

# 原发性乳腺神经内分泌癌的研究进展

曹技磊, 王钢乐

(首都医科大学附属北京妇产医院乳腺科, 北京 100006)

**摘要:**原发性乳腺神经内分泌癌是乳腺癌当中的一种罕见的特殊类型, 从其第一次被描述至今已有 50 余年历史, 因业内对其认识的不不断改变和加深, 诊断标准也多次更新, 直到 2003 年世界卫生组织(WHO)才首次明确了定义和诊断标准。该病发病率低, 病例数少, 目前对其疾病起源尚无定论, 亦无针对性的临床治疗指南或规范, 大样本, 前瞻性的临床研究也有所缺乏, 治疗往往参考非特殊型乳腺癌的方案。本文通过查阅相关文献对原发性乳腺神经内分泌癌目前的研究现状进行综述, 以期对未临床研究方向提供建议和参考, 为今后的临床实践提供更多借鉴和帮助。

**关键词:**乳腺肿瘤; 神经内分泌肿瘤; 原发性; 非特殊型乳腺癌

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.15.013

文章编号: 1006-1959(2019)15-0038-04

## Progress Research on Primary Breast Neuroendocrine Carcinoma

CAO Ji-lei, WANG Gang-le

(Department of Breast, Beijing Maternity Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

**Abstract:** Primary breast neuroendocrine carcinoma is a rare and special type of breast cancer. It has been described for more than 50 years since its first description. Due to the constant changes and deepening of its understanding in the industry, the diagnostic criteria have been updated many times. It was not until 2003 that the World Health Organization (WHO) first defined definitions and diagnostic criteria. The incidence of the disease is low, the number of cases is small, the origin of the disease is still inconclusive, there is no targeted clinical treatment guidelines or norms, large samples, prospective clinical research is also lacking, treatment often refers to non-specific breast cancer program. This article reviews the current research status of primary breast neuroendocrine carcinoma by consulting relevant literature, in order to provide suggestions and references for future clinical research directions, and provide more reference and help for future clinical practice.

**Key words:** Breast neoplasms; Neuroendocrine neoplasms; Primary; Non-specific breast cancer

原发性乳腺神经内分泌癌(primary neuroendocrine breast carcinomas, NEBC)最早是被 Feyrter F 和 Hartmann G 在 1963 年描述为在镜下形态上类似肠道类癌的浸润性乳腺癌<sup>[1]</sup>。1977 年, Cubilla AL 等<sup>[2]</sup>描述了另外 8 例具有类癌生长模式的乳腺癌病例, 并首次提供了其组织病理学分类以及临床和预后分析。然而, 直到 2003 年 WHO 才参考 Sapino A 等<sup>[3]</sup>的意见, 将 NEBC 定义为上皮起源的形态学上似于胃肠道和肺神经内分泌癌的肿瘤细胞, 并且要求超过 50% 总数的细胞表达神经内分泌标志物, 并除外其它器官转移所致, 包括实性型、小细胞型、大细胞型 3 种组织学亚型, 而实性型又根据组织学形态分为实性黏附型、腺泡型和实性乳头状型。通过多年的临床应用与实践后, 2012 年 WHO 对 NEBC 的定义进行了修正, 取消了要求半数以上肿瘤细胞表达神经内分泌标志物的限制, 并根据分化程度将其分为高分化的神经内分泌癌(类癌)、低分化的神经内分泌癌(小细胞癌)、以及伴有神经内分泌分化的浸润性癌的 3 种亚型<sup>[4]</sup>。随着对其认识的不不断加深, 越来越多的研究涉及到本疾病的多个方面中。本文将从其组织起源、病理特征、鉴别诊断、临床特点、辅助检查、治疗及预后等方面归纳整理并进行综述, 并对今后可开展研究提出相关建议。

**作者简介:**曹技磊(1988.11-), 男, 北京人, 硕士, 住院医师, 主要从事乳腺疾病临床方向的研究

**通讯作者:**王钢乐(1963.3-), 男, 北京人, 硕士, 副主任医师, 主要从事乳腺及胃肠疾病方向的研究

## 1 组织起源

NEBC 的组织起源尚无明确结论, 仍存在争议。一种学说包括 Bussolat G 等<sup>[5]</sup>认为进展为 NEBC 的神经内分泌细胞存在并来源于正常乳房组织中, 之后神经内分泌原位癌的发现及向浸润性癌的进展, 似乎进一步证实了这种假设<sup>[6]</sup>。另一种学说认为 NEBC 是神经系统的嗜银细胞迁移到乳腺组织所致<sup>[2]</sup>。此外还有报道认为 NEBC 的肿瘤细胞是由乳腺干细胞分化为内分泌细胞而来的<sup>[7]</sup>。总之, 目前 NEBC 细胞来源尚无定论, 需今后更多详实的实验结果和数据来证实。

## 2 病理特征

Sapino A 等<sup>[3]</sup>认为具有如下病理特征可以帮助 NEBC 的诊断: ①细胞呈实性片状排列, 周围有栅栏状结构, 或者岛状排列, 由纤细的纤维血管分隔; ②向产生黏液的方向分化, 细胞内黏液或细胞外黏液; ③低级别的核分级。此外, 皋岚湘等<sup>[8]</sup>补充认为以下特点也很重要: ①胞质嗜酸性细颗粒状或透亮, 细胞之间的界限不清楚; ②神经内分泌肿瘤的传统核特点, 即核淡染, 染色质细, 核仁不清楚; ③出现短梭形细胞。但由于 NEBC 的细胞形态多样, 异质性强, 仅形态上的特点可能还会与其他类型乳腺癌有所相同, 干扰诊断。因此除以上形态学的特点外, NEBC 的诊断还需进行免疫组化神经内分泌标志物的表达来进一步明确诊断。常用的免疫组化标记中如嗜铬颗粒蛋白 A (chromogranin, CgA) 和突触素(napto-

physin, SYN)具有最佳的敏感性和特异性。而神经元特异性烯醇化酶及 CD56 等其他免疫组化标记,也可在部分 NEBC 病例中阳性,但敏感性和特异性较低,不能用做常规诊断标准<sup>[9]</sup>。

此外,在 Wei B 等<sup>[10]</sup>的统计中,NEBC 患者 ER、PR、HER-2 的阳性率分别为 92%、69%、3%,其认为激素受体阳性率相对于非特殊类型的乳腺癌要更高,而 HER-2 阳性率更低。这一结论也与 Zekioglu O 等<sup>[11]</sup>的研究数据相符合。Bogina G 等<sup>[12]</sup>进一步通过免疫组化结果的分类统计,在 NEBC 的患者中约 50%属于分子分型中 luminal B 型[ER(+)/HER2(-)/Ki67 $\geq$ 14%]乳腺癌。

### 3 鉴别诊断

NEBC 的鉴别诊断主要是需除外来自乳房外器官的转移性神经内分泌肿瘤。据统计转移性肿瘤约占总体乳房肿瘤的不到 1%,并且最常见于血液转移或对侧乳房转移<sup>[13]</sup>;另一方面,神经内分泌肿瘤多见消化道与肺部,NEBC 约占 1%<sup>[14]</sup>。Perry KD 等<sup>[15]</sup>的报道统计高达 44%的转移性乳腺神经内分泌乳房肿瘤被误诊为原发性乳腺肿瘤。因为 NEBC 与转移性神经内分泌癌在形态学特点上十分相似,所以在没有提供相关临床背景及辅助检查参考条件下,仅凭形态学特点对两类疾病鉴别十分困难。有报道指出,辅助检查中胸腹部 CT 及 PET-CT 的应用,对除外乳腺外器官转移性肿瘤有着重要作用<sup>[16]</sup>。从病理形态学角度看,如果能够发现相关的导管原位癌组分,即被认为是证实为乳房原发性肿瘤的重要证据<sup>[17]</sup>。免疫组化方面,在转移性乳腺神经内分泌癌与 NEBC 的鉴别中,经典的神经内分泌标记如 CgA 及 SYN 及常规检测的 ER 和 PR 均作用不大,而最具特异性的原发性乳腺肿瘤标记物是转录因子 GA-TA3 的表达,乳房珠蛋白和巨囊性病液体蛋白 GCDP15。在继发性肿瘤方面,肺来源的肿瘤中约 70%为 TTF1 阳性,胃肠道来源的肿瘤 100%表达 CDX2<sup>[13]</sup>。总之,对于原发与继发性乳腺神经内分泌癌的鉴别相对困难,需结合临床辅助检查、病理形态及免疫组化结果综合考虑评估。

### 4 临床特点

NEBC 在临床上非常少见,据统计占全部乳腺癌的 1%以下<sup>[18]</sup>。实际上 NETs 的真实的临床发生率很难确定,NEBC 相较于非特殊类型的乳腺癌并无明显区别的临床表现,此外,神经内分泌标志物的检测并不常规用于乳腺癌的诊断和研究。多数患者是因为乳房肿物就诊,少数可因乳头溢液而来<sup>[19,20]</sup>,极少数患者可因异位激素分泌过多而产生相关类癌综合征的表现<sup>[21]</sup>。NEBC 主要发现于老年女性,并且发病年龄较非特殊类型乳腺癌明显推后<sup>[22]</sup>,男性患者

偶有报道<sup>[19,23]</sup>。Zhang Y 等<sup>[22]</sup>发现 NEBC 与非特殊类型乳腺相比,肿瘤直径明显更大,而淋巴结转移情况的发生要更少一些,总体 TNM 分期无明显差异。

### 5 辅助检查

毛勤香等<sup>[20]</sup>报道 NEBC 病例中 X 线征象主要表现为边界清晰的高密度肿块和局灶性不对称,这与程玉书等<sup>[24]</sup>的统计结果相符,另外在乳腺钼靶 X 线中,可疑恶性钙化表现不常见。有研究显示,NEBC 在多普勒超声检查中多呈现不均匀低回声,形态不规则,血流信号丰富、弹性评分高,少出现微钙化、纵横比大于 1 或后方回声衰减等典型恶性征象,灰阶超声、彩色超声及弹性超声的联合应用有助于病变的定性诊断,但仍易与浸润性导管癌混淆<sup>[25,26]</sup>。NEBC 在磁共振成像中显示为均匀的低信号强度, T<sub>1</sub> 加权像上早期强化明显<sup>[27]</sup>。此外,龙再颖等<sup>[28]</sup>也有将 <sup>99</sup>Tcm-MIBI 肿瘤显像应用于 NEBC 诊断的报道,但病例数较少,仍需进一步评价其价值。总之,NEBC 在影像学辅助检查中存在一定特异性,但与非特殊型乳腺癌鉴别仍十分困难,需要以包括肿物切除活检或粗针穿刺在内的获取组织学标本后,结合形态学及免疫组化中神经内分泌标志物的表达才能明确诊断。

### 6 治疗

目前国内外尚无针对 NEBC 的治疗指南及规范,通常参考非特殊型浸润性乳腺癌。手术仍是治疗早期 NEBC 的主要手段,根据肿瘤大小、个数、位置、是否伴散在恶性钙化、具体临床分期、患者意愿、自身乳房条件等多方面因素,可考虑采取包括保乳根治术+术后辅助放疗及患侧乳房全切伴或不伴即刻或延迟乳房重建等多种手术方式,腋窝处理方式通常根据前哨淋巴结活检结果而决定。目前尚无针对 NEBC 人群,比较不同手术治疗方式间效果的大样本,较长随访时间的临床数据。关于 NEBC 患者辅助放疗的建议,通常考虑放射治疗的适应人群可参考非特殊型浸润性乳腺癌。近期已有放疗可改善 NEBC 患者的预后指标的报道<sup>[29,30]</sup>。对于辅助或新辅助化疗在 NEBC 中的应用,其作用效果未有明确数据。有报道指出,NEBC 和胃肠道及肺部神经内分泌癌类似,对化疗并不敏感<sup>[31]</sup>。但大多数研究还是肯定了化疗在 NEBC 治疗中的作用及价值。目前认为化疗的适应症主要是用于那些综合肿瘤免疫组化结果及局部淋巴结情况后,评价为中高发复发的患者。常用的化疗方案也通常参考非特殊类型乳腺癌,不同的报道分别肯定了蒽环类单药及 CAF 联合方案化疗在 NEBC 患者中的作用<sup>[30,32]</sup>。此外,那些用于治疗肺小细胞癌的化疗方案,也已有在 NEBC 小细胞亚型应用的报道<sup>[33]</sup>。因为 NEBC 患者中高比例

的激素受体表达,内分泌治疗理论上应该占有重要地位,已有报道显示在 NEBC 患者中应用内分泌治疗已取得明显的生存获益<sup>[10,34]</sup>。因 HER2 基因扩增情况较少出现于 NECB 患者中,故目前尚无该人群中靶向治疗效果评定的数据结论,但理论上存在 HER2 基因扩增的患者,还是应该考虑积极应用抗 HER2 治疗。

## 7 预后

目前对于 NEBC 患者的预后不仅没有得到确定结论,而且已发表的报道相关数据存在很大差异。例如有报道指出与特殊型乳腺癌患者相比,NEBC 患者 OS 指标要更好<sup>[35]</sup>,而 Miremadi A 等<sup>[36]</sup>和 van Krimpen C 等<sup>[37]</sup>报道称 NEBC 患者与非特殊类型乳腺癌患者相比,在总体生存和无病生存等预后方面均无明显差异。此外 Wei B 等<sup>[10]</sup>和 Zhang Y 等<sup>[22]</sup>的报道中 NEBC 的患者 OS,局部复发情况等却又有更差预后数据。这可能与单项研究中患者数较少、肿瘤分期比例不同、治疗方式差异等综合因素相关。

## 8 总结与展望

NEBC 是非常的罕见的乳腺肿瘤,因发病例数少,循证数据有限,目前并无针对性的实践规范与指南,治疗方法大体参考非特殊类型乳腺癌。手术、放疗及内分泌治疗在报道中的积极作用已被证实,而化疗和靶向治疗的效果目前仍存在争议,需更多的数据来支持和验证。目前对于这种少发疾病的预后也尚未明确,同样需要今后进一步研究确定。另一方面,NEBC 中不同亚型间经过不同治疗后的差异效果,具体亚型间预后的差别都是今后需要更多投入更多研究及关注的方面。

## 参考文献:

- [1]Feyrter F,Hartmann G.On the carcinoid growth form of the carcinoma mammae,especially the carcinoma solidum (gelatinosum)mammae[J].Frankf Z Pathol,1963(73):24-39.
- [2]Cubilla AL,Woodruff JM.Primary carcinoid tumor of the breast.A report of 8 patients[J].Am J Surg Pathol,1977,1(4):283-292.
- [3]Sapino A,Righi L,Cassoni P,et al.Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast [J].Semin Diagn Pathol,2000,17(2):127-137.
- [4]Tan PH,Schnin SJ,van de Vijver MJ,et al.Papillary and neuroendocrine breast lesions:the WHO [J].Histopathology,2015,66(6):761-770.
- [5]Bussolati G,Gugliotta P,Sapino A,et al.Chromogranin-reactive endocrine cells in argyrophilic carcinomas("carcinoids")and normal tissue of the breast[J].Am J Pathol,1985,120(2):186-192.
- [6]Miura K,Nasu H,Ogura H.Double neuroendocrine ductal carcinomas in situ coexisting with a background of diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia of breast:A case report and hypothesis of neuroendocrine tumor development[J].Pathol

Int,2012,62(5):331-334.

- [7]Maluf HM,Koerner FC.Carcinomas of the breast with endocrine differentiation:a review [J].Virchows Arch,1994,425(5):449-457.
- [8]皋岚湘,丁华野,李琳,等.乳腺神经内分泌癌的临床病理学特点[J].临床与实验病理学杂志,2003,19(3):236-241.
- [9]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.
- [10]Wei B,Ding T,Xing Y,et al.Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast:a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma[J].Cancer,2010,116(19):4463-4473.
- [11]Zekioglu O,Erhan Y,Ciris M,et al.Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: a distinct entity[J].Breast,2003,12(4):251-257.
- [12]Bogina G,Munari E,Brunelli M,et al.Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome[J].Histopathology,2016,68(3):422-432.
- [13]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.
- [14]Gustafsson BI,Kidd M,Modlin IM.Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system [J].Curt Opin Oncol, 2008,20(1):1-12.
- [15]Perry KD,Reynolds C,Rosen DG,et al.Metastatic neuroendocrine tumour in the breast:a potential mimic of in-situ and invasive mammary carcinoma[J].Histopathology,2011,59(4):619-630.
- [16]Yildirim Y,Elagoz S,Koyuncu A,et al.Management of neuroendocrine carcinomas of the breast:A rare entity[J].Oncol Lett, 2011,2(5):887-890.
- [17]Ogawa H,Nishio A,Satake H,et al.Neuroendocrine tumor in the breast[J].Radiat Med,2008(26):28-32.
- [18]López-Bonet E,Alonso-Ruano M,Barraza G,et al.Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence,clinical-pathological features and immunohistochemical profiling [J].Oncol Rep, 2008,20(6):1369-1374.
- [19]Park WM,Wu Y,Wei W,et al.Primary neuroendocrine carcinoma of the breast:clinical,imaging and histologic features[J].AJR Am J Roentgenol,2014,203(2):W221-W230.
- [20]毛勤香,廖昕,徐维敏,等.乳腺神经内分泌癌的临床、影像学表现及病理分析[J].临床放射学杂志,2017,36(2):199-203.
- [21]Upalakalin JN,Collins LC,Tawa N,et al.Carcinoid tumors in the breast[J].Am J Surg,2006,191(6):799-805.
- [22]Zhang Y,Chen Z,Bao Y,et al.Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast:a prognostic research of 107 Chinese patients[J].Neoplasma,2013,60(2):215-222.
- [23]Cloyd JM,Yang RL,Allison KH,et al.Impact of histological subtype on long-term outcomes of neuroendocrine carcinoma of the breast[J].Breast Cancer Res Treat,2014,148(1):637-664.
- [24]程玉书,周正荣,杨文涛,等.乳腺神经内分泌癌的影像学表

现和临床病理特征[J].中华肿瘤杂志,2012,34(12):917-922.

[25]张韵华,刘利民,夏罕生,等.乳腺神经内分泌癌的超声影像学表现[J].中国临床医学,2012,22(6):784-786.

[26]黄丹凤,唐丽娜,沈友洪,等.乳腺神经内分泌癌的超声表现与鉴别诊断[J].福建医药杂志,2019,41(1):69-71.

[27]Yoon YS,Kim SY, Lee JH, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: Radiologic and pathologic correlation [J]. Clin Imaging, 2014, 38(5): 734-738.

[28]龙再颖,赵燕霞,孙达.乳腺神经内分泌癌 99Tcm-MIBI 显像表现一例[J].国际放射医学核医学杂志,2016,40(4):318-320.

[29]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.

[30]Suhani, Ali S, Desai G, et al. Primary neuroendocrine carcinoma breast: our experience [J]. Breast Dis, 2014, 34(3): 95-99.

[31]Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(18): 3063-3072.

[32]Berruti A, Saini A, Leonardo E, et al. Management of neuroendocrine differentiated breast carcinoma [J]. Breast, 2004, 13(6): 527-

529.

[33]Latif N, Rosa M, Samian L, et al. An unusual case of primary small cell neuroendocrine carcinoma of the breast [J]. Breast J, 2010, 16(6): 647-651.

[34]Brask J B, Talman M L M, Wielenga V T. Neuroendocrine carcinoma of the breast - a pilot study of a Danish population of 240 breast cancer patients [J]. APMIS, 2014, 122(7): 585-592.

[35]Makretsov N, Gilks CB, Coldman AJ, et al. Tissue microarray analysis of neuroendocrine differentiation and its prognostic significance in breast cancer [J]. Hum Pathol, 2003, 34 (10): 1001-1008.

[36]Miremadi A, Pinder SE, Lee AH, et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma [J]. Histopathology, 2002, 40(3): 215-222.

[37]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.

收稿日期: 2019-5-13; 修回日期: 2019-5-25

编辑/肖婷婷