

# 乳腺分泌性癌2例病例报道

徐 旻<sup>1</sup>, 王虎霞<sup>2</sup>, 韩若琳<sup>1</sup>, 田 甜<sup>1</sup>, 宋张骏<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省肿瘤医院, 陕西 西安

<sup>3</sup>陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年11月23日; 录用日期: 2022年12月16日; 发布日期: 2022年12月28日

## 摘 要

乳腺分泌性癌(breast secretory carcinoma, BSC)是一种罕见的低级别浸润性乳腺癌。BSC约占浸润性乳腺癌的0.05%。由于BSC罕见的发病率、缺乏特异性的临床表现及影像学特征, 这些因素均会影响乳腺分泌性癌的准确诊断和及时治疗。本文报道2例乳腺分泌性癌, 分析并总结其临床、病理特点以及其治疗及预后, 为BSC的诊断及治疗提供临床参考。

## 关键词

乳腺分泌性癌, 转移, 病例报道

# Breast Secretory Carcinoma: Two Cases Report

Yang Xu<sup>1</sup>, Huxia Wang<sup>2</sup>, Ruolin Han<sup>1</sup>, Tian Tian<sup>1</sup>, Zhangjun Song<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Dec. 16<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Breast secretory carcinoma (BSC) is a rare low grade invasive breast cancer. BSC accounts for about 0.05% of invasive breast cancers. Due to the rare incidence of BSC, lack of specific clinical manifestations and imaging features, these factors will affect the accurate diagnosis and timely treatment of breast secretory carcinoma. In this paper, two cases of breast secretory carcinoma

\*通讯作者。

were reported. The clinical and pathological features, treatment and prognosis of breast secretory carcinoma were analyzed and summarized to provide clinical reference for the diagnosis and treatment of BSC.

## Keywords

### Breast Secretory Carcinoma, Metastasis, Case Report

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

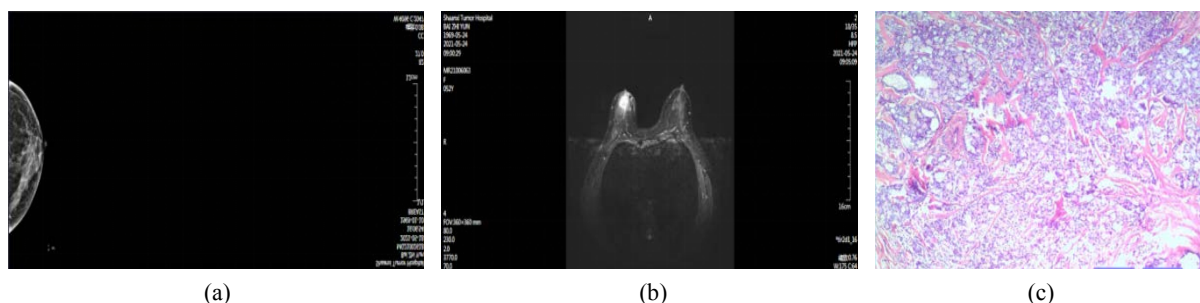
乳腺分泌性癌(breast secretory carcinoma, BSC)是一种罕见的低级别浸润性乳腺癌。McDivitt 和 Stewart [1]于 1966 年首次报道这种乳腺癌,因报道病例均为儿童,所以将其命名为“幼年型乳腺癌”。随着成人病例的陆续报道,1980 年 Tavassoli 等人以其特殊的肿瘤细胞组织结构以及其显著的分泌特性,将其更名为“乳腺分泌性癌”[2]。由于 BSC 罕见的发病率、缺乏特异性的临床表现及影像学特征,这些因素均影响乳腺分泌性癌的及时诊断及治疗。本文复习相关文献并结合报道案例,分析并总结乳腺分泌性癌的临床特征、病理诊断、治疗及预后,为 BSC 的诊断及治疗提供临床参考。

## 2. 临床资料

1) 患者女性,52 岁,已婚,主诉右乳肿块伴疼痛 1 月余,2021 年 5 月入院就诊。查体:右乳头后方可触及一大小约 2.0 cm × 1.0 cm 质硬肿块,边界不清、表面欠光滑,类圆形,活动度差,轻压痛,与皮肤组织无粘连。右侧腋窝可触及一大小约 1.5 cm × 1.5 cm 肿大淋巴结,活动度尚可。左乳未触及明确肿块;左侧腋窝及双侧锁骨上窝均未触及肿大淋巴结。乳腺超声示:右乳晕区 10 点钟方向见一大小约 2.4 cm × 1.3 cm 低回声结节,边界尚清,形态尚规则,BI-RADS 分级为 4B 级。彩色多普勒血流显像(color doppler flow imaging, CDFI):内见丰富血流信号。右侧腋窝淋巴结肿大。钼靶(见图 1(a))示:右乳头后方团块状密度增高影,边界模糊。右侧腋下可见一肿大淋巴结,部分纳入片内。BI-RADS 分级为 0 级。乳腺核磁(见图 1(b))示:右乳癌,病变前缘紧贴乳头,乳头受侵不排除,后缘距胸壁约为 3.2 cm;右乳腋下淋巴结转移。BI-RADS 分级为 5 级。

患者术前行“右侧乳腺肿块及腋窝淋巴结组织”穿刺的病理结果显示:“右乳腺、右腋窝”浸润性癌,片内结构结合免疫组化提示分泌性癌。免疫组化:ER(弱-中等,40%),PR(-),Her2(0),Ki67(15%)。因考虑患者有腋窝淋巴结转移,遂行新辅助化疗(吡柔比星 60 mg + 环磷酰胺 0.8 g)2 周期。复查乳腺 B 超示:右乳癌(BI-RADS 分级为 6 级)与之前结果对比无明显变化。右乳 4 点方向见一实性结节(BI-RADS 分级为 3 级);右侧腋窝淋巴结肿大。患者于 2021 年 7 月 16 日行“右侧乳腺癌改良根治术 + 右侧腋窝淋巴结清扫术”。术后病理报告(见图 1(c))示:右乳腺分泌性癌;乳头、基底未见癌浸润;腋窝淋巴结 1/20 枚见癌转移;“II 组”淋巴结 1 枚未见癌转移;“腋窝补充”纤维脂肪组织。免疫组化结果:乳腺:ER(弱-中等,30%),PR(-),CerbB-2(0),Ki67(20%),P53(1+),CK5/6(+),P63(-),Pan-TRK(+),S-100(+),SMA(-),CD10(灶+)。淋巴结:ER(-),PR(-),CerbB-2(0),Ki67(20%),EGFR(1+),P53(1+),CK5/6(+),AR(-)。术后行辅助化疗(白蛋白紫杉醇 400 mg + 吡柔比星 60 mg + 环磷酰胺 1.0 g)4 周期,全身治疗结

束后行总剂量为 4256 cGy, 分割剂量 266 cGy, 共计 16 次的胸壁及淋巴引流区放疗。患者治疗结束后每半年随访一次, 随访至今暂无局部复发及远处转移。

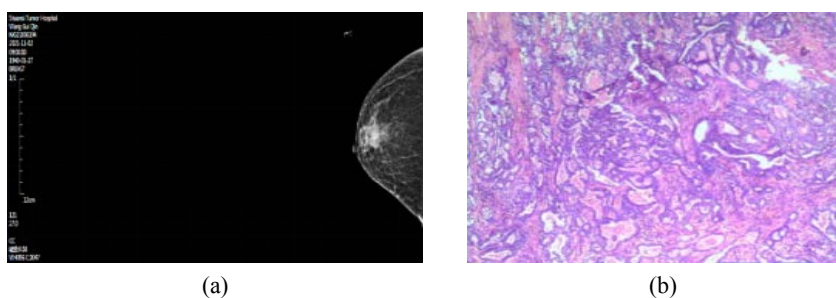


注: (a)为患者乳腺钼靶; (b)为患者乳腺核磁; (c)为患者右侧乳腺切除术后病理图(HE 染色,  $\times 100$ )。

**Figure 1.** Related imaging and pathological examination of breast secretory carcinoma in case 2.1

**图 1.** 病例 2.1 的乳腺分泌性癌相关影像学及病理

2) 患者女性, 81 岁, 已婚, 主诉发现右乳包块半月, 2021 年 11 月入院就诊。查体: 右乳外上象限 11 点钟方向距乳头 1.5 cm 处可触及一大约 2.5 cm  $\times$  2.0 cm 大小质硬肿块, 边界不清, 类圆形, 活动度差, 无压痛, 与皮肤组织无粘连。左乳未触及明确肿块。双侧腋窝及锁骨上窝均未触及肿大淋巴结。乳腺 B 超示: 右乳 11 点钟方向距乳头 1.2 cm 处见一 2.2 cm  $\times$  1.7 cm 的低回声实性结节, 边界不清, 形态不规则, 内回声不均匀, 内见点状强回声, BI-RADS 分级为 4C 级。CDFI: 可见血流信号。钼靶(见图 2(a))示: 双侧脂肪型乳腺, 大小对称, 双乳内可见血管钙化, 右乳外上象限可见一密度增高影, 范围 2.7  $\times$  2.1 cm, 病变边缘毛糙可见长毛刺结构, 病变与乳头关系密切, BI-RADS 分级为 5 级。患者于 2021 年 11 月 5 日行“右侧乳房单纯切除术 + 前哨淋巴结活检术”。术后病理(见图 2(b))示: “右侧乳腺癌”片内结构结合免疫组化符合分泌性癌; 乳头及基底未见癌。“右腋窝前哨”淋巴结 4 枚均未见癌转移。免疫组化: ER (60%, 中)、PR(-)、CerbB-2(-)、Ki-67(5%)、P53(1+)、CK5/6(-)、AR(-)、EGFR(2+)、P63(-)、GATA-3(灶+)、CR(灶+)、Pan-TRK(部分+)、S-100(+)、E-cadherin(+)、TTF-1(-)、TG(-)、PAX8(-)、GCDFP-15(-)、CK34BE12(+). 术后每半年随访一次, 正常随访至今, 无局部复发及远处转移。



注: (a)为患者乳腺钼靶; (b)为患者右侧乳腺切除术后病理图(HE 染色,  $\times 100$ )。

**Figure 2.** Related imaging and pathological examination of breast secretory carcinoma in case 2.2

**图 2.** 病例 2.2 的乳腺分泌性癌相关影像学及病理

### 3. 讨论

乳腺分泌性癌作为浸润性乳腺癌的一种特殊类型, 约占浸润性乳腺癌的 0.05%。随着病理诊断技术

的提高,发现 BSC 更多发于成年女性,过去 10 年间发病年龄集中在 40~70 岁[3]。男性偶发,发病年龄多小于 25 岁[4]。有文献报道,男性乳腺发育有可能发展成为 BSC [5]。BSC 通常为平均直径为 2 cm (0.5~16 cm)的无痛性乳腺肿块,多位于乳腺外上象限、乳头及乳晕区。男性和儿童患者多发生在乳晕区,这可能源于二者乳腺组织数量相对较少的原因。发生在乳晕下的乳腺分泌性癌多伴乳头溢液[6]。BSC 的影像学特征类似于乳腺纤维腺瘤,临床上容易误诊,诊断仍依据病理诊断结果。

BSC 镜下主要由微囊状、实体片状、小管状这三种组织结构按不同比例组成[7]。约有 33%的 BSC 病例中含有具有纤维血管核心的乳头状结构,这也许成为 BSC 的第四种组织结构[8]。乳腺分泌性癌主要有两种特征癌细胞混合存在,一种为细胞内外分泌均质红染的嗜酸性物质;另外一种细胞相对前者细胞异型性明显,细胞质嗜酸或呈透明空泡状[9]。

BSC 的免疫组化通常表现为 ER、PR、HER-2 阴性,而 CK5/6、EGFR、S-100 呈阳性,GCDFP-15 及肌上皮标记物 p63、SMA 等通常表现为阴性,这些被认为是乳腺分泌性癌典型的免疫组化特征[7]。BSC 被认为是“三阴性”乳腺癌的一种亚型,但有研究中显示 BSC 的 ER、PR 可显著出现不同程度表达。其也不具备其他基底样肿瘤的高组织学分级、淋巴细胞浸润、细胞多形性、过度增殖和组织坏死等特征,仅表现为轻度至中度异常增殖,这说明 BSC 存在一定程度的变异,不能笼统定义为“三阴性”乳腺癌[10]。BSC 的 Ki-67 的增殖指数通常较低(<20%),也预示其是一种较惰性生长的恶性肿瘤[11]。BSC 的确切诊断仍需要遗传学证据的支持。多数 BSC 涉及染色体 t(12; 15) (p13; q25)的平衡易位,导致 ETV6 和 NTRK3 基因重新融合产生 ETV6-NTRK3 基因,该融合基因编码成嵌合酪氨酸激酶,随后激活 Ras-Mek1 和 PI3K-Akt 通路,导致乳腺导管上皮细胞的有丝分裂活性增加,这可能是发生 BSC 的遗传学机制[7]。有文献报道, Pan-TRK IHC 和 FISH 检测 ETV6 基因的重排是一种诊断 BSC 的临床工具[12]。其中 Pan-TRK IHC 的检测是一种比 ETV6 FISH 或 NGS 检测更快速且更经济的检测方法[13]。本文报道的 2 例 BSC, ER 表达分别为(30%, 60%), PR、HER-2、GCDFP-15、p63、SMA 均为阴性表达, EGFR、S-100、Pan-TRK 呈阳性表达,符合文献报道的乳腺分泌性癌的免疫组化特征。

由于 BSC 发病率低,目前仍无具有指导性的治疗指南。其治疗仍以外科手术为基石。对于儿童患者,由于发育的需要,尽量在完整切除肿瘤组织的前提下,保留患儿的正常乳腺组织,术中应行前哨淋巴结活检以帮助确定是否行腋窝淋巴结清扫[14]。对于成年患者:一部分学者认为,乳腺分泌性癌仍是浸润性乳腺癌,治疗不应过于保守,应采用乳房单纯切除术[15];另一部分学者则提倡在保乳条件满足的情况下,鼓励更多的女性患者进行保乳手术治疗,术后再行胸壁及淋巴引流区域的放疗,不仅能提高患者的总生存期,也能减少女性患者因丧失乳房所带来的心理创伤。一项基于 SEER 数据库的研究证实放疗可改善 BSC 患者的乳腺癌特异性生存期[16]。案例 2.1 患者“乳腺改良根治术 + 腋窝淋巴结清扫术”后接受了胸壁及淋巴引流区的辅助放疗。BSC 患者对于化疗的敏感性较低,国外几项文献报道合并淋巴结或远处转移的 BSC 患者在接受包括蒽环类、环磷酰胺及多西紫杉醇等化疗药物的治疗后,甚至出现了肿瘤进展。这种化疗无效是由于 BSC 的肿瘤细胞相对缓慢增殖还是化疗药物的特异性导致仍有待探究[17]。本文案例 2.1 因腋窝淋巴结转移,术前接受了 2 周期的新辅助化疗后复查肿瘤大小无变化,术前化疗无效与文献报道相符合。本文两例患者激素受体 ER 均表达阳性,是否可行内分泌治疗仍缺少相关文献支持。

BSC 患者的 5 年、10 年特异性生存率分别为 94.4%和 91.4%,即使发生淋巴结转移,也普遍预后较好,淋巴结之外的远处转移极少发生[18]。患者最长可于术后 20 年发生局部复发及转移,所以对于 BSC 患者应该长期随访。至今,本文报道的两名患者均未出现肿瘤复发及转移。关于 BSC 患者的手术方式及放疗、化疗的效果均有待在长期随访中进行评估和验证[19]。

综上所述,乳腺分泌性癌缺乏特异性的临床及影像特征。早期、准确的诊断及治疗 BSC 变得尤为重要。由于其发病率低、普遍预后较好,对于 BSC 的治疗仍有待在大规模研究中验证及总结。

## 参考文献

- [1] Mcdivitt, R.W. and Stewart, F.W. (1966) Breast Carcinoma in Children. *JAMA*, **195**, 388-390. <https://doi.org/10.1001/jama.1966.03100050096033>
- [2] Tavassoli, F.A. and Norris, H.J. (1980) Secretory Carcinoma of the Breast. *Cancer*, **45**, 2404-2413. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800501\)45:9<2404::AID-CNCR2820450928>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800501)45:9<2404::AID-CNCR2820450928>3.0.CO;2-8)
- [3] Tan, P.H., Ellis, I., Allison, K., et al. (2020) The 2019 World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. *Histopathology*, **77**, 181-185. <https://doi.org/10.1111/his.14091>
- [4] Din, N.U., Idrees, R., Fatima, S., et al. (2013) Secretory Carcinoma of Breast: Clinicopathologic Study of 8 Cases. *Annals of Diagnostic Pathology*, **17**, 54-57. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2012.06.001>
- [5] Vasudev, P. and Onuma, K. (2011) Secretory Breast Carcinoma: Unique, Triple-Negative Carcinoma with a Favorable Prognosis and Characteristic Molecular Expression. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **135**, 1606-1610. <https://doi.org/10.5858/arpa.2010-0351-RS>
- [6] 林敏, 邱思花, 李佐霖, 等. 乳腺分泌性癌超声影像学特点分析[J]. 中国超声医学杂志, 2022(5): 590-594.
- [7] Banerjee, N., Banerjee, D. and Choudhary, N. (2021) Secretory Carcinoma of the Breast, Commonly Exhibits the Features of Low Grade, Triple Negative Breast Carcinoma—A Case Report with Updated Review of Literature. *Autopsy and Case Reports*, **11**, e2020227. <https://doi.org/10.4322/acr.2020.227>
- [8] Shui, R., Cheng, Y., Bai, Q., et al. (2017) Secretory Breast Carcinoma with a Papillary-Predominant Pattern: An Unusual Morphological Variant. *Histopathology*, **71**, 488-493. <https://doi.org/10.1111/his.13232>
- [9] 林雪梅, 袁聪, 王小林. 分泌性乳腺癌 2 例[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017(9): 1057-1059.
- [10] Lian, J., Wang, L.X., Guo, J.H., et al. (2021) Secretory Breast Carcinoma in a Female Adult with Liver Metastasis: A Case Report and Literature Review. *Diagnostic Pathology*, **16**, 89. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01156-6>
- [11] Li, L., Wu, N., Li, F., et al. (2019) Clinicopathologic and Molecular Characteristics of 44 Patients with Pure Secretory Breast Carcinoma. *Cancer Biology & Medicine*, **16**, 139-146. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0035>
- [12] Chen, M., Pu, T.J., Wei, B., et al. (2022) Genomic Landscape of Secretory Carcinoma of the Breast with Axillary Lymph Node Metastasis. *Pathology Research and Practice*, **231**, Article ID: 153790. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153790>
- [13] Harrison, B.T., Fowler, E., Krings, G., et al. (2019) Pan-TRK Immunohistochemistry: A Useful Diagnostic Adjunct for Secretory Carcinoma of the Breast. *The American Journal of Surgical Pathology*, **43**, 1693-1700. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001366>
- [14] 时乐祥, 张一楠, 张万里. 儿童分泌性乳腺癌 1 例并文献复习[J]. 临床小儿外科杂志, 2022(6): 598-600.
- [15] Tang, H., Zhong, L., Jiang, H., et al. (2021) Secretory Carcinoma of the Breast with Multiple Distant Metastases in the Brain and Unfavorable Prognosis: A Case Report and Literature Review. *Diagnostic Pathology*, **16**, 56. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01115-1>
- [16] Horowitz, D.P., Sharma, C.S., Connolly, E., et al. (2012) Secretory Carcinoma of the Breast: Results from the Survival, Epidemiology and End Results Database. *Breast*, **21**, 350-353. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.02.013>
- [17] Arce, C., Cortes-Padilla, D., Huntsman, D.G., et al. (2005) Secretory Carcinoma of the Breast Containing the ETV6-NTRK3 Fusion Gene in a Male: Case Report and Review of the Literature. *World Journal of Surgical Oncology*, **3**, 35. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-3-35>
- [18] Hoda, R.S., Brogi, E., Pareja, F., et al. (2019) Secretory Carcinoma of the Breast: Clinicopathologic Profile of 14 Cases Emphasising Distant Metastatic Potential. *Histopathology*, **75**, 213-224. <https://doi.org/10.1111/his.13879>
- [19] Wu, I.K., Lai, Y.C., Chiou, H.J., et al. (2021) Secretory Carcinoma of the Breast: A Case Report and Literature Review. *Journal of Medical Ultrasound*, **29**, 57-59. [https://doi.org/10.4103/JMU.JMU\\_24\\_20](https://doi.org/10.4103/JMU.JMU_24_20)