

乳腺癌胃转移与原发性胃癌鉴别诊断的研究进展

赵文浩,吕涵柠,张鑫宇,孙立春

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:乳腺癌胃转移与原发性胃癌有许多相似之处,临床不易对两种疾病做出准确的鉴别诊断。乳腺癌胃转移与原发性胃癌的内镜、影像学以及组织病理学表现有许多相似之处,并不能准确地鉴别两种疾病。免疫组织化学标志物对两种疾病做出的鉴别诊断较内镜、影像学以及组织病理学更为可靠,全文回顾了通过免疫组化标志物、组织病理学、内镜及影像学来鉴别乳腺癌胃转移与原发性胃癌的研究,归纳这两种疾病的鉴别诊断方法。

主题词:乳腺癌胃转移;原发性胃癌;鉴别诊断

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)08-0669-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.08.B002

Advances in Differential Diagnosis between Gastric Metastasis of Breast Cancer and Primary Gastric Cancer

ZHAO Wen-hao, LYU Han-ning, ZHANG Xin-yu, SUN Li-chun

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: There are many similarities between gastric metastasis of breast cancer and primary gastric cancer, and it is not easy to make an accurate differential diagnosis between these two diseases with endoscopy, imaging or histopathological examination; however, immunohistochemical markers may be more reliable than other techniques. This article reviews the progress on the differential diagnosis between primary gastric cancer and gastric metastasis from breast cancer with immunohistochemical markers, histopathology, endoscopy and imaging.

Subject words: gastric metastasis of breast cancer; primary gastric cancer; differential diagnosis

近年来,乳腺癌的发病率稳步上升,2019年约有271 270例新病例确诊^[1]。乳腺癌转移到胃的病例少见,有研究报道乳腺癌胃转移的发生率在0.1%~0.3%,但尸检的发生率高达10%^[2]。随着乳腺癌患者的预后逐渐改善,胃肠道转移的发生数量也越来越多。因此对出现胃肠道症状的乳腺癌患者,应考虑乳腺癌胃转移的可能性。乳腺癌胃转移与原发性胃癌的影像学、内镜活检、组织病理学检查有许多相似之处,并不能对两种疾病做出准确的鉴别诊断,但能起到一定的辅助作用。免疫组化检查对两种疾病的鉴别诊断较为可靠,但缺乏敏感性和特异性为

100%的免疫组织化学标志物。

本文对乳腺癌胃转移与原发性胃癌在影像学、内镜活检、组织病理学以及免疫组织化学标志物方面鉴别诊断的研究进展作一分析。

1 内镜下表现

内镜下表现不能明确鉴别乳腺癌胃转移和原发性胃癌,但对两种疾病的鉴别有一定的辅助作用。乳腺癌胃转移病灶多位于胃的中部或上三分之一,部分为多发病灶^[3],内镜下以弥漫性浸润、局部息肉最为多见,与原发性胃癌多表现为胃窦部的单发病灶,以浅表性凹陷或溃疡为主不同。有研究对217例胃肠道继发恶性肿瘤患者进行回顾性分析发现内镜下

基金项目:国家癌症中心攀登基金(NCC201808B22)

通信作者:孙立春,副主任,副主任医师,博士后;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内四科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路150号(150081);E-mail:sunlichun114@163.com

收稿日期:2019-12-17;**修回日期:**2020-03-19

呈壁内浸润(37%)、息肉样肿物(29%)、黏膜溃疡(16%)、结节状(10%)等,其中32例乳腺癌中单发病灶19例(66%)、多发病灶10例(34%),另有3例不能确定病灶的数量^[4]。Kim等^[5]研究纳入37例胃部继发恶性肿瘤患者,发现孤立性转移占62.2%,多发性转移占37.8%,22例(59.5%)患者病灶位于胃体。需要注意的是胃部继发性肿瘤经常在黏膜下层或肌层深处,行内镜检查时,往往不能及时发现病灶。因此对于有胃肠道症状的乳腺癌患者,不能只行内镜检查,需同时结合影像学检查对病灶进行更准确的评估。

2 组织病理学

准确的病理形态学评估对于指导进一步的免疫组化检查和治疗很重要,尤其是在肿瘤缺乏常规乳腺癌标志物表达的情况下。在出现消化道症状的女性患者中,如果病灶仅浸润浅固有层,由均匀上皮样细胞(无或少胞浆内腔)组成,无明显多形性的肿瘤性浸润,则考虑乳腺癌胃转移可能性较大,应行转移性乳腺癌的免疫组织化学检查。相反,病灶组织出现多形性细胞的巢状或片状吻合索,较大的细胞核,多胞质内腔,考虑原发性胃癌可能性大,应行原发性胃癌的免疫组织化学检查^[1]。

3 影像学

3.1 内镜窄带成像技术

放大的内镜窄带成像技术(magnifying endoscopy with narrow-band imaging, ME-NBI)是一种新兴的内镜技术,主要优势在于不仅能够精确观察消化道黏膜上皮形态,如上皮腺凹结构,还可以观察上皮血管网的形态,有助于鉴别乳腺癌胃转移与原发性胃癌,但仍需要更多的研究来证实。有研究使用放大内镜结合窄带成像技术观察小叶性乳腺癌胃转移病灶,发现病灶部位的多个微小的变色凹陷中微血管细而稀疏,微表面结构缺失,而在凹陷周围的黏膜中弯曲扩张的微血管增多,与原发性胃癌不同^[6]。

3.2 超声内镜

超声内镜不能明确鉴别乳腺癌胃转移与原发性胃癌,但可以发现位于黏膜下或深部肌层的病变,而

且可以观察到胃内病灶的部位、数量、形状,是否有出血、糜烂或溃疡,能帮助鉴别乳腺癌胃转移与原发性胃癌。部分乳腺癌胃肠道转移患者病灶位于黏膜下或深部肌层,当普通内镜黏膜活检为阴性时,超声内镜可以作为一种有用的诊断工具,发现黏膜下的病变,而且可以帮助评估转移灶对化疗的反应^[7]。

4 免疫组化标志物

4.1 传统免疫组化标志物

4.1.1 ER、PR

ER和PR作为乳腺癌的标志物,有助于区分原发性胃癌与乳腺癌胃转移,ER强阳性是乳腺癌胃转移的指标。在使用旧染色技术时,有研究报道部分胃癌中ER呈阳性;当开始使用抗ERa的第二代抗体进行免疫组织化学检测后,几乎所有的原发性胃癌ERa染色呈阳性^[8],但在部分乳腺癌中,ER表达为阴性。另外,ER阳性原发性乳腺癌发生远处转移时,可能会以约10%的频率转为ER阴性^[9],而且ER也在生殖系统和骨等组织中表达。因此,需要其他可靠的乳腺、胃起源免疫组化标志物来协同诊断,避免误诊。

4.1.2 GCDFP-15和Mammaglobin

乳腺标志物GCDFP-15和Mammaglobin在部分转移性乳腺癌中为阳性,而不在胃癌中表达,可用于乳腺癌胃转移与原发性胃癌的鉴别。但两者对转移性乳腺癌的敏感性和特异性都低于GATA3,GATA3联合Mammaglobin可提高三阴性乳腺癌以及ER、PR阴性、Her-2阳性乳腺癌的敏感性^[10-11]。有研究表明GATA3联合Mammaglobin对三阴性乳腺癌的敏感性由单用GATA3的38.1%提升至55.4%,对ER、PR阴性、Her-2阳性乳腺癌的敏感性由59.6%提升至80.8%。

4.1.3 CK20、MUC5AC、MUC6、CDX2和DAS-1

CK20、MUC5AC、MUC6、CDX2和DAS-1在转移性乳腺癌和原发性胃癌的鉴别诊断中具有潜在价值,对胃癌染色呈阳性,特异性较高,但敏感性一般^[12]。有研究对28例原发性胃癌和19例乳腺癌胃肠道转移患者行免疫组化检测,结果显示在原发性胃癌中染色阳性率CK20为50%、MUC5AC为71%、MUC6为39%、CDX2为67%、DAS-1为43%,在乳腺癌胃肠

道转移中染色阳性率分别为 0.6%、0.0 和 0, 提示上述指标有一定的鉴别诊断作用。

4.2 新型免疫组化标志物

4.2.1 GATA3

GATA3 是乳腺上皮、尿路上皮及 T 淋巴细胞亚群等分化的重要转录因子。GATA3 对乳腺癌、尿路上皮癌等的敏感性很高,对原发性胃癌敏感性很低,是鉴别乳腺癌胃转移和原发性胃癌很有前途的标志物。但 GATA3 对乳腺癌不是完全特异的,也在尿路上皮癌及少数胃癌等肿瘤中表达。不能仅依靠 GATA3 来鉴别乳腺癌胃转移和原发性胃癌,需要结合其他乳腺、胃肠道标志物来鉴别^[13]。有研究通过检测 2500 例肿瘤细胞的 GATA3 表达,发现 178 例原发性乳腺癌中 163 例(92%)阳性,51 例转移性乳腺癌中 49 例(96%)阳性,133 例胃癌中 6 例(5%)阳性^[14]。另外有研究通过对 133 例转移性乳腺癌和 45 例非乳腺转移性肿瘤行 GATA3 免疫组化染色,结果显示 110 例(82.7%)转移性乳腺癌 GATA3 染色阳性,5 例(11.1%)非乳腺转移瘤(2 例女性生殖道肿瘤、2 例肺癌、1 例膀胱癌)GATA3 阳性^[15]。

与传统的乳腺癌标志物 GCDFP15 和 Mammaglobin 相比,GATA3 对乳腺癌的敏感性更高^[11],而且 GATA3 在乳腺癌中的 mRNA 表达水平明显高于 GCDFP15 或 mammaglobin 的 mRNA 表达水平。另外,GATA3 在所有乳腺癌组织学亚型中均表现出很高的敏感性,但高级别乳腺癌组织 GATA3 阴性率较高。有研究对 22 例转移性乳腺癌细胞学标本进行 GATA3、mammaglobin 和 GCDFP-15 免疫组化检测,结果显示 GATA3 的灵敏度为 100%,mammaglobin 的灵敏度为 78.3%,GCDFP-15 的灵敏度为 56.5%^[11]。有研究通过比较肿瘤组织和正常组织中这 3 种标志物的 mRNA 表达水平发现,在乳腺癌组织中 GATA3 mRNA 表达水平是 GCDFP15 的 20 倍以上,是 mammaglobin mRNA 表达水平的 10 倍以上^[16]。在一项研究中,55 例导管腺癌中 92.7%的病例呈 GATA3 阳性,其中 GATA3 阴性的肿瘤均为Ⅲ级病变且 ER 阴性;29 例乳腺小叶腺癌中 96.6%呈 GATA3 染色阳性;12 例髓样癌中所有 ERa 染色阴性,但 83.3%的病例 GATA3 阳性;9 例化生癌的 55.5%阳性以及 2 例印戒细胞癌中的 50% GATA3 阳性;23 例黏液癌和 12 例微乳头状癌全部呈 GATA3 阳性^[17]。

转移性乳腺癌细胞 GATA3 染色的强度和比例均显著高于原发性弥漫型胃癌细胞。GATA3 在原发和转移性乳腺癌中的染色比例较 GCDFP15 或 mammaglobin 明显更高,且染色更强、更弥散,显著提高了乳腺癌胃转移与原发性胃癌的辨识度,而且 GATA3 在原发和转移性乳腺癌病灶中的表达较 GCDFP15 和 mammaglobin 有更好的一致性^[10,18]。有研究显示 GATA3 在 10 例乳腺癌胃转移中全部呈弥漫性强染色,在 40 例原发性弥漫性胃癌中有 7 例呈 GATA3 阳性,且 7 例中的 5 例仅呈点状的弱染色,可记为阴性,只有 2 例呈一定程度的染色^[10]。在一项研究中,免疫组化染色评分范围为 0~300,非三阴性乳腺癌中 GATA3 的评分为 273.7,明显高于 GCDFP-15 的 127 和 mammaglobin 的 147($P<0.001$)^[18]。有研究显示 GCDFP15 原发和转移性肿瘤显色一致性(kappa 值=0.492)和 MGB 一致性(kappa 值=0.593)低于 GATA3 的一致性(kappa 值=0.826)^[19]。

GATA3 的表达与 ER、PR 和 Her-2 的表达呈正相关^[19]。在 ER、Her-2 阳性乳腺癌中,GATA-3 对乳腺癌具有高度的敏感性,对乳腺癌的识别价值更高,而在三阴性乳腺癌中敏感性较低^[18,20]。另外,GATA3 比 ER 更敏感,GATA3 阴性病例中 ER 也呈阴性,但在 ER 阴性病例中,部分病例 GATA3 呈阳性^[21]。

4.2.2 SOX10

SOX10 在黑色素和胶质细胞等的存活、成熟以及分化中扮演一定角色。既往 SOX10 的免疫组化染色主要用于支持黑色素瘤或周围神经鞘瘤的诊断^[22]。近期有研究发现 SOX10 在部分原发或转移性三阴性乳腺癌中染色阳性,而且基本不在非三阴性乳腺癌中染色。不仅如此,SOX10 多在难以确定原发灶来源的 GATA3 阴性转移性三阴性乳腺癌中染色阳性,可作为辅助 GATA3 的免疫组化标志物。因此,建议联合使用 GATA3 和 SOX10 来确认缺乏 ER、PR 和 Her-2 表达的转移灶是否来源于乳腺^[23]。有研究通过对 26 例转移性乳腺癌组织进行免疫组化染色,8 例三阴性乳腺癌中 3 例呈 SOX10 阳性,未见其余组织 SOX10 染色^[22]。另有研究对 57 例转移性三阴性乳腺癌标本行 GATA3 和 SOX10 染色,47 例(82%)GATA3 阳性,33 例(58%)SOX10 阳性,而且 10 例 GATA3 阴性病例有 7 例呈 SOX10 阳性,仅有 3 例(5%)GATA3 和 SOX10 呈阴性^[23]。

4.2.3 FOXA1

FOXA1 是叉头转录因子家族成员之一,为 ER 相关调节通路的关键因素,是有效的乳腺癌标志物。但 FOXA1 属于相对较新的标志物,在诊断方面的作用还暂未被很好的研究,需要更多的相关研究证实其对于乳腺癌胃转移和原发性胃癌的诊断价值。FOXA1 在大多数 ER、Her-2 阳性的乳腺癌以及少数三阴性乳腺癌中染色阳性。在其它肿瘤中,FOXA1 主要见于前列腺癌和间皮瘤。有研究检测了 GATA3 和 FOXA1 在乳腺癌、胃癌等 10 种常见肿瘤中的表达,结果显示 132 例 ER 阳性、Her-2 阴性乳腺癌中 127 例(96.2%)FOXA1 阳性染色,96 例 Her-2 阳性乳腺癌中 78 例(81.3%)染色阳性,44 例三阴性乳腺癌 7 例(15.9%)阳性,31 例胃癌全部呈 FOXA1 阴性。其余肿瘤中,FOXA1 染色仅见于前列腺癌(87.5%)、间皮瘤(40.0%)、尿路上皮癌(5.1%)^[20]。

4.2.4 HNF4A

HNF4A 是一种核转录因子,被认为是早期胃癌的潜在治疗靶点^[24]。近期研究表明 HNF4A 可能是区分乳腺癌胃转移和原发性胃癌的金标准标志物,但需要大量的研究来证实^[25]。免疫组织化学染色分析显示 HNF4A 在胃、肠、肝和胰腺等上皮细胞中表达,但在乳腺等大多数其他器官中不表达^[26]。HNF4A 能特异性的识别胃癌细胞,在原发性胃癌或胃癌向乳腺转移患者中,HNF4A 表现出较强的阳性染色;当乳腺癌转移到胃时,HNF4A 染色阴性。有研究对 126 例恶性肿瘤患者(42 例原发性乳腺癌、42 例原发性胃癌、17 例原发性乳腺癌伴原发性胃癌、25 例乳腺癌胃转移)行 HNF4A 免疫组化检测,发现 HNF4A 在 42 例原发性胃癌和 17 例原发性乳腺癌伴原发性胃癌患者中全部呈阳性,在 42 例原发性乳腺癌患者中全部呈阴性,在 25 例乳腺癌胃转移患者中只有 1 例呈阳性,而这例阳性患者的 ER、PR 和 GCDFP-15 表达均为阴性,因此该例患者之前可能被误诊^[25]。

5 小 结

近期发现肿瘤细胞形态学评估对于指导进一步的免疫组化检查很有帮助,尤其是在缺乏常规乳腺癌标志物表达的情况下。另外,内镜窄带成像和内镜超声技术可以帮助乳腺癌胃转移和原发性胃癌的鉴

别,但需要更多的研究来证明。免疫组织化学染色对两种疾病的鉴别至关重要,GATA3、SOX10、FOXA1、HNF4A 为近几年鉴别乳腺癌胃转移与原发性胃癌较新的免疫组织化学标志物,较传统的免疫组化标志物敏感性和特异性更高,具有很高的诊断价值。

参考文献:

- [1] Clinton LK, Plesec T, Goldblum JR, et al. Specific histopathologic features aid in distinguishing diffuse-type gastric adenocarcinoma from metastatic lobular breast carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(1): 77-86.
- [2] van der Post RS, Bult P, Vogelaar IP, et al. HNF4A immunohistochemistry facilitates distinction between primary and metastatic breast and gastric carcinoma [J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(6): 673-679.
- [3] Birla R, Dinu D, Iosif C, et al. Gastric metastasis of invasive lobular breast carcinoma, a current diagnostic and treatment challenge-a review [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2019, 114(5): 571-578.
- [4] Gilg MM, Grochenig HP, Schlemmer A, et al. Secondary tumors of the GI tract: origin, histology, and endoscopic findings[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 88(1): 151-158.
- [5] Kim GH, Ahn JY, Jung HY, et al. Clinical and endoscopic features of metastatic tumors in the stomach[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(5): 615-622.
- [6] Waseda Y, Hayashi T, Kaneko S. Gastric metastasis from breast cancer visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging[J]. *Dig Endosc*, 2015, 27(6): 713.
- [7] Ulmer LL, Cormier I, Jha LK, et al. Use of endoscopic ultrasound in a diagnostic dilemma: metastatic breast cancer to the stomach[J]. *Case Rep Gastrointest Med*, 2018, 2018: 2820352.
- [8] van Velthuysen ML, Taal BG, van der Hoeven JJ, et al. Expression of oestrogen receptor and loss of E-cadherin are diagnostic for gastric metastasis of breast carcinoma[J]. *Histopathology*, 2005, 46(2): 153-157.
- [9] Hoefnagel LD, van de Vijver MJ, van Slooten HJ, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(5): R75.
- [10] Salagean D, Streutker C, Faragalla H, et al. Efficacy of GATA3 versus BRST2 for the identification of metastatic breast carcinoma in the upper GI tract: which performs better?[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27(7): 501-507.
- [11] Ni YB, Tsang J, Shao MM, et al. GATA-3 is superior to

- GCDFP-15 and mammaglobin to identify primary and metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(1):25–32.
- [12] O'Connell FP, Wang HH, Odze RD. Utility of immunohistochemistry in distinguishing primary adenocarcinomas from metastatic breast carcinomas in the gastrointestinal tract[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, 129(3):338–347.
- [13] De Lara S, Parris TZ, Werner RE, et al. GATA3 as a putative marker of breast cancer metastasis-A retrospective immunohistochemical study[J]. *Breast J*, 2018, 24(2):184–188.
- [14] Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(1):13–22.
- [15] Hafez NH, Shaaban HM. Can GATA3 immunocytochemistry be utilized as a reliable diagnostic marker for metastatic breast carcinoma in cytological materials? A comparative study with mammaglobin and GCDFP-15 expression[J]. *Turk Patoloji Derg*, 2018, 34(2):143–149.
- [16] Sangoi AR, Shrestha B, Yang G, et al. The novel marker GATA3 is significantly more sensitive than traditional markers mammaglobin and GCDFP15 for identifying breast cancer in surgical and cytology specimens of metastatic and matched primary tumors[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2016, 24(4):229–237.
- [17] Wendroth SM, Mentrikoski MJ, Wick MR. GATA3 expression in morphologic subtypes of breast carcinoma: a comparison with gross cystic disease fluid protein 15 and mammaglobin[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2015, 19(1):6–9.
- [18] Deftereos G, Sanguino RA, Silverman JF, et al. GATA3 immunohistochemistry expression in histologic subtypes of primary breast carcinoma and metastatic breast carcinoma cytology[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(9):1282–1289.
- [19] Yang Y, Lu S, Zeng W, et al. GATA3 expression in clinically useful groups of breast carcinoma: a comparison with GCDFP15 and mammaglobin for identifying paired primary and metastatic tumors[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017, 26:1–5.
- [20] Davis DG, Siddiqui MT, Oprea-Ilie G, et al. GATA-3 and FOXA1 expression is useful to differentiate breast carcinoma from other carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2016, 47(1):26–31.
- [21] Braxton DR, Cohen C, Siddiqui MT. Utility of GATA3 immunohistochemistry for diagnosis of metastatic breast carcinoma in cytology specimens [J]. *Diagn Cytopathol*, 2015, 43(4):271–277.
- [22] Nelson ER, Sharma R, Argani P, et al. Utility of Sox10 labeling in metastatic breast carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2017, 67:205–210.
- [23] Tozbikian GH, Zynger DL. A combination of GATA3 and SOX10 is useful for the diagnosis of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Hum Pathol*, 2019, 85:221–227.
- [24] Xiang X, Zhao X, Qu H, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 alpha promotes the invasion, metastasis and angiogenesis of neuroblastoma cells via targeting matrix metalloproteinase 14[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359(2):187–197.
- [25] Juca P, Correa S, Vignal GM, et al. HNF4A expression as a potential diagnostic tool to discriminate primary gastric cancer from breast cancer metastasis in a Brazilian cohort [J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1):43.
- [26] Tanaka T, Jiang S, Hotta H, et al. Dysregulated expression of P1 and P2 promoter-driven hepatocyte nuclear factor-4alpha in the pathogenesis of human cancer [J]. *J Pathol*, 2006, 208(5):662–672.