

儿童分泌性乳腺癌 1 例并文献复习



全文二维码

时乐祥¹ 张一楠¹ 张万里²¹ 牡丹江医学院, 牡丹江 157011; ² 牡丹江医学院附属红旗医院小儿外科, 牡丹江 157011

通信作者: 张万里, Email: zhangwanli163@126.com

Secretory breast cancer in children: one case report with a literature review

Shi Lexiang¹, Zhang Yanan¹, Zhang Wanli²¹ Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, China; ² Department of Pediatric Surgery, Affiliated Hongqi Hospital, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, China

Corresponding author: Zhang Wanli, Email: zhangwanli163@126.com

【摘要】 本文报告 1 例儿童分泌性乳腺癌的诊疗案例, 探讨儿童分泌性乳腺癌的临床特点及诊疗难点, 提高对该病的认识并结合文献对该病进行系统复习和分析, 为临床诊疗工作提供参考。

【关键词】 乳腺肿瘤/诊断; 乳腺肿瘤/外科学; 儿童; 病例报告

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202011033-019

分泌性乳腺癌 (secretory breast cancer, SBC) 是一种极为少见的浸润性乳腺癌。McDivitt^[1] 于 1966 年首次以幼年性癌报道此病, 随着更多不同年龄段病例的出现, 其被重新命名为 SBC。从国内外相关文献报道来看, 该病成人较儿童多发, 女性发病率高于男性, 男女发病率之比约为 6 : 1^[2]。2002 年 Tognon 等^[3] 首次提出 SBC 患儿有特征性 *t*(12 : 15) 平衡移位并产生 *ETV6-NTRK3* 融合基因。儿童乳腺癌极少见, 但 SBC 在儿童乳腺癌众多病理类型中又是相对较常见的一种^[4]。有关儿童 SBC 的相关报道较少, 本文总结牡丹江医学院附属红旗医院小儿外科收治的 1 例儿童 SBC 的诊疗经验, 并对相关文献进行回顾。本研究经牡丹江医学院附属红旗医院医学伦理委员会审批 (编号: Y2020028)。

患儿, 女, 8 岁, 因“右侧乳腺肿物 4 个月”入院。查体: 双侧乳头对称, 右侧乳头无凹陷, 无溢液, 乳头下方可触及质硬肿物, 直径约 15 mm, 边界清, 表面光滑, 无压痛, 活动度良好, 且与周围组织无粘连, 双侧腋下淋巴结无肿大。超声见右侧乳头旁探及低回声, 大小约 14 mm × 8 mm, 边界清, 形态规则, 其内回声欠均匀, 可见血流信号, 探头加压形变不明显 (图 1 中 A)。完善相关检查后行局部肿物切除术, 将瘤体完

整切除后可见保留的乳腺组织 (图 1 中 B)。术后将切除肿物送病理检查。病理结果: 肉眼下为灰白灰红组织 (图 1 中 C), 体积为 16 mm × 14 mm × 7 mm, 表面光整, 切面呈灰白实性。镜下见主要结构为乳头状, 也有管状结构, 细胞呈粉染、淡粉染, 可见分泌的空泡, 间质有粉染分泌物 (图 1 中 D)。病理诊断为分泌性乳腺癌。免疫组化标记: ER 少数细胞 (+), PR (-), calponin (-), CD10 (-), P63 (-), CK5/6 斑驳状 (+), E-Ca (+), P53 野生型, GCDFP-15 (-), Ki67 小于 10% (+), HER-2 (-), CEA 小灶性 (+)。患儿术后前往专科医院行二次手术, 扩大切除病灶周围, 并切除前哨淋巴结送病理检查。二次手术后肿瘤残腔及周围前哨淋巴结病理结果均为阴性。

讨论 儿童乳腺癌是指发病年龄在 15 岁以下的乳腺癌, 发病率极低, 儿童 SBC 更为罕见; 儿童乳腺癌约占儿童恶性肿瘤的 1% 以下, SBC 占乳腺癌的比例不到 0.15%; 有肿瘤家族史的儿童 SBC 患病率相对要高^[5-6]。SBC 患儿常有特征性的 *t*(12 : 15) 平衡移位, 产生 *ETV6-NTRK3* 基因融合。融合基因的产物是一种嵌合酪氨酸激酶, 该酶激活某种通路并最终导致 SBC 产生^[7]。发生在儿童的乳腺癌有多种病理类

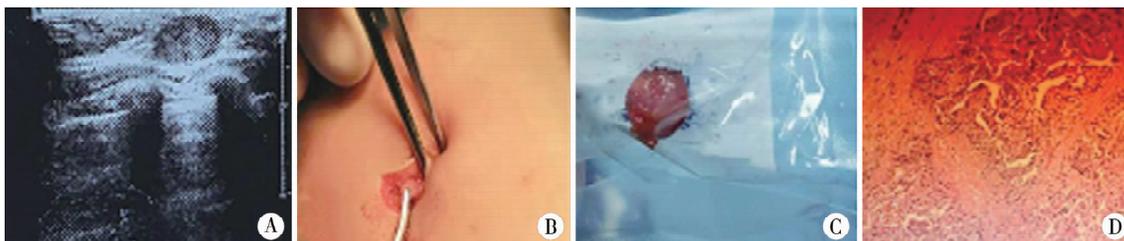


图 1 分泌性乳腺癌患儿典型照片 A: 术前超声图像; B: 术中保留的乳腺; C: 切下的肿块; D: 镜下图像, 可见分泌的空泡 (HE, 10 × 40)

Fig. 1 Typical intraoperative images of the child

型,如分泌性癌、导管内癌、乳头状腺癌等,其中SBC占大多数。儿童SBC常为单发,质硬,边界清,直径小于20 mm,活动度良好,生长缓慢,多数无淋巴结转移。当SBC复合其他乳腺疾病(导管内乳头状癌或纤维腺瘤)时,肿物常有恶性乳腺癌表现,如乳头溢液、边界不清、活动度差、肿物生长迅速等^[8]。超声下多为边界清楚的囊性肿物或实性结节,等或低回声,质地较均匀,可见钙化或点状血流信号^[9]。SBC镜下组织学形态主要包含4种模式:微囊状、实性片状、管状和乳头状结构,多数患儿含有不同比例四种形态,少量患儿完全以单一组织形态为主;免疫组化表型常为ER、PR、HER-2三阴性或雌激素受体弱阳性、S-100强阳性,Ki67增值指数<20%。患儿预后良好,10年生存率达90%以上,被认为是特殊类型的三阴性乳腺癌^[10-11]。

儿童SBC的早期诊断较困难,常规影像学检查缺乏特异性,与乳腺良性肿瘤难以鉴别,细针穿刺活检和钼靶检查也有极大的局限性,极易误诊;最新研究表明弹性成像评分检查可为儿童SBC的早期诊断提供新方法。2020年Gohara等^[12]首次在儿童SBC的术前诊断中使用了弹性成像评分检查,评分结果为4分,提示该肿物为恶性肿瘤,术后病理及免疫组化结果证实为SBC。弹性成像评分检查具有无创、客观的优点,可以作为儿童SBC的一种常规术前检查方法。

手术治疗是儿童SBC的必然选择,但手术方法目前存在争议,可分为局部肿物切除术、保乳术、乳腺癌改良根治术、乳腺癌根治术等,术式选择更多取决于手术医生的个人专业能力和临床诊疗经验,需要根据瘤体大小、浸润程度、淋巴结转移情况来确定手术入路、切除范围以及是否在术中行冰冻病理切片或者扩大切除和前哨淋巴结清扫等,因此,目前无统一的手术切除标准。由于儿童生长发育的特殊性,有学者认为手术应最大程度保留乳腺组织。对于瘤体直径小于20 mm、边界清楚、活动度良好、与周围组织无粘连及无恶性倾向的儿童SBC,应采用局部肿物切除手术^[13]。本例患儿在缺乏有效术前诊断的情况下,手术者根据个人认识与经验对患儿行局部肿物切除手术,自乳腺外侧入路,见瘤体位于乳房外下象限,瘤体内上方切线未达到乳头,仅内上方与乳腺组织紧密连接,周围浸润较轻;以瘤体为中心最大限度保留乳腺组织后将瘤体完整切除;术后病理检查确诊为儿童SBC;患儿家长要求前往专科医院行扩大切除(未见肿瘤)、前哨淋巴结活检(阴性)。有学者提出局部切除范围不够时可能引起SBC复发和转移,因此有人推荐于保乳术治疗后再行前哨淋巴结活检^[14]。儿童SBC的复发和转移是一个非常复杂的过程,涉及多因素,尽管有文献报道SBC远处转移中存在淋巴结转移,但两者相关性尚不确定^[15]。Hoda等^[16]报道14例分泌性乳腺癌伴远处转移患儿中有4例为儿童分泌性乳腺癌,其中1例改良根治术后行前哨淋巴结活检,均为阴性,术后174个月仍死于转移性肺癌;另1例行单纯保乳术的患儿,随访156个月无复发和转移。McDivitt等^[1]报道7例儿童分泌型乳腺癌,均行局部切除,术后均无复发和转移。张连郁^[17]报道2例儿童SBC,1例肿物直径约20 mm,

行局部切除术,术后1年未见复发及转移;1例直径约70 mm,行改良根治术加化疗,术后两年未见复发及转移。Tavassoli等^[18]报道5例儿童SBC,有2例行局部切除,3例行改良根治术,除1例失访外,其余4例均预后良好。对于肿瘤体积较大(直径远大于20 mm者),边缘不清,生长迅速,恶性倾向明显,甚至发生转移的患儿,绝大多数学者提倡行乳腺癌改良根治术或根治术加辅助化疗。常规化疗药物治疗SBC效果不佳,可使用酪氨酸酶和Ras抑制剂治疗^[19]。有文献报道Larotrectinib(LOXO-101)是一种原肌球蛋白相关激酶(TRKS)抑制剂,在多种成人和儿童肿瘤类型表达TRK融合的患者中具有抗肿瘤作用,Landman等^[20]将其用于治疗SBC伴浸润和转移的患儿,效果良好。目前尚无证据表明内分泌治疗可改善儿童SBC的预后,放疗对儿童会造成放射性肺损伤,不推荐作为辅助性治疗^[13]。

SBC为罕见疾病,绝大多数成人乳腺外科及小儿外科医生对该病认识不足。本例单纯行病灶切除,切缘无肿瘤细胞,未给予扩大切除及淋巴结清扫。从患儿家长选择外院二次手术扩大切除及淋巴结清扫的结果来看,我们初次手术的决策是正确的。我们对于该病例处理上的不足在于对于该疾病的预期判断及术前检查准备不足,术中未行快速冰冻切片。通过该例诊疗结合文献复习,我们体会,对于儿童乳腺占位性病变,可按成人乳腺外科完善必要的检查,如MRI、钼靶、穿刺活检、超声及弹性成像等;术中常规行冰冻切片病理检查。这样既可以让术前诊断更加接近病理结果,又可以使得医生对该病的重视及认识程度增加,术中病理结果更可以帮助决定是否行扩大切除和淋巴结清扫。切除肿瘤组织并保留正常乳腺组织,对于儿童后期的发育是有必要的,选择最佳治疗方案,可减少家庭经济负担,同时减轻对患儿的心理及生理打击。目前关于肿瘤大小、粘连程度、患病年龄、是否有远处转移等因素对于该病远期预后的影响尚不明确,有待后期进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为时乐祥,论文调查设计为张一楠,数据收集与分析、论文结果撰写为时乐祥,论文讨论分析为张万里

参 考 文 献

- [1] McDivitt RW, Stewart FW. Breast carcinoma in children[J]. JAMA, 1966, 195(5): 388-390.
- [2] 蔡兆根, 张琼, 于东红, 等. 乳腺分泌性癌8例临床病理分析[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2017, 26(2): 165-169, 177. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2017.02.012. Cai ZG, Zang Q, Yu DH, et al. Secretory breast carcinoma: a clinicopathological study of 8 cases[J]. Chin J Histochem Cytochem, 2017, 26(2): 165-169, 177. DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2017.02.012.
- [3] Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma[J]. Cancer Cell, 2002, 2(5): 367-376. DOI: 10.1016/s1535-6108(02)00180-0.
- [4] Gohara T, Komura M, Asano A, et al. A case of secretory breast cancer in a 6 year-old girl: is it possible to make a correct preop-

- erative diagnosis? [J]. *Breast Cancer*, 2020, 27 (4): 785-790. DOI:10.1007/s12282-020-01056-5.
- [5] 杨玉庆,魏洪亮,黄美玲,等.七岁女童分泌性乳腺癌一例[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11 (1): 57-59. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.01.013.
Yang YQ, Wei HL, Huang ML, et al. A 7-year-old girl with secretory breast cancer [J]. *Chin J Breast Dis (Electron Version)*, 2017, 11 (1): 57-59. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.01.013.
- [6] 齐晓伟,杨新华,范林军,等.男童分泌性乳腺癌[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2012, 06 (4): 411-415. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.04.008.
Qi XW, Yang XH, Fan LJ, et al. Secretory breast cancer in boys [J]. *Chin J Breast Dis (Electron Version)*, 2012, 6 (4): 411-415. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2012.04.008.
- [7] Ghilli M, Mariniello MD, Scatena C, et al. Male secretory breast cancer; case in a 6-year-old boy with a peculiar gene duplication and review of the literature [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170 (3): 445-454. DOI: 10.1007/s10549-018-4772-4.
- [8] 方娜,申梦佳,岳君秋.乳腺分泌性癌[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34 (11): 1253-1254. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2018.11.018.
Fang N, Shen MJ, Yue JQ. Secretory carcinoma of breast [J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 34 (11): 1253-1254. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2018.11.018.
- [9] 苏彤,栗翠英.超声诊断幼儿乳腺分泌性癌1例[J]. *中国超声医学杂志*, 2019, 35 (10): 959. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2019.10.031.
Su T, Li CY. Ultrasonic diagnosis of infantile secretory breast cancer; one case report [J]. *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*, 2019, 35 (10): 959. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0101.2019.10.031.
- [10] Shui R, Cheng Y, Bai Q, et al. Secretory breast carcinoma with a papillary-predominant pattern; an unusual morphological variant [J]. *Histopathology*, 2017, 71 (3): 488-493. DOI: 10.1111/his.13232.
- [11] Horowitz DP, Sharma CS, Connolly E, et al. Secretory carcinoma of the breast; results from the survival, epidemiology and end results database [J]. *Breast*, 2012, 21 (3): 350-353. DOI: 10.1016/j.breast.2012.02.013.
- [12] Gohara T, Komura M, Asano A, et al. A case of secretory breast cancer in a 6 year-old girl; is it possible to make a correct preoperative diagnosis? [J]. *Breast Cancer*, 2020, 27 (4): 785-790. DOI: 10.1007/s12282-020-01056-5.
- [13] 魏晓龙,付丽,郎荣刚.乳腺分泌性癌的研究进展[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2014, (4): 41-44. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.04.009.
Wei XL, Fu L, Lang RG. Research advances of breast secretory carcinoma [J]. *Chin J Breast Dis (Electron Version)*, 2014, 8 (4): 273-276. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.04.009.
- [14] Sharma V, Anuragi G, Singh S, et al. Secretory carcinoma of the breast; report of two cases and review of the literature [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2015, 2015: 581892. DOI: 10.1155/2015/581892.
- [15] 陈慧萍,胡桂明,李新敏,等.分泌性乳腺癌6例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35 (3): 278-281. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2019.03.006.
Chen HP, Hu GM, Li XM, et al. Secretory breast carcinoma; a clinicopathological study of 6 cases [J]. *Chin J Clin Exp Pathol*, 2019, 35 (3): 278-281. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2019.03.006.
- [16] Hoda RS, Brogi E, Pareja F, et al. Secretory carcinoma of the breast; clinicopathologic profile of 14 cases emphasizing distant metastatic potential [J]. *Histopathology*, 2019, 75 (2): 213-224. DOI: 10.1111/his.13879.
- [17] 张连郁.分泌型乳腺癌[J]. *肿瘤临床*, 1985, 3: 174-175.
Zhang LY. Secretory carcinoma of the breast [J]. *J Clin Oncol*, 1985, 3: 174-175.
- [18] Tavassoli FA, Norris HJ. Secretory carcinoma of the breast [J]. *Cancer*, 1980, 45 (9): 2404-2413. DOI: 10.1002/1097-0142(19800501)45:9<2404::aid-cnrc2820450928>3.0.co;2-8.
- [19] Cadoo KA, McArdle O, O'Shea AM, et al. Management of unusual histological types of breast cancer [J]. *Oncologist*, 2012, 17 (9): 1135-1145. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0134.
- [20] Landman Y, Houze M, Wein S, et al. Rapid response to larotrectinib (LOXO-101) in an adult chemotherapy-naive patients with advanced triple-negative secretory breast cancer expressing ETV6-NTRK3 fusion [J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18 (3): e267-e270. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.11.017.

(收稿日期:2020-11-21)

本文引用格式: 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, 21 (6): 598-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202011033-019.

Citing this article as: Shi LX, Zhang YN, Zhang WL. Secretory breast cancer in children; one case report with a literature review [J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21 (6): 598-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202011033-019.