



Primary Neuroendocrine Carcinoma of the Breast: A Case Report and Literature Review

유방에서 발생한 원발성 신경내분비암종:
증례 보고와 문헌고찰

Jung A Kim, MD , Ji-Young Kim, MD* , Myeong Ja Jeong, MD ,
Soung Hee Kim, MD , Soo Hyun Kim, MD ,
Mi-jin Kang, MD , Ji Hae Lee, MD

Department of Radiology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

ORCID iDs

Jung A Kim <https://orcid.org/0000-0001-5852-4593>
Ji-Young Kim <https://orcid.org/0000-0003-0588-0505>
Myeong Ja Jeong <https://orcid.org/0000-0001-8220-4899>
Soung Hee Kim <https://orcid.org/0000-0002-7232-4069>
Soo Hyun Kim <https://orcid.org/0000-0001-7902-9794>
Mi-jin Kang <https://orcid.org/0000-0001-8510-3268>
Ji Hae Lee <https://orcid.org/0000-0002-4884-5876>

In general, neuroendocrine cancer develops in the digestive or respiratory tract, and when it is found in other organs, it is often due to metastasis. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast occurs very rarely, and the exact clinical picture, radiological findings, treatment and prognosis are not well known. Furthermore, only a small number of literature reports have been published. Here, we report the imaging findings of primary neuroendocrine carcinoma in the breast of a 51-year-old female, along with a literature review.

Index terms Breast Neoplasm; Carcinoma; Carcinoma, Neuroendocrine; Diagnostic Imaging

서론

신경내분비암은 흔히 소화기계나 호흡기계의 점막 하 신경내분비 세포(submucosal neuroendocrine cell)로부터 발생한다. 유방에 발생하는 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma; 이하 NEC)은 매우 드문 것으로 알려져 있으며 현재까지 보고에 의하면 전체 유방암의 5% 미만을

Received May 1, 2022
Revised June 22, 2022
Accepted September 2, 2022

*Corresponding author

Ji-Young Kim, MD
Department of Radiology,
Sanggye Paik Hospital,
Inje University College of Medicine,
1342 Dongil-ro, Nowon-gu,
Seoul 01757, Korea.

Tel 82-2-950-1182
Fax 82-2-950-1220
E-mail radkimjy@paik.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

차지하고, 전체 신경내분비암의 1% 미만에서 발생한다(1-3). 국소 신경내분비 분화는 침윤성 유방암의 12%–30% 정도에서 볼 수 있다고는 하지만(4), 일반적으로 모든 유방암에 대하여 신경내분비암을 의심하고 신경내분비 표지자(neuroendocrine marker)를 사용하지 않기 때문에 정확한 유병률은 평가가 어렵다. 현재까지 유방에서 발생한 원발성 신경내분비암종의 보고사례가 적어 전형적인 영상의학적 소견은 명확히 정립되지 않았다. 저자들은 51세 여자에서 발생한 유방에서의 원발성 소세포형(small cell) 신경내분비암종의 증례를 침윤성 유방암, 삼중음성(triple negative) 유방암의 영상의학적 소견과 비교하며 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례 보고

51세 여자가 좌측 유방의 상내측에 만져지는 종괴를 주소로 내원하였다. 환자는 유방암이나 난소암의 과거력은 없고 별다른 기저질환은 없었으나 어머니가 좌측 유방암으로 치료받은 가족력이 있었다.

본원 내원 당시 시행한 이학적 검사에서 약 5 cm 크기의 단단한 덩이가 좌측 유방 상내측에서 만져졌으며, 좌측 액와부 림프절은 촉지되지 않았다. 반대측 유방은 만져지는 종괴는 없었다. 혈액 검사 소견에서도 이상 소견은 보이지 않았다.

유방촬영술상 약 4 cm 크기의 불규칙형(irregular shape)의 미세소엽형 변연(microlobulated margin)을 가지는 고밀도(hyperdense) 종괴가 좌측 유방 상내측에서 보였다. 석회화는 동반되지 않았고 그 외 피부 비후나 피부 및 유두 당김, 구조 왜곡 등의 동반 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1A).

유방 초음파에서는 약 4.2 cm 크기의 불규칙형의 미세소엽형 변연, 불분명한 변연(indistinct margin)을 보이는 불균질한 저에코(heterogeneous hypoechoic)의 종괴가 관찰되었다. 두꺼운 에코성 테두리(echogenic boundary)와 후방음향 증강이 동반되어 있었다. 석회화나 혈류의 증가는 없었으며, 그 외 구조 왜곡, 부종, 피부 비후 등 소견은 동반되지 않았다(Fig. 1B).

자기공명영상에서 환자의 유방은 불균질한 유방 섬유 유선조직(heterogeneous fibroglandular tissue) 및 경미한 배경 실질 조영증강(mild background parenchymal enhancement)을 보였다. 약 4.3 cm 크기의 큰 종괴는 좌측 유두로부터 7.6 cm 하방 상내측에 위치하였고 불규칙형 태, 불규칙한 경계를 보였다. 정상 유방 조직에 비해 지방억제 T1 강조영상(fat saturated T1 weighted image)에서는 균질한 저신호강도를, 지방억제 T2 강조영상(fat saturated T2 weighted image)에서는 불균질한 등신호강도 혹은 고신호강도로 보였다. 역동적 조영증강 검사상 종괴는 비균질한 빠른 초기 조영증강 및 말기의 고원형(plateau)과 변연부에서는 세척형(wash out)의 신호강도 감소를 보였다. 또한 세척형의 신호강도를 보였던 종괴의 변연부에 확산제한 소견을 동반하였고, 커져 있는 림프절은 보이지 않았다. 그 외 유두나 피부 침범 소견, 흉벽 침범 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1C).

병변에 대하여 초음파 유도 하 14G 총 생검을 시행하였고, 소세포형 신경내분비암종으로 진단되었다. 근치유방절제술 및 액와부 림프절 절제술이 시행되었다. 절제된 종괴의 크기는 4.8 cm ×

3.5 cm × 3.5 cm이었고 육안적으로 고형성의 회갈색을 띠었다. 내부는 국소 출혈성 괴사가 보였고 주변 정상조직과의 경계는 비교적 분명하였다(Fig. 1D). 조직학적으로 높은 핵대-세포질(nuclear cytoplasmic ratio)의 비율을 갖는 세포들이 보였다. 세포핵은 과염색성(hyperchroma-

Fig. 1. A 51-year-old female with primary neuroendocrine carcinoma (small cell) of the breast.

A. Mammography shows an irregular shaped, microlobulated marginated and hyperdense mass without calcification in the upper inner quadrant of the left breast.

B. Ultrasonography shows a heterogeneous hypoechoic mass that is 4.2 cm in size with an irregular shape, indistinct margin, thick echogenic boundary, and posterior acoustic enhancement (upper). No definite calcification or hypervascularity on color Doppler image can be seen (lower).

C. MRI was performed using the 3T system. A mass with an irregular shaped, irregular marginated, and heterogeneous iso- to high signal intensity can be seen on fat-saturated T2WI and homogeneous hypo signal intensity on fat-saturated T1WI. Fat-saturated T1-weighted MRI with contrast enhancement shows a heterogeneously enhancing mass with initial fast enhancement and delayed peripheral washout (arrows). The DWI and ADC maps show restricted diffusion.

ADC = apparent diffusion coefficient, DWI = diffusion-weighted image, T1WI = T1 weighted image, T2WI = T2 weighted image

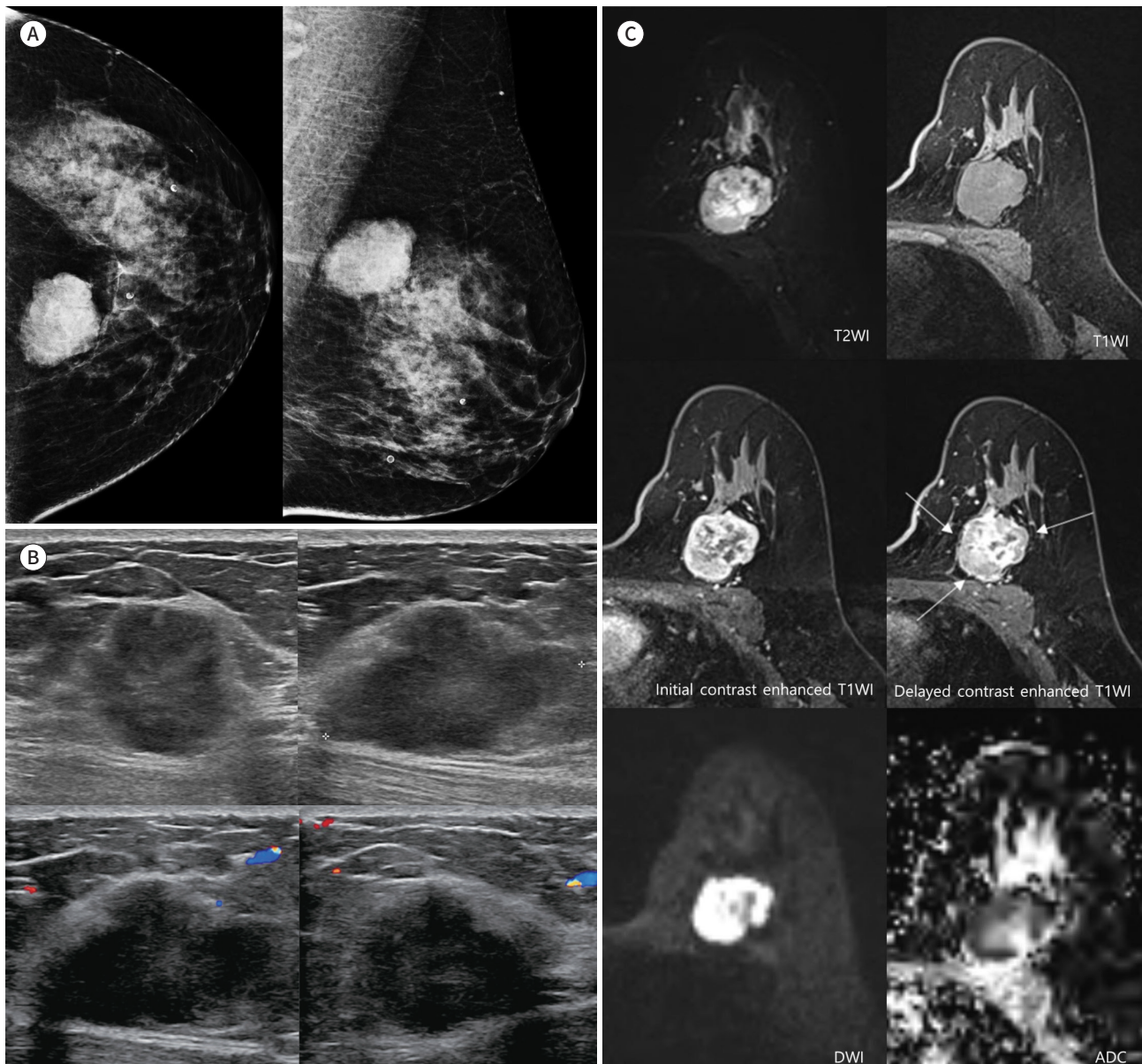
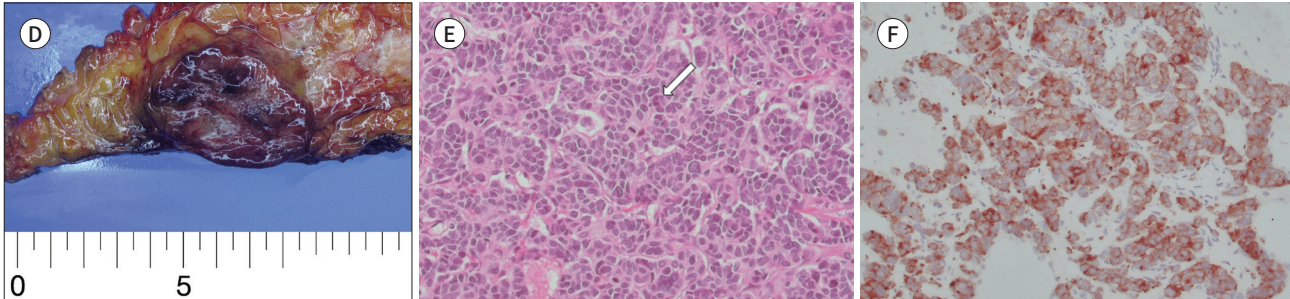


Fig. 1. A 51-year-old female with primary neuroendocrine carcinoma (small cell) of the breast. (Continued)

D. Gross specimen shows a well-demarcated firm mass with a brownish-gray surface that is granular, with focal hemorrhagic necrosis.

E. The microscopic findings show malignant cells. The nuclei show hyperchromatism with nuclear molding (arrow; hematoxylin and eosin stain, $\times 200$).

F. Immunohistochemical staining of the carcinoma cells showing that the cells are diffusely positive for synaptophysin ($\times 200$).



tism)을 보였고 일부 핵에서는 핵 성형(molding)의 형태를 띠었다(Fig. 1E). 면역조직화학염색에서 종양세포는 synaptophysin에 양성, CD56 (neural cell adhesion molecule)에 일부 양성을 보여 신경내분비암종으로 최종 진단되었다(Fig. 1F). 호르몬 수용체의 경우 에스트로겐 수용체(estrogen receptor)는 양성이고 프로게스테론 수용체(progesterone receptor) 및 human epidermal growth factor receptor type-2 (HER-2)는 음성으로 확인되었다. 함께 절제한 액와부 림프절에 전이 소견은 보이지 않았고, 종괴의 경계에서 종양세포는 없었다.

다른 장기에서의 전이 가능성을 평가하기 위하여 시행한 흉부 복부 전산화단층촬영과 뼈 스캔 영상에서는 특이 소견 보이지 않아 위 병변은 전이성 병변이 아닌 원발성 신경내분비유방암종을 확인할 수 있었다.

수술 치료 6개월 후 현재까지 5차에 걸쳐 항암치료를 시행하였고 재발이나 전이의 증거 없이 추적 중에 있다.

인제대학교 상계백병원 연구윤리심의위원회 승인 하에 연구가 진행되었다(IRB No. SGPAIK 2022-02-017).

고찰

신경내분비세포(neuroendocrine cell)에서 기원하는 원발성 신경내분비암종(NEC)은 전체 유방암의 5% 정도로 발생하는 매우 드문 암이다. 정상 유방조직에는 신경내분비세포가 존재하지 않기 때문에 유방에서 신경내분비 종양이 발견되는 경우 먼저 다른 장기로부터의 전이 가능성을 배제할 수 있을 때 원발성 신경내분비 유방암으로 진단한다(4). 유방의 원발성 신경내분비 종양의 발생과정에는 두 가지 가설이 있는데, 하나는 기존의 유방암에서 내분비 분화(neuroendocrine differentiation)가 일어난다는 것과 줄기세포의 분화가 NEC의 표현형으로 분화된다는 것이다(5).

2003년 처음 World Health Organization 발표에서 신경내분비 유방암이 유방암의 하위유형으로 분류된 이후 2019년 수정된 정의에 의하면 세포의 90% 이상이 신경내분비분화를 보일 때 신경내분비 신생물(neuroendocrine neoplasm)로 분류한다. 세부유형으로는 잘 분화된 신경내분비

종양(neuroendocrine tumor)과 분화도가 나쁜 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma)로 분류하고, 신경내분비암종은 다시 소세포유형과 대세포유형(large cell type)으로 분류한다(6). 10% 미만의 신경내분비분화가 있을 경우 특별한 유형이 없는 침윤성 유방암(invasive breast carcinoma, no special type)으로 분류되고, 신경내분비 분화가 10% 이상인 종양은 각 세포의 백분율 추정과 함께 혼합 침습성과 신경내분비 신생물(mixed invasive and neuroendocrine neoplasm)로 정의한다.

매우 드물게 발생하기 때문에 정확한 유병률이 알려져 있지는 않으나, 2014년 Park 등(2), 2022년 Kayadibi 등(3)이 시행한 포괄 연구에 의하면 유방에서의 원발성 NEC는 전체 NEC의 1% 미만, 유방암에서 5% 미만으로 보고되었다. 국소적인 신경내분비 분화는 침윤성 유방암에서도 종종 보일 수 있으나, 신경내분비암을 의심하고 면역조직화학 염색을 시행하는 경우가 드물기 때문에 정확한 발생률은 파악하기 어렵다. 원발성 NEC의 평균연령은 침윤성 유방암에 비하여 고령으로 보고되어 있으나(7) 문헌마다 일관되지 않다. 본 증례의 환자는 51세로 다른 침윤성 유방암의 평균연령과 큰 차이가 없다. 임상상으로는 만져지는 종괴, 유두 분비물, 유방통 등 다양하게 나타날 수 있다(2).

현재까지 보고된 사례에 의하면 유방에 발생한 원발성 NEC는 비특이적인 영상의학적 소견을 보이지만 유방촬영술상 고밀도, 둥근 혹은 비정형 형태의 종괴로 보이는 경우가 많고, 침상형이나 석회화 동반은 드문 편이다(2, 5, 7). 침윤성 유방암이 비정형, 침상형 경계를 갖고 다형성 혹은 미세석회화를 동반하는 것과는 대조적이다. 또한 액와부 림프절의 비대는 보이지 않는 경향이 있다(2, 3, 7). 본 증례의 환자의 경우도 미세소엽형 변연을 가지는 고밀도 종괴가 보였고 림프절 비대는 관찰되지 않아 기존의 연구와 일치하였다.

유방초음파상 원발성 NEC는 불규칙하고 불분명한 변연부를 보이는 저에코 종괴로 보이며 내부에 증가한 혈관(increased vascularity)과 후방음향 증강을 자주 동반한다. 유방암에서 흔히 보이는 평행하지 않은 방향(not parallel orientation)이나 후방 음영, 석회화, 액와부 림프절 비대는 상대적으로 드물게 관찰되었다(2, 3, 7). 이는 삼중음성 유방암의 초음파 소견과도 유사하다(8). 본 증례의 환자에서도 비정형, 불분명한 변연부, 후방 음향 증강을 동반하고 석회화가 없는 저에코 종괴로 보여 지금까지 보고된 NEC와 함께 삼중음성 유방암의 소견과 유사하였다. 그러나 기존에 보고된 것과 다르게 종괴 내부의 혈류 증가는 관찰되지 않았다.

현재까지 발표된 문헌에 의하면 자기공명영상에서 NEC는 비정형, 불규칙한경계의 불균질한 조영증강을 갖는 종괴로 보인다(2, 3). 조영증강의 형태는 빠른 초기 조영증강과 말기의 고원형 혹은 세척형의 신호 감소로 보여 일반적인 유방암에서도 관찰되는 비특이적인 소견을 보인다(9). 본 증례에서도 동일한 소견이 관찰되었다.

NEC의 최종 진단은 수술 및 면역조직화학 염색을 시행해야 한다. 특이도가 높은 신경내분비 표지자인 synaptophysin, chromogranin을 이용한 면역조직화학 염색을 통해 진단한다. 높은 핵대세포질 비율, 핵 과염색성(hyperchromatic nucleus), 적은 세포질, 그리고 조밀한 핵의 분포가 일반적인 NEC의 조직학적 특징으로 알려져 있다(10). 본 증례의 환자에서도 매우 균일한 크기의 밀집된 핵의 분포를 보였고 일부 핵은 서로 성형되는 형태를 띠었다(Fig. 1E). 또한 면역조직화학염색인

synaptophysin에서 고르게 양성을 보였고 일부 국소적으로 CD56에서 양성을 보였다(Fig. 1F).

현재까지 유방에서 NEC에 대한 효과적인 표준 치료는 밝혀진 바가 없다. 다른 침윤성 유방암과 마찬가지로 근치 유방절제술, 액와부 림프절 제거 및 보조화학요법을 이용한 치료가 이루어지고 있다. 이 암종에 대한 예후 역시 문헌마다 논란이 있다. 생존율 향상에 보조 화학요법, 방사선치료, 호르몬 치료가 영향을 주지 않으며(3), 호르몬 수용체의 양성 유무가 예후에 영향을 주는 것에도 이견이 있다(2, 9). 최근 연구에 의하면 소세포형 NEC는 진단 당시 종괴의 크기가 작고 림프절 전이가 없으며 에스트로겐 수용체가 양성일 때 예후가 좋은 편이나(9), 침윤성 유방암에 비해 예후가 나쁜 편으로 알려져 있다(2, 3).

유방에서의 원발성 NEC는 매우 드문 발생률과 비특이적인 영상 소견으로 조직검사와 면역조직화학 염색 없이는 침윤성 유방암과의 감별이 어렵다고 알려져 있다. 그러나 본 증례와 현재까지 보고된 원발성 NEC의 영상의학적 소견은 침윤성 유방암 보다는 삼중음성유방암의 소견에 더 가까웠다. 유방촬영술에서 미세석회화가 동반되지 않은 비침상형경계와 고음영 종괴로 보이는 것, 그리고 초음파상 미세소엽형 혹은 불분명한 경계, 불규칙형의 저에코성 종괴가 평행하게 위치(parallel orientation)하고 후방음향증강을 동반한다는 점이 삼중음성 유방암의 소견에 가까우나 호르몬 수용체는 양성이었다. 따라서 삼중음성유방암에 가까운 영상 소견을 보이면서 호르몬 수용체는 양성일 때 면역조직화학염색을 고려한다면 원발성 NEC 진단에 도움이 될 것으로 사료된다.

Author Contributions

Conceptualization, K.J.A., K.J.; data curation, all authors; formal analysis, K.J.A., K.J.; software, K.S.H., K.S.H., K.M., L.J.H.; supervision, K.J.; visualization, K.J.A., K.J.; writing—original draft, K.J.A.; and writing—review & editing, K.J.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Funding

None

REFERENCES

- Ogawa H, Nishio A, Satake H, Naganawa S, Imai T, Sawaki M, et al. Neuroendocrine tumor in the breast. *Radiat Med* 2008;26:28-32
- Park YM, Wu Y, Wei W, Yang WT. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: clinical, imaging, and histologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W221-W230
- Kayadibi Y, Erginoz E, Cavus GH, Kurt SA, Ozturk T, Velidedeoglu M. Primary neuroendocrine carcinomas of the breast and neuroendocrine differentiated breast cancers: relationship between histopathological and radiological features. *Eur J Radiol* 2022;147:110148
- Rosen LE, Gattuso P. Neuroendocrine tumors of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:1577-1581
- Murthy V, Geethamala K, Kumar B, Sudharao M. Primary neuroendocrine carcinoma of breast: a rare case report. *Ann Med Health Sci Res* 2013;3(Suppl 1):S35-S37
- Pareja F, D'Alfonso TM. Neuroendocrine neoplasms of the breast: a review focused on the updated World Health Organization (WHO) 5th edition morphologic classification. *Breast J* 2020;26:1160-1167
- Jeon CH, Kim SM, Jang M, Yun BL, Ahn HS, Kim SW, et al. Clinical and radiologic features of neuroendocrine breast carcinomas. *J Ultrasound Med* 2014;33:1511-1518
- Kim YJ, Kim K, Kim DH, Cho YJ, Hwang CM, Seo JY, et al. Comparison of radiologic features of triple-negative

- and estrogen receptor/progesteron receptor positive breast cancer. *J Korean Soc Radiol* 2013;68:489-498
9. Collado-Mesa F, Net JM, Klevos GA, Yepes MM. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: report of 2 cases and literature review. *Radiol Case Rep* 2017;12:1-12
 10. Gharaibeh MM, Elobeid EA, El-Heis MA, Bataineh LA, Alorjani MS. Radiological and histological correlation in small cell neuroendocrine carcinoma of the breast: a case report. *Am J Case Rep* 2021;22:e932274

유방에서 발생한 원발성 신경내분비암종: 증례 보고와 문헌고찰

김정아 · 김지영* · 정명자 · 김성희 · 김수현 · 강미진 · 이지혜

일반적으로 신경내분비암은 소화기나 호흡기에서 발생하고 그 외 장기에서 발견되는 경우는 전이에 의한 경우가 많다. 유방에서 원발성 신경내분비암종은 매우 드물게 발생하여 정확한 임상양상, 영상의학적 소견, 치료와 예후에 대해 잘 알려져 있지 않다. 또한 지금까지 발표된 문헌 보고는 소수에 불과하다. 본 증례에서는 51세 여자의 유방에서 보인 원발성 신경내분비암종에 대한 영상 소견을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

인제대학교 의과대학 상계백병원 영상의학과