining of the normal breast and its benign lesions. A search for neuroendocrine cells[J]. Histol Histopathol, 1987, 2(1):73-77.
- [10] Kawasaki T, Mochizuki K, Yamauchi H, et al. Neuroendocrine cells associated with neuroendocrine carcinoma of the breast: nature and significance[J]. J Clin Pathol, 2012, 65(8):699-703.
- [11] Chan J, Kulke M. Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors[J]. Curr Treat Options Oncol, 2014, 15(3):365-379.
- [12] Righi L, Sapino A, Marchiò C, et al. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems [J]. Semin Diagn Pathol, 2010, 27(1):69-76.
- [13] Ascoli S, Foschini MP, Masetti R, et al. Working formulation of neuroendocrine tumors of the skin and breast[J]. Endocr Pathol, 2014, 25(2):141-150.
- [14] Bogina G, Munari E, Brunelli M et al. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome [J]. Histopathology, 2016, 68(3):422-432.
- [15] Kawasaki T, Mochizuki K, Yamauchi H, et al. High prevalence of neuroendocrine carcinoma in breast lesions detected by the clinical symptom of bloody nipple discharge [J]. Breast, 2012, 21(5):652-656.
- [16] Inno A, Bogina G, Turazza M, et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: Current evidence and future perspectives[J]. Oncologist, 2016, 21(1):28-32.
- [17] 朱坤兵,徐灿,李晓霞,等.乳腺癌分子分型与新辅助化疗效果的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2016, 10(3):166-169.

(收稿日期:2017-08-06)

王玺皓,蔡健,华平.伴神经内分泌特征的浸润性乳腺癌一例及文献复习[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(4):250-252.