

· 临床实践 ·

# 原发性乳腺神经内分泌癌 1 例报道及文献复习

陈佳莹<sup>1,2</sup>, 李永飞<sup>1</sup>, 应语<sup>1</sup>, 姚昶<sup>1</sup>

1. 南京中医药大学附属医院乳腺外科, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

**摘要:** **目的** 对 1 例原发性乳腺神经内分泌癌 (NEBC) 病例进行报道, 为该病的诊断及治疗提供临床参考。 **方法** 回顾性报道江苏省中医院 2021 年 9 月 13 日收治的 1 例 54 岁女性原发性 NEBC 的诊疗过程, 并结合相关文献进行分析。 **结果** 患者因单侧无痛性乳房肿块就诊, 肿块穿刺病理考虑非特殊类型乳腺癌伴神经内分泌分化, 行手术治疗, 术后病理加做免疫组化确诊为原发性 NEBC, 术后行进一步综合治疗, 门诊随访 1 年未见局部复发及远处转移。 **结论** 原发性 NEBC 是一种罕见的特殊类型的乳腺癌, 多见于绝经后女性, 缺乏特异性临床表现, 确诊需病理及免疫组化; 目前普遍认为嗜铬粒蛋白 A (CgA) 和突触素 (Syn) 是诊断 NEBC 的可靠标志物。其治疗方案尚未形成统一标准, 临床多参考相同病理分期一般类型乳腺癌。其预后文献报道不一, 尚未达成共识。 **关键词:** 乳腺癌; 神经内分泌癌; 乳腺癌根治术; 病理; 免疫组化; 嗜铬粒蛋白 A; 突触素 **中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2024)03-0435-03

## Primary breast neuroendocrine carcinoma: a case report and literature review

CHEN Jiaying\*, LI Yongfei, YING Yu, YAO Chang

\* Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: YAO Chang, E-mail: yaochang67@126.com

**Abstract:** **Objective** To report a case of primary neuroendocrine breast cancer (NEBC), and to provide clinical reference for the diagnosis and treatment of the disease. **Methods** The diagnosis and treatment process of a 54-year-old female patient with NEBC admitted to Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine on September 13, 2021 was retrospectively reported, and analyzed in combination with relevant literature. **Results** The patient was admitted due to unilateral painless breast mass. The patient was considered to have a non-special type of breast cancer with neuroendocrine differentiation and underwent surgery. The diagnosis of NEBC was confirmed by pathology and immunohistochemistry after operation. Further comprehensive treatment was given and no local recurrence or distant metastasis was found in the 1-year follow-up. **Conclusion** NEBC is a rare and special type of breast carcinoma which lacks specific clinical manifestations. Pathology and immunohistochemistry are required for diagnosis. Chromogranin A (CgA) and synaptophysin (Syn) are generally considered to be reliable markers for the diagnosis of NEBC. The treatment plan has not yet formed a unified standard. Treatment guidelines for general type of breast cancer of the same pathological stage are mostly referred to. There is still no consensus on its prognosis.

**Keywords:** Breast cancer; Neuroendocrine carcinoma; Radical mastectomy; Pathology; Immunohistochemistry; Chromogranin A; Synaptophysin

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82002788)

神经内分泌癌多发于胃肠道、肺部, 原发于乳腺的较为罕见。它在 1977 年由 Cubilla 和 Woodruff 首次报道<sup>[1]</sup>, 其形态学特征与发生在胃肠道的神经内

分泌癌相似, 且与非特殊类型的乳腺癌难以区分, 故对其的诊断较为困难。现将一例原发性乳腺神经内分泌癌的诊疗过程报道如下。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.03.023

基金项目: 国家自然科学基金 (82002788)

通信作者: 姚昶, E-mail: yaochang67@126.com

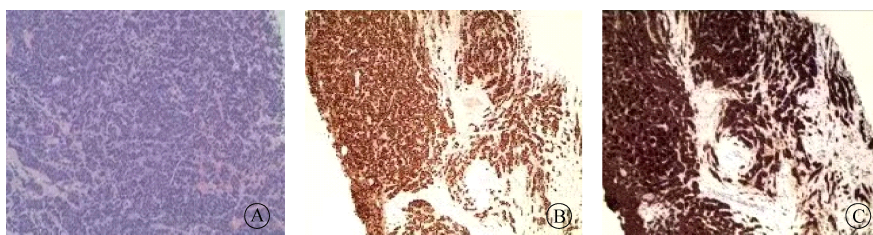
出版日期: 2024-03-20

## 1 病例资料

患者,女,54岁。因无意中扪及左乳肿块,2021年9月于外院体检查乳腺彩超:左乳低回声区 BI-RADS 4A类。钼靶:左乳外上象限肿块,左腋下淋巴结稍大, BI-RADS 4B类。遂于2021年9月13日入院行左乳肿块空芯针穿刺活检,病理示:浸润性乳腺癌伴坏死,考虑非特殊类型伴神经内分泌分化(图1)。术前B超提示左乳两点钟到三点钟方向实性低回声区,形态不规则,边缘成角,呈平行生长,内部回声欠均,未见明显钙化(图2A)。术前MRI:左乳外上象限见不规则结节影,大小约3.0 cm×2.3 cm,边缘呈分叶状,境界不清,周围见毛刺影,考虑乳腺癌(BI-RADS 6类);左腋下见一枚稍大淋巴结影,短径约8 mm,转移待排(图2B)。

术前检查排除乳腺外其他脏器原发及转移灶,前哨淋巴结超声造影提示良性可能,患者无保乳及美容

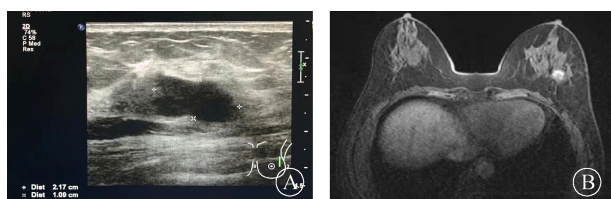
需求,遂于2021年9月20日在全麻下行左侧乳房切除伴同侧腋窝前哨淋巴结活检术。术后病理示:(左乳单纯切除标本)低分化神经内分泌癌,肿块大小2.5 cm×2.2 cm×2 cm,未见明确脉管内癌栓及神经侵犯。免疫组化:ER(约90%中等~强+),PR(约75%中等~强+),AR(-),HER-2(1+),Ki-67(约40%+),CgA(++),Syn(++),E-cad局灶(弱+),P120(膜++),SSTR2(局灶+),INSM1(散在+),GATA3(+),Mammaglobin(个别+),CK-P(++),p53(约10%+),TTF-1(局灶+),Rb1(-),CK5/6(-),CD56(-),P63(-),calponin(-)。病理分期:IIA(T2N0cM0)(图3)。前哨淋巴结3枚,均未见明确癌转移(0/3)。术后行AC方案(阿霉素+环磷酰胺)化疗4个周期,以及内分泌治疗(依西美坦)。目前患者一般情况良好,门诊随访1年未见局部复发及远处转移。



注:A为HE染色,可见大量癌细胞;B为免疫组化染色ER,肿瘤细胞呈强阳性;C为免疫组化染色Syn,肿瘤细胞呈弥漫阳性。

图1 左乳肿块穿刺病理和免疫组织化学图(×100)

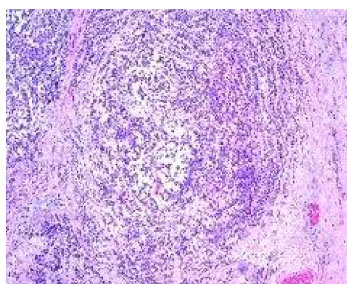
Fig. 1 Pathological and immunohistochemical images of biopsy of left breast mass (×100)



注:A为乳腺B超;B为乳腺MRI。

图2 术前辅助检查

Fig. 2 Preoperative auxiliary examination



注:HE染色可见大量圆形或梭形均匀癌细胞,巢状分布。×100。

图3 乳腺神经内分泌癌组织病理

Fig. 3 Histopathology of breast neuroendocrine carcinoma

## 2 讨论

原发性乳腺神经内分泌癌约占乳腺癌总数的1%~5%,发病率低,较为罕见,因此缺少大规模的临床研究<sup>[2]</sup>。本病多见于绝经后女性,其形态学特征与发生在胃肠道、肺部的神经内分泌肿瘤相似<sup>[3]</sup>。多数病人以单侧无痛性肿块就诊,有时可伴有乳头溢血、溢液,缺乏特征性临床表现;乳腺B超多表现为不均匀低回声实质性结节,边界清晰,微分叶或形态欠规则;钼靶多显示为边界较清的类圆形高密度影,肿块内较少看到钙化灶;MRI多见边界清晰伴有浅分叶的椭圆形肿块,肿瘤内可呈明显弥散受限和高胆碱含量<sup>[4]</sup>。当肿块较小、边界清晰时,或边缘成角、毛刺征等恶性肿瘤表征不典型时,影像学诊断较为困难,易将其误诊为良性。目前也尚未发现该病存在特异性基因突变。乳腺神经内分泌癌的诊断以病理及免疫组化为金标准。根据2019年世界卫生组织的定义,超过90%的肿瘤细胞应表现出典型的组织形态学特征并通过免疫组化表达神经内分泌标记<sup>[5]</sup>。

圆形或梭形均匀细胞呈栅栏样排列、片状或实性巢状增生、细胞质内含有丰富的嗜酸性颗粒为神经内分泌癌的组织学特征,高核级细胞核分裂多,可见灶性坏死<sup>[6]</sup>。目前普遍认为 CgA 和 Syn 是诊断神经内分泌癌的可靠标志物;其余如 NSE、CD56 也常见,但敏感性较低;转录因子 INSM1 也被认为是有益的潜在神经内分泌分化的标志<sup>[7]</sup>,多数患者 ER、CK 呈阳性表达。可能由于穿刺标本取材局限,本例患者术前肿块穿刺病理考虑非特殊类型乳腺癌伴神经内分泌分化,而术后病理加做免疫组化后才得以确诊,其中 CgA 和 Syn 呈高度表达。

乳腺神经内分泌癌的治疗目前尚未形成统一标准,临床多参考一般类型乳腺癌的治疗指南。早期首选手术治疗,根据肿瘤位置、大小及分期等情况选择保乳术或乳房切除术和前哨淋巴结活检术,若前哨淋巴结为阳性,则进一步行腋窝淋巴结清扫术。根据临床分期、复发转移风险,选择术后辅助放、化疗。放疗对本病的影响尚不明确,对于浸润癌 I~II 期患者(以及更晚期的病例),若行保乳术,应进行残余乳房放射治疗;直径 >5 cm 或肿瘤累及皮肤和/或胸肌和/或胸壁或 ≥ 4 个腋窝淋巴结转移时需胸壁放疗。化疗可以作为高复发风险患者的辅助治疗,也可以作为局部晚期或不适合手术患者的新辅助治疗,应选择蒽环类和/或紫杉类药物为主的方案;对于小细胞神经内分泌癌,通常使用铂类药物和依托泊苷联合治疗。与非特殊类型的乳腺癌相比,神经内分泌癌的 ER、PR 阳性表达率较高,对于激素受体阳性的患者,内分泌治疗也占据重要的地位。尽管多数乳腺神经内分泌癌不表达 HER-2,但对于 HER-2 阳性的患者,靶向治疗仍需考虑,但目前靶向治疗的意义尚不明确<sup>[8]</sup>。本例患者激素受体阳性,HER-2 低表达,也符合上述报道。对乳腺神经内分泌癌突变分子特征的深入研究有助于寻找潜在的治疗靶点<sup>[9]</sup>。对于表达生长抑素受体(SSR)的肿瘤,可使用肽受体放射性核素治疗(PRRT)。此外有研究发现了乳腺神经内分泌癌中 VEGFR-2 的激活突变和 VEGF-C 的高水平表达,这也为研究抗血管生成药物如贝伐珠单抗的使用提供了理论依据<sup>[10-11]</sup>。也有研究指出乳腺神经内分泌癌患者从免疫抑制剂治疗中获益不大,生物标记物 H3K36me3/SETD2 为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂的探索使用提供理论支持<sup>[12]</sup>。

乳腺神经内分泌癌的预后尚未达成共识<sup>[13]</sup>,多数病例报道该肿瘤呈惰性生物学行为,预后良好,但小细胞癌的预后相对较差。

综上,乳腺神经内分泌癌是一种罕见的特殊类型的

乳腺癌,诊断依据病理及免疫组化,常选择以手术为主的综合治疗,方案缺少标准化指南,有待进一步研究。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Cubilla AL, Woodruff JM. Primary carcinoid tumor of the breast[J]. *Am J Surg Pathol*, 1977, 1(4): 283-292.
- [2] 彭理,赵佳琳,赵大春,等.乳腺原发性神经内分泌癌与浸润性癌(非特殊型)临床病理特点和淋巴结转移相关因素的病例对照研究[J].*协和医学杂志*,2021,12(1):122-128.  
Peng L, Zhao JL, Zhao DC, et al. Clinicopathological features and lymph node metastasis-related factors of primary neuroendocrine breast cancer and invasive breast cancer of nonspecial type: a case-control study [J]. *Med J PUMCH*, 2021, 12(1): 122-128.
- [3] Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast [J]. *Histopathology*, 2020, 77(2): 181-185.
- [4] 田静,郭虹,冉启胜,等.乳腺神经内分泌癌的 MRI 表现[J].*中国医学影像学杂志*,2023,31(2):135-138.  
Tian J, Guo H, Ran QS, et al. MRI manifestations of neuroendocrine carcinoma of breast [J]. *Chin J Med Imaging*, 2023, 31(2):135-138.
- [5] Ozaki Y, Miura S, Oki R, et al. Neuroendocrine neoplasms of the breast: the latest WHO classification and review of the literature [J]. *Cancers*, 2021, 14(1): 196.
- [6] 李简.基于 SEER 数据库的原发性乳腺神经内分泌癌的预后相关因素分析[D].合肥:安徽医科大学,2021.  
Li J. Analysis of prognostic factors of primary breast neuroendocrine carcinoma based on SEER database [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2021.
- [7] Kudo N, Takano J, Kudoh S, et al. INSM1 immunostaining in solid papillary carcinoma of the breast [J]. *Pathol Int*, 2021, 71(1): 51-59.
- [8] 邹梦佳,李宏文,杨青,等.原发性大细胞乳腺神经内分泌癌 2 例和文献回顾 [J].*中国现代普通外科进展*,2022,25(6):498-500.  
Zou MJ, Li HW, Yang Q, et al. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of breast: 2 cases report and literature review [J]. *Chin J Curr Adv Gen Surg*, 2022, 25(6): 498-500.
- [9] Canbak T, Acar A, Tolan H, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: a 5-year experiences [J]. *Ann Ital Chir*, 2020, 91: 23-26.
- [10] Irelli A, Sirufo MM, Morelli L, et al. Neuroendocrine cancer of the breast: a rare entity [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1452.
- [11] Özdirik B, Kayser A, Ullrich A, et al. Primary neuroendocrine neoplasms of the breast: case series and literature review [J]. *Cancers*, 2020, 12(3): 733.
- [12] Vranic S, Palazzo J, Sanati S, et al. Potential novel therapy targets in neuroendocrine carcinomas of the breast [J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(2): 131-136.
- [13] Uccella S. The classification of neuroendocrine neoplasms of the breast and its clinical relevance [J]. *Virchows Arch*, 2022, 481(1): 3-12.

收稿日期:2023-07-12 编辑:王娜娜