

乳腺神经内分泌癌的研究进展

武亚琴,张超杰

(湖南师范大学附属第一医院 湖南省人民医院 乳甲外科,湖南 长沙 410005)

[摘要] 乳腺神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma of breast,NEBC)是一种临床上较为罕见的乳腺肿瘤,尚缺乏明确的规范化诊疗指南,该病的组织起源尚不明确,目前主要有三种观点,其中,NEBC可能是乳腺干细胞分化为神经内分泌和上皮细胞的早期结果这一观点更被接受。NEBC临床特征及病理特征稍突出,但影像学表现不具特异性,单凭影像学难以与其他类型乳腺癌鉴别。NEBC诊断方法已经较为明确,确诊依靠病理学检查中神经内分泌标志物的检测。治疗原则为以手术为主、全身治疗为辅的综合治疗,相较于其他类型乳腺癌,NEBC的疗效较差。因此,寻求特异性高的治疗方法成为当今NEBC研究的主流,多个研究着手于对NEBC基因突变的检测,力求研发出针对其高频突变位点的靶向治疗药物。同时,NEBC预后较差,确诊该病后,应积极治疗并坚持随访,及时发现疾病新的变化或进展。

[关键词] 神经内分泌肿瘤;乳腺癌;非特殊类型乳腺癌

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **文章编号:**1671-7295(2020)03-0252-06

Research progress on neuroendocrine carcinoma of breast

WU Yaqin,ZHANG Chaojie

(Department of Breast and Thyroid, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China)

[Abstract] A rare clinical breast tumor, neuroendocrine carcinoma of breast(NEBC), is still a lack of clear guidelines for standardization, the tissue origin of which is unclear. There are three main opinions, among which NEBC is more likely to be an early result of the differentiation of breast stem cells into neuroendocrine and epithelial cells. The clinical and pathological features of NEBC are slightly prominent, however, the imaging manifestations are not specific. It is difficult to distinguish NEBC from other types of breast cancer by imaging alone. The methods of diagnosis have been relatively clear, which depends on the detection of neuroendocrine markers in pathological examination. Principle of treatment is a type of comprehensive treatment mainly by operation and supplemented by systemic treatment. Which opposed to other types of breast cancer, curative effect of NEBC is poorer. Therefore, to seek high specificity of treatment has become the mainstream of the current research on NEBC. More and more research has worked on detection of NEBC gene mutations, strove to develop targeted therapy drugs against its high-frequency mutations. At the same time, the prognosis of NEBC is poor. We should treat it and follow up actively after the diagnosis of this disease, to detect new changes or progression of the disease timely.

[Keywords] neuroendocrine carcinoma of breast;breast cancer;non-specific breast cancer

1 概述

乳腺神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma

of breast,NEBC)是一种罕见的乳腺肿瘤,其发病率较低。1963年因其嗜银染色而被发现^[1],1977年首次被Cubilla描述^[2],之后便开始了针对NEBC的

基金项目:吴阶平医学会基金项目(320.6750.17248)

第一作者简介:武亚琴(1996-),女,硕士研究生。E-mail:wuyaqin1996@163.com

通信作者:张超杰,教授。E-mail:zhangchaojie74@126.com

研究。该疾病的发生率有地域区别,有报道称白种人中 NEBC 占有所有乳腺癌的 0.25%~0.5%^[3],芬兰为 1.3%^[4],韩国为 0.27%~0.25%^[5]。多篇报道指出,针对全球来看,NEBC 占比小于所有乳腺癌的 1%^[4,6],少于所有神经内分泌肿瘤的 1%^[7],而 WHO 评估的 NEBC 的发病率约为 0.3%~0.5%^[8]。但实际上,由于此前对该疾病的认识不足,部分地区医疗落后,诊断标准不一,同时,有 30% 的乳腺癌都存在神经内分泌分化^[9],该病的发生率可能被低估了。

2003 年 WHO 将其分为 3 类:小细胞/燕麦细胞癌、大细胞 NEBC 和实体 NEBC。2012 年 WHO 将分类更新为:高分化 NEBC、低分化 NEBC/小细胞癌、伴神经内分泌分化的浸润性乳腺癌。高分化 NEBC 的特点是由纺锤形细胞和浆细胞性细胞组成的中低核级的浸润性肿瘤,偶尔有明显的细胞特征和胃肠道及肺部出现的类癌肿瘤;低分化 NEBC/小细胞癌在形态学上与小细胞肺癌一致,且具高核质比、高密度的核染色质,活跃的有丝分裂及坏死部分;伴神经内分泌分化的浸润性乳腺癌是由伴神经内分泌分化的 IBC 的几种形态学亚型组成,主要表现为粘液癌的高细胞变异和实体乳头状癌的浸润性^[10]。其中,以高分化 NEBC 最常见,其次是另外两类,低分化最少见^[11]。

关于其组织起源暂未明确,有一种理论认为 NEBC 的发展起源于构成乳腺的神经内分泌细胞,但这些组织在正常的乳腺组织中未发现^[10],争议较大;另一种理论认为 NEBC 更可能是乳腺干细胞分化为神经内分泌和上皮细胞的早期结果^[10],或乳腺导管和小叶癌在功能和形态上的多向化生所致^[12],这个假说与观察到的 NEBC 始终是包括内分泌细胞和外分泌细胞在内的现象是一致的,也与分子学研究表明的 NEBC 中神经内分泌细胞与肿瘤的导管内组成部分无关的这一点一致^[10],所以这种假说更被接受;后来认为 NEBC 起源于在肿瘤细胞致癌过程中肿瘤上皮起源细胞的分化而不是预先存在的神经内分泌干细胞^[3];另外印度还发现了 1 例起源于恶性叶状肿瘤的病例^[13],这有助于引导我们进一步研究其组织起源。

2 临床特征

该病高发于 60~70 岁的老年绝经后女性^[10,14-15],绝经前女性少见,国外报道过 1 例 13 岁女性患者^[16],偶有男性患者^[17],平均发病年龄较浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)患者

大 10 岁^[8]。Li 等^[8]报道中国原发性乳腺神经内分泌癌(primary neuroendocrine carcinoma of breast, PNEBC)平均发病年龄为 56.4 岁,临床表现多为孤立的质硬无痛肿块,常单侧发病,可单灶或多灶^[10],伴或不伴腋窝淋巴结肿大,部分伴皮肤红斑、乳头溢血^[18],偶可致异位产生促肾上腺皮质激素、去甲肾上腺素、降钙素,从而产生与激素分泌过多相关的临床症状,较少见^[10]。

该疾病的局部淋巴结转移率较非特殊类型的浸润性导管癌高^[6,10-11],NEBC 有淋巴结及远处转移的倾向,尽管 NEBC 浸润灶较小,也出现区域淋巴结伴区域外淋巴结转移^[19],乳腺转移少于其他类型乳腺癌的 1%,常见于对侧乳房转移、血液转移,转移部位按发生频率高低排列为:骨、肺、骨髓、肝、胸膜、皮肤、肾上腺、胰腺等^[20]。

3 辅助检查

NEBC 的影像学检查相较于其他类型的乳腺癌无明显特异性,主要包括乳腺 X 线、B 超和 MRI。乳腺 X 线:多表现为不均匀致密的圆形、椭圆形、分叶状或不规则状的高密度肿块,边界清晰或不清,边缘伴或不伴针状突起,可见毛刺征,钙化少见,可有微小钙化^[5,10-1,21-22]。B 超:多表现为低回或不均匀回声肿块,形状椭圆形、不规则形或微分叶状,边界不清,高血流信号,伴或不伴后方强化,CDFI 多示血流丰富^[5,10,19,22]。MRI:T1 加权信号表现为均匀的低密度、不规则肿块,边界不规则,边缘增强,非均匀的快速初始强化或延迟增强,T2 加权信号表现为模糊、不规则的高密度影^[5,10,23]。

4 诊断及鉴别诊断

诊断:细针穿刺细胞学活检不准确,结果会倾向于 IDC 和导管内乳头状癌,确诊还需靠空芯针组织活检或手术切除标本,多为手术后确诊^[10]。关于 NEBC 的诊断标准,2003 年 WHO 要求神经内分泌标志物:嗜铬粒蛋白 A/B(chromogranin, Cg A/B)、突触素(synaptophysin, Syn)两项阳性表达率 $\geq 50\%$,同时无其他原位癌证据,且有乳腺原位癌组织学证据,方能诊断为 NEBC^[22-24],其他神经内分泌标志物如神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、CD56 阳性也可辅助诊断 NEBC^[10-11]。而 2012 年 WHO 认为 50% 的门槛太过武断,将其更改为表达率不及 50% 的可诊断为伴神经内分泌分化的浸润性乳腺癌,也属于 NEBC 的范畴^[10]。现在也有人认为 Cg 和 Syn 任意一项阳性

≥50%即可诊断为NEBC^[4]。NEBC的诊断最终仍依靠其病理学检查,根据2012年WHO的意见,CgA/B和/或Syn两项有阳性表达即可诊断为NEBC。

鉴别诊断:确诊NEBC还需与许多其他疾病鉴别,如麦克尔细胞癌、黑色素瘤、淋巴瘤、及乳腺其他类型肿瘤,最为重要的就是鉴别转移到乳腺的神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors,NETs)^[10],有文献指出高达44%的转移至乳腺的NETs被误诊为原发性NEBC^[11],所以完善CT、MRI、B超、PET-CT、生长抑素受体闪烁成像(SRS)等排除全身其他部位原发灶是必要的。

组织病理学检查若显示肿瘤有原位癌成分的存在,为高分化肿瘤且核异性或多形,同时免疫组化提示原发性肿瘤特异性标志物:GATA3、乳腺珠蛋白、GCDFP15(囊性疾病液体蛋白15)阳性,CK7(+),CK20(-)便认为该肿瘤为原发性NEBC^[19-20]。而若肿瘤较大,无原位成分,ER/PR(-),腋窝淋巴结正常,则很可能是转移至乳腺的NETs^[10],NETs最常见的原发部位为支气管肺部及消化道,尤其是小肠^[25],不同的原发部位会表现出不同的免疫组化特点,若来自肺转移,则大多TTF1(+)^[16],来自胃肠道肿瘤转移则CDX2(+)^[11,16],胰腺来源则PDX-1(+)^[25]。

5 病理特征

从大体来看,NEBC瘤体较大,平均大小较IDC-NOS大^[11],T分期更高^[26];从组织病理学类型来看,最常见的为粘液癌和实体乳头状癌^[10-11],临床上病理若报告为粘液癌或实体乳头状癌,则要考虑NEBC的可能,常规完善CgA/B、Syn明确诊断。除2012年WHO分类中包含的三种类型外,其他组织学亚型也有描述,如类癌、大细胞NEBC,内分泌粘液癌,内分泌导管原位癌^[25],偶有伴Merkel特征的NEBC^[27],合并鳞状分化更是罕见,仅有少数病例^[3];从微观来看,镜下观察到NEBC肿瘤细胞增生丰富,肿瘤呈管状或小梁状结构,可为纺锤形、类浆细胞形、多角形等,被纤维血管分隔,部分肿瘤细胞核较大,核仁明显或不明显,深染或泡状,轻至中度核多形性,染色质细腻,可能有丰富的颗粒状或透明的空泡状胞质,嗜酸性或双嗜,肿瘤间质胶原化或透明化,有丝分裂活跃或不活跃,可有脉管侵犯^[11,16,21,27-28]。而低分化NEBC在形态学上与肺小细胞癌相似,核仁深染,胞质少、核质比高^[11]。而NEBC的组织病理学分级多为2级(G2)^[29]。

免疫组化方面,Syn和/或CgA阳性率≥50%,NSE偶尔阳性,CD56及其他免疫组化标志物(如NTP)敏感性和特异性低,王玺皓等^[30]提出50%的低、中级别NEBC表达CgA,16%的低、中级别NEBC表达Syn,100%的低分化NEBC/小细胞癌表达NSE,50%的低分化NEBC/小细胞癌表达Syn和CgA^[11]。Lavigne M等^[15]研究指出NEBC肿瘤细胞中CgA平均表达率为48%,Syn平均表达率为84%。ER/PR多为阳性,偶有阴性报道^[29],HER-2多为阴性^[11,26],也有Her-2阳性的报道,增值指数(Ki-67)高,>14%^[10,15],分型多为luminal型,其中,luminal A型和B型几乎均等^[10,15],但有研究认为NEBC中luminal A型较B型多见^[31]。高分化NEBC更符合上述描述,而低分化NEBC常表达TTF1,45%的低分化NEBC表达AR,它常与GCDFP15同时表达^[11]。

同时,许多研究对NEBC做了非常规的免疫组化及二代测序,发现许多基因位点突变或某些标志物异常表达,具体如下:PIK3CA突变,与良好的临床病理特征相关,可能与肿瘤转移及her-2(+)有关,均发生在高分化NEBC,与其他的luminal型乳腺癌相比,NEBC中PIK3CA突变率更低^[32-33];TP53突变,2/3发生在低分化NEBC^[15];GATA3(+),FOXA1(+),在低分化及高级别肿瘤中表达较低^[34];CK8/18(+)^[15];CCND1扩增^[35];VEGF-R2活化突变、FGFR、KDR、HRAS、CDH1、AKT1、TBX3、RB1、H1047R、E542K、ESR1、SETD2、IDH1突变^[10,15,26,32];ESR1突变与转移相关,通常在内分泌治疗时出现^[26];ARID1A突变或失活^[34];此外还发现40%的NEBC有拓扑异构酶过表达^[36]。

6 治疗方法

NEBC的治疗没有明显的特殊性,多篇文献提到NEBC的治疗多按IDC处理,外科手术为首选治疗方法^[10],辅助或新辅助化疗、放疗,肽受体放射性核素治疗(PRRT)、内分泌治疗、靶向治疗等多种治疗手段辅助全身治疗,需根据肿瘤大小、分期、组织病理分级、受体状态等个性化制定^[6,10,33,37],并且治疗后仍需长期随访。

手术方法上,根治术、保乳术使用频率相近^[25,29],有一篇文献提到低、中级别NEBC可行保乳术,而高级别NEBC可行根治术,同时辅助化疗^[30]。

关于NEBC的化疗颇有争议,有人认为化疗受

益不清,缺乏临床试验^[29],而有的文献则指出化疗能使患者受益,降低十年复发风险的 12%^[19],也有文献指出化疗缩短了总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS),考虑原因可能是耐药,抑或是缺乏确定的治疗方案^[11]。笔者认为,是否化疗可根据基因检测评估复发风险来抉择,若为中高发复发风险则行化疗,临床上最常用的化疗药物为 A(蒽环类药物)或 P(紫杉醇类药物),有人推荐针对早期 NEBC 则行 AC(C:环磷酰胺)方案化疗,而针对小细胞 NEBC 及高分化 NEBC 则用铂类+依托泊苷;也有人认为可根据 Ki-67 确定化疗方案,若 Ki-67 \geq 15%则选用顺铂+依托泊苷,若 Ki-67 $<$ 15%则选用以 A 为基础的化疗^[10],这一选择化疗方案的方法在其他类型乳腺癌中少见。结合文献,笔者推荐临床上可选择的化疗方案如下:AT(蒽环类+多西他赛),PE(铂类+依托泊苷,常用于小细胞癌),Fu(氟尿嘧啶)/E(表柔比星)/C-T, FuAC/EC-P, P/E/C/M(甲氨蝶呤)/Fu/Cb(卡铂), AC, Cb/顺铂+依托泊苷,顺铂+伊立替康(拓扑异构酶过表达时)^[3,10,19,35,30]。笔者综合多方面意见得出:若为小细胞癌、Ki-67 \geq 15%,首先考虑 PE 方案,其他类型则优先考虑以 A 为基础的化疗方案,若化疗后疾病进展,应考虑及时更换其他方案或治疗方式,及加用相应的靶向治疗。

同时,针对 NEBC 的全身治疗,有报道称 NEBC 对内分泌治疗敏感^[10,14,19],研究提示内分泌治疗及放疗能延长患者的 OS 及 DFS^[11],也有研究认为内分泌、放疗无法延长 OS^[22]。结合文献,笔者认为内分泌治疗及放疗对 NEBC 患者有一定的疗效,所以,若患者 ER/PR(+)可行内分泌治疗,若 HER-2(+)则行抗 HER-2 靶向治疗^[10]。

此外还有针对不同位点的其他靶向治疗,如 PIK3CA 突变,可用 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂,如 mTOR 抑制剂依维莫司^[32],该药还可用于内分泌耐药的患者^[10],有文献指出依维莫司+依西美坦合用可延长无进展生存期(progress-free survival, PFS)^[10],此外 ARID1A 的失活可以预测 NEBC 对 EZH2 抑制剂的敏感性,其失活也可能与 PI3K-AKT 通道激活有关,所以阻断该通道的药物可能敏感^[26];FGFR、KDR 突变,可使用 FGFR 抑制剂^[26],如厄达替尼;VEGF-R2 活化突变,运用抗血管生成药物^[10],如贝伐珠单抗;CCND1 扩增,则使用 CDK4/6 抑制剂^[38],如帕博西尼;H3K36me3 缺失,用 WEE1 抑制剂^[35],如 MK-1775;H3K36me3/SETD2,则用 HDAC 抑制剂^[35],如伏

立诺他。值得一提的是,有研究者提出 CDK4/6 抑制剂+氟维司群的治疗效果惊人,在临床工作中,遇到有该两种药物适应证的患者可以考虑使用该治疗方案^[26]。靶向治疗已成为当代肿瘤治疗的新热点,单独针对 NEBC 的靶向药物较少,这仍需要进一步研究明确 NEBC 患者的突变高发位点,从而进一步研发、使用对其有效的靶向药物。

最后,若患者生长抑素受体(+),SRS(+),PET-CT(+),化疗失败可考虑行 PPR1^[10],该疗法在其他类型乳腺癌中少用,这可能成为 NEBC 的重要治疗手段,但需要后续进一步的研究;此外,NOTCH 通路抑制剂也可能有效^[39]。

7 疾病预后

关于 NEBC 的预后争议较多,有人认为最重要的预后因素是 G 分级,其预后与其他类型乳腺癌相似^[5,37],也有人认为 NEBC 比 IDC 更具侵袭性,NEBC 具更高的局部复发率、远处转移率和更短的 OS,预后较差^[5,11,15],NEBC 的 5 年局部复发风险为 15%,5 年远处复发风险为 34%^[22]。许多专家做了 NEBC 的生存分析,结果显示与同期其他类型的 IBC 相比,NEBC 的 OS、疾病特异性生存期(disease-specific survival, DSS)、PFS、DFS 更短^[10,15,25]。

结合文献及我们的临床实践认为,总的来说 NEBC 预后较其他类型乳腺癌差,因为神经内分泌分化本身就是一个独立的不良预后因素^[10],同时,瘤体大($>$ 20 mm),患者年龄 $>$ 60 岁,局部淋巴结转移,高 TNM 分期, Ki-67 高表达($>$ 14%),PR/ER(-),未行手术,高核级,组织病理学分级高、脉管侵犯、其他部位的转移均是 NEBC 的不良预后因素^[10,15,21],还有文献认为低水平的 PIK3CA 突变能部分解释其不良预后^[15],此外, P53 阳性率越高,预后越差,而黏液分化则为其良好预后指标^[14]。

NEBC 的预后因亚型不同而有不同,在 NEBC 中, luminal A 型生存率最佳^[14],低分化 NEBC/小细胞癌预后差,小细胞癌较非小细胞 NEBC 死亡率及复发率均高^[8,10,15,27],大细胞癌及类癌与小细胞癌行为相似, DSS 和 OS 短,预后较差,而高分化 NEBC 及伴神经内分泌分化特征的 IBC 较低分化/小细胞癌相比 OS 较高,预后较好^[25]。

8 总结

NEBC 是一种比较罕见的乳腺肿瘤,发生率低,诊断困难,临床中可能存在误诊和漏诊的情况。针

对 NEBC 的大数据研究较少, 大多为个案报告, NEBC 的辅助治疗疗效目前也存在诸多争议, 目前国际上尚无明确的 NEBC 的规范化诊疗指南, 其治疗只能参考其他类型的乳腺癌。同时, NEBC 在治疗数年后仍可转移至全身多个部位, 预后较差, 所以 NEBC 患者的长期检测和随访也是必要的。总之, 关于 NEBC, 还需要进一步大量的研究来帮助我们明确其如何治疗、预后怎样等问题。

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] Mečiarová I, Sojáková M, Mego M, et al. High-grade neuroendocrine carcinoma of the breast with focal squamous differentiation[J]. *Int J Surg Pathol*, 2016, 24(8): 738-742. DOI:10.1177/1066896916656444.
- [4] Roininen N, Takala S, Haapasaaari KM, et al. Primary neuroendocrine breast carcinomas are associated with poor local control despite favourable biological profile; a retrospective clinical study[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17: 72. DOI:10.1186/s12885-017-3056-4.
- [5] Lee DH, Park AY, Seo BK, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast with clinical features of inflammatory breast carcinoma: a case report and literature review[J]. *J Breast Cancer*, 2015, 18(4): 404-408. DOI:10.4048/jbc.2015.18.4.404.
- [6] 林伟, 朱有志, 陈祥锦. 原发性乳腺神经内分泌肿瘤的临床特征及预后分析[J]. *中外医疗*, 2017, 36(36): 74-76. DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2017.36.074.
- [7] Ogawa H, Nishio A, Satake H, et al. Neuroendocrine tumor in the breast[J]. *Radiat Med*, 2008, 26(1):28-32. DOI:10.1007/s11604-007-0182-y.
- [8] Li YQ, Du F, Zhu WJ, et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast; a review of 126 cases in China[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 45. DOI:10.1186/s40880-017-0211-x.
- [9] Lakhani SR, Ellis I, Schnitt S. WHO classification of tumors of the breast. International agency for research on cancer[M]. Lyon: IARC Press, 2012.
- [10] 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. DOI:10.1634/theoncologist.2015-0309.
- [11] Rosen LE, Gattuso P. Neuroendocrine tumors of the breast[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(11): 1577-1581. DOI:10.5858/arpa.2016-0364-RS.
- [12] 郑星沛, 吴秀玲. 乳腺黏液型神经内分泌肿瘤 1 例[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(2): 251-252. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2019.02.039.
- [13] Kaur G, Mitra S, Singh G, et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast arising in malignant Phyllodes tumor[J]. *Breast J*, 2020, 26(2): 276-277. DOI:10.1111/tbj.13551.
- [14] 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.
- [15] Lavigne M, Menet E, Tille JC, et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(1): 68-82. DOI:10.1038/modpathol.2017.107.
- [16] Tchaou M, Darré T, Folligan K, et al. Primary neuroendocrine breast carcinoma in a 13-year-old girl: ultrasonography and pathology findings[J]. *Case Rep Radiol*, 2017, 2017: 7915806. DOI:10.1155/2017/7915806.
- [17] Lingappa HA, Indushekar V, Chamarthy NP, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of male breast: a cytologically diagnosed rare entity[J]. *J Cytol*, 2014, 31(2): 105-107. DOI:10.4103/0970-9371.138685.
- [18] Laabadi K, Jayi S, Houari AE, et al. Tumeur neuroendocrine mammaire primitive; à propos d'un cas rare[J]. *Pan Afr Med J*, 2013, 16. DOI:10.11604/pamj.2013.16.92.2531.
- [19] Kawasaki T, Hasebe T, Oiwa M, et al. Invasive carcinoma with neuroendocrine differentiation of the breast showing triple negative, large and basal cell-like features[J]. *Pathol Int*, 2019, 69(8): 502-504. DOI:10.1111/pin.12832.
- [20] 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. DOI:10.1038/modpathol.2016.69.
- [21] Munoz-Zuluaga CA, Kotiah S, Studeman KD. High-grade poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the breast with low oncotype Dx recurrence score: a case report[J]. *Breast Dis*, 2017, 37(2): 99-103. DOI:10.3233/BD-170283.
- [22] Collado-Mesa F, Net JM, Klevos GA, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: report of 2 cases and literature review[J]. *Radiol Case Rep*, 2017, 12(1): 1-12. DOI:10.1016/j.radcr.2016.12.001.

- [23] Park YM, 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. DOI: 10. 2214/AJR. 13. 10749.
- [24] 王映, 张超杰, 黄淑麟, 等. 乳腺神经内分泌癌 3 例诊治分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(11): 1453-1459. DOI:10. 3978/j. issn. 1005 - 6947. 2017. 11. 013.
- [25] Lerwill MF. Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology[J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28(8): 1076 - 1091. DOI: 10. 1097/01. pas. 0000126780. 10029. f0.
- [26] Richter - Ehrenstein C, Arndt J, Buckendahl AC, et al. Solid neuroendocrine carcinomas of the breast: metastases or primary tumors? [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(2): 413 - 417. DOI: 10. 1007/s10549 - 010 - 1178 - 3.
- [27] 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(3): 637 - 644. DOI:10. 1007/s10549 - 014 - 3207 - 0.
- [28] Shanks A, Choi J, Karur V. Dramatic response to cyclin D - dependent kinase 4/6 inhibitor in refractory poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the breast[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2018, 31(3): 352 - 354. DOI:10. 1080/08998280. 2018. 1463041.
- [29] Canbak T, Acar A, Tolan HK, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: a 5 - year experiences [J]. *Ann Ital Chir*, 2019, 90;S0003469X19027660.
- [30] 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]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2018, 12(4): 250 - 252. DOI:10. 3877/cma. j. issn. 1674 - 0807. 2018. 04. 012.
- [31] Albright EL, Keeney ME, Bashir A, et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the breast with Merkel cell features[J]. *Breast J*, 2018, 24(4): 644 - 647. DOI:10. 1111/tbj. 12969.
- [32] Kelten Talu C, Leblebici C, Kilicaslan Ozturk T, et al. Primary breast carcinomas with neuroendocrine features: clinicopathological features and analysis of tumor growth patterns in 36 cases [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2018, 34: 122 - 130. DOI:10. 1016/j. anndiagpath. 2018. 03. 010.
- [33] 景秋洋, 卫亚妮, 张梦兰, 等. 二代测序技术检测伴神经内分泌分化乳腺癌的基因突变[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(4): 388 - 393. DOI:10. 13315/j. cnki. cjcep. 2018. 04. 008.
- [34] Weigelt B, Geyer FC, Horlings HM, et al. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(11): 1401 - 1414. DOI:10. 1038/modpathol. 2009. 112.
- [35] Marchiò C, Geyer FC, Ng CK, et al. The genetic landscape of breast carcinomas with neuroendocrine differentiation[J]. *J Pathol*, 2017, 241(3): 405 - 419. DOI:10. 1002/path. 4837.
- [36] Bergstrom C, Porembka J, Fang YS, et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast[J]. *Breast J*, 2019, 25(3): 519 - 520. DOI:10. 1111/tbj. 13260.
- [37] 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. DOI:10. 1016/j. clbc. 2018. 09. 001.
- [38] Graça S, Esteves J, Costa S, et al. Neuroendocrine breast cancer [J]. *BMJ Case Rep*, 2012, 2012; bcr1220115343. DOI:10. 1136/bcr. 12. 2011. 5343.
- [39] Chikuie E, Yanagawa S, Tanji H, et al. Complete response to chemotherapy against the recurrence of neuroendocrine carcinoma of the breast in the anterior mediastinal lymph nodes of a patient on hemodialysis: a case report[J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(1): 205 - 210. DOI:10. 1159/000497479.

(收稿日期:2020-02-10;修回日期:2020-06-12)

欢迎订阅 欢迎投稿