

乳腺癌卵巢及胃转移 1 例

A Case of Breast Cancer with Ovarian and Gastric Metastasis

OU Xiaowen, DU Chunling, XIANG Di, CHEN Tiejun

欧小文, 杜春玲, 向迪, 陈铁军

(中国医科大学本溪中心医院, 辽宁 本溪 117000)

主题词: 乳腺癌; 卵巢转移; 胃转移; 肿瘤转移

中图分类号: R737.9 文献标识码: B

文章编号: 1671-170X(2024)01-0069-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.01.B011

乳腺癌易发生转移的部位包括肺、肝、骨、脑等, 罕见的部位包括肾上腺、卵巢、膀胱、眼、甲状腺、胃、大网膜、胰腺、脾脏、输尿管等。乳腺癌发生 2 个罕见部位转移的报道极少。本文报道乳腺浸润性小叶癌(infiltrating lobular carcinoma, ILC) 卵巢转移及胃转移 1 例。

1 临床资料

患者, 女性, 62 岁, 16 岁初潮, 49 岁绝经, 适龄结婚, 孕 1 产 1, 育有 1 女, 无家族遗传史, 无抽烟、喝酒等不良嗜好, 体质指数(body mass index, BMI)属标准范围内。2012 年 9 月 16 日至中国医科大学本溪中心医院就诊, 乳腺 X 线片示: 左乳肿物伴钙化。查体: 左侧乳房 2 点钟距乳晕 2 cm 处可及一 3.0 cm×3.0 cm 大小肿物, 质硬, 边界不清, 活动可, 挤压肿物后无乳头溢液; 局部见橘皮外观, 左腋下触及肿大淋巴结。入院诊断乳腺恶性肿瘤。完善相关检查除外远处转移, 2012 年 10 月 8 日行左乳癌改良根治术, 术后病理: (左) ILC, 组织学分级 II 级, 大小 3.5 cm×2 cm×1.5 cm, 淋巴结见转移癌(19/20), pT₂N₃M₀。免疫组化: ER(2+, >75%), PR

(2+, >75%), HER2(-), Ki-67(+, 5%~10%), E-Cadherin(-)。分子分型为 Luminal A 型。术后行多西他赛 120 mg d₁+多柔比星 60 mg d₁ 方案化疗 6 个周期, 放疗 25 次, 口服他莫昔芬内分泌治疗。经治疗患者恢复较好。

2022 年 5 月 20 日复查乳腺肿瘤标志物, 癌胚抗原及 CA125 在正常范围内, CA153 为 110.30 U/mL (正常 0~26.4 U/mL)。7 月 4 日超声检查报告: 子宫多发肌瘤(肌壁间, 浆膜下), 左附件区低回声包块, 大小约 3.4 cm×3.6 cm×3.2 cm, 其内可探及少许短条样彩色血流, 不排除浆膜下或阔韧带肌瘤, 盆腔积液。7 月 12 日行盆腔增强 CT(Figure 1)示: 子宫内可见多发类圆形低密度强化减低区; 左阔韧带区可见团块影, 其内密度不均, 增强扫描病灶及阔韧带不均匀强化。患者附件区肿物不排除卵巢肿瘤可能性。

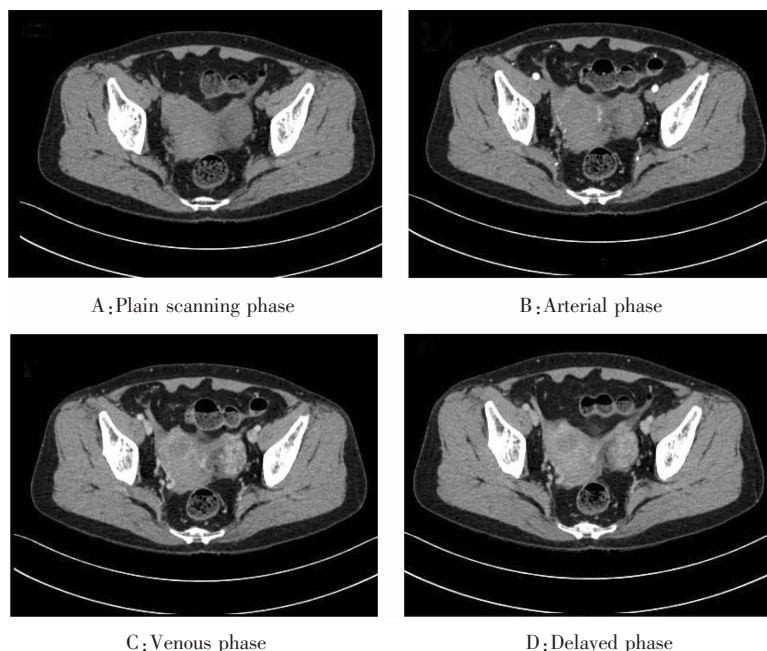


Figure 1 Plain and enhanced pelvic CT scan

通信作者: 陈铁军, E-mail: zxyctj1975@163.com

收稿日期: 2023-08-20; 修回日期: 2023-09-22

7月13日行腹腔镜经腹全子宫+双附件切除术,术中探查肝胆、胃、腹膜及大网膜表面无异常;子宫表面多发性肌瘤,左侧卵巢生发一肿物,直径约4 cm,表面呈菜花样,快速病理为恶性肿瘤,盆腔可见腹腔积液约50 mL,行开腹盆腔淋巴结清扫术+腹主动脉旁淋巴结切除术+大网膜切除术+阑尾切除术,术后病理(Figure 2)示:①癌细胞免疫组化:CK(+),PAX8(-),GATA3(+),PR(中-强+,90%),ER(中-强+,90%),HER2(2+),Inhibin- α (-),P120(细胞浆+),E-cadherin(-),Ki-67(热区+,25%)。②结合病史及形态学及免疫组化结果,双侧卵巢符合ILC转移。③淋巴结见转移癌(2/25)。腹腔冲洗液未见肿瘤细胞。FISH检测HER2基因未扩增。2022年10月27日开始行多西他赛110 mg d₁+环磷酰胺900 mg d₁方案化疗2个周期。

2022年11月18日因胃部不适,间断恶心呕吐胃内容物,伴轻度反酸暖气。外院胃镜检示:胃体小弯偏后壁可见广泛片状充血水肿及糜烂,质脆易出血。病理报告:(胃体小弯)低分化腺癌,结合病史及免疫组化结果,符合ILC转移。免疫组化:MLH1(+),MSH6(+),MSH2(+),PMS2(+),HER2(2+),Ki-67(15%+),P53(70%+),CK(+),CD3(-),CD20(-),Syn(部分+),CgA(个别+),CD56(部分+),ER(90%强+),GATA3(+). FISH检测HER2基因未扩增。结合患者病史、胃镜及病理检查,诊断明确。12月19日在本溪中心医院改行多西他赛110 mg d₁+卡培他滨1500 mg,每日2次口服d₁₋₁₄方案化疗1个周期。2023年2月10日在辽宁省人民医院全身PET/CT显像检查:胃窦部黏膜增厚,FDG轻度摄取,建议结合胃镜检查。胃肿瘤标志物无异常。2023年2月20日全腹增强CT(Figure 3)示:胃充盈欠佳,胃壁略显厚,增强扫描胃壁静脉期及延迟期强化明显,强化较均匀;肝内及双肾小囊肿;脾旁结节,考虑副脾;左侧肾上腺结节,考虑腺

瘤。结合多学科会诊及上级医院会诊建议,2月22日行全胃切除手术,术中发现胃体部小弯侧胃壁僵硬,黏膜皱襞消失,黏膜灰红略呈颗粒状,范围6 cm×5 cm。病理报告(Figure 4)示:①癌细胞免疫组化:GATA3(+),ER(强+90%),PR(-),E-cadherin(-),P120(细胞浆+),MUC5AC(-),MUC6(+),Ki-67(+15%)。②结合病史及形态学及免疫组化结果,(全胃)胃体符合ILC转移。③淋巴结见转移癌(11/18)。术后患者内分泌治疗依美西坦25 mg,每日1次口服。随访6个月,定期复查,未见明显复发转移征象。

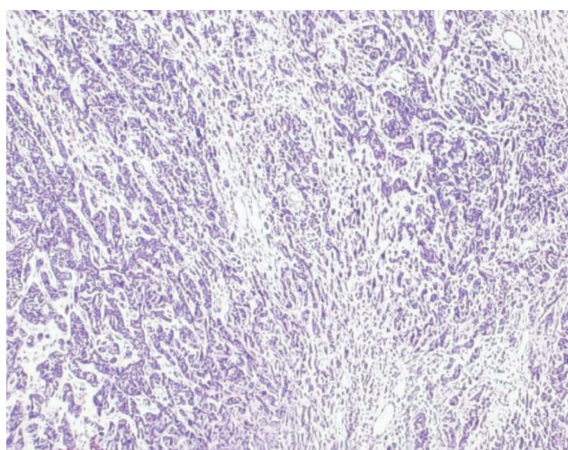


Figure 2 Pathological information of metastatic ovarian cancer(HE×100)

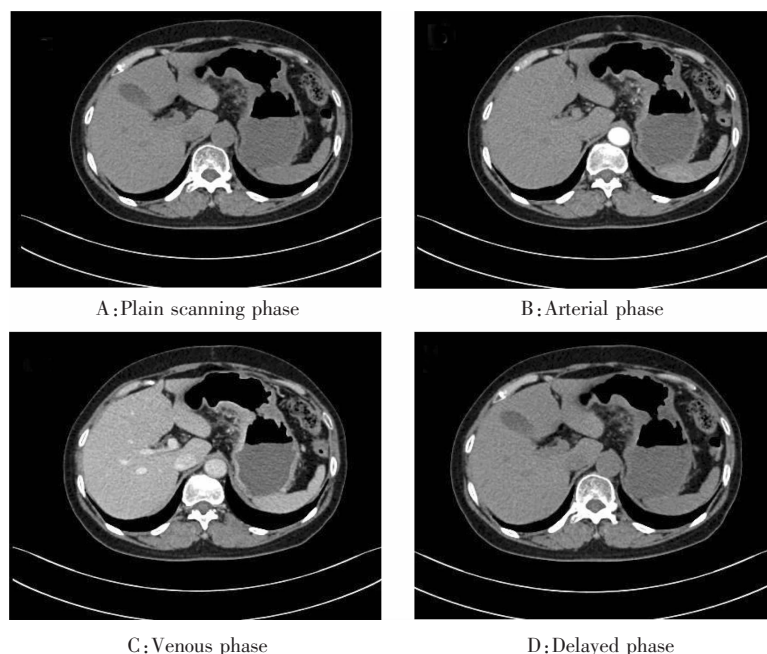


Figure 3 Plain and enhanced abdominal CT scan

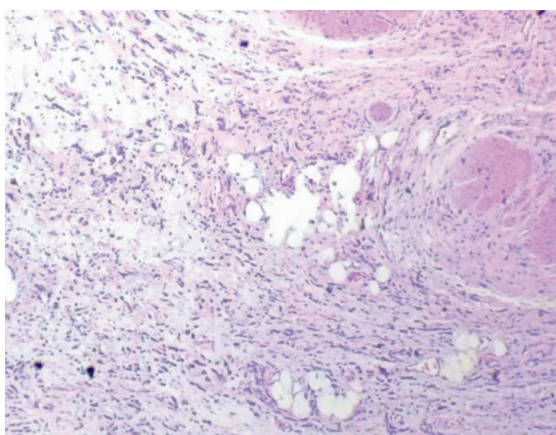


Figure 4 Pathological information of metastatic gastric cancer(HE×100)

2 讨论

在乳腺肿瘤中,ILC 约占所有浸润性乳腺癌的 5%~15%,是继浸润性导管癌(infiltrating ductal carcinoma,IDC)之后第二常见的组织学类型^[1]。IDC 易转移至骨、肺和肝,而 ILC 更易转至特殊部位,包括胃肠道、盆腔器官(女性生殖系统)、腹膜表面和尿路等^[2-3]。免疫组化指标 E-cadherin 和 P120 通常用于判断乳腺癌组织类型,E-cadherin(-)/P120(细胞浆+)为 ILC,相反 E-cadherin(+)/P120(细胞膜+)为 IDC。E-cadherin 是一种跨膜的、钙依赖型的细胞黏附糖蛋白,调节细胞与细胞间黏附并维持上皮组织的结构和功能完整性。P120 连环蛋白是一类酪氨酸激酶底物,是由 E-cadherin 介导的细胞内信号转导与蛋白质黏附的重要调控因子^[4]。ILC 通常与良好的预后表型相关,即雌孕激素受体阳性率较高,增殖指数表达较低,HER2 阴性,分子分型为 Luminal A 型^[5-6]。

有乳腺癌病史的患者发生原发性卵巢癌的可能性较继发性卵巢癌高,约为 3~7 倍,区别卵巢癌是原发性还是继发性尤为重要。原发性卵巢癌通常表现为单侧卵巢肿块、无其他部位受累部位、血清 CA125 水平显著升高和有原发性卵巢癌家族史。相反,卵巢转移癌通常表现为:双侧小实性和高度血管化的肿块,且早期常表现为无症状的卵巢肿块^[7-8]。CA125 显著升高,CA153 轻微升高或正常范围内常提示为原发性,相反则为转移性卵巢癌^[9-10]。PAX8 是起源卵巢肿瘤的高度敏感标志物,在肺腺癌、乳腺

癌、肾上腺肿瘤以及大多数胃肠道肿瘤中表达呈阴性,通常用于区分原发性与转移性卵巢癌^[11]。GATA3 表达用以支持乳腺起源肿瘤^[12]。本例患者 CA125 正常范围内,CA153 为 110.30 U/mL(正常参考范围 0~26.4 U/mL),PAX8 (-),GATA3 (+),E-cadherin (-)、P120 (细胞浆+),支持为 ILC 来源的转移性卵巢癌。转移性卵巢癌通常进展迅速,造成破裂、腹腔积液、盆腔广泛转移等严重后果^[13]。转移性卵巢癌首先考虑手术治疗,有效控制肿瘤进展,手术难度相对不大,风险较小,术后根据其病理结果

及原发病灶情况,制定化疗、免疫治疗等方案。本例患者卵巢病灶发现早,治疗以手术为主,术后选择辅以化疗和内分泌治疗的综合治疗方案。

遗传性弥漫性胃癌主要是由肿瘤抑制基因 *CDH1*(编码 E-cadherin)的胚系突变失活引起的常染色体显性遗传病,极少数也与 *CTNNA1*(编码连环蛋白 $\alpha 1$)突变有关,家系常伴发小叶性乳腺癌^[14]。该患者 62 岁,但家族中无胃癌、小叶性乳腺癌及唇腭裂史,且乳腺癌与胃癌发生间隔 10 年,胃癌已证实为乳腺来源而非原发,可排除。转移性胃癌常表现为恶心、呕吐、厌食、消化不良、胃痛等消化系统症状,无特异性。原发性胃癌和转移性胃癌的症状、内镜表现和影像表现无明显差异,很难被区分^[15],通常根据病理免疫组化结果鉴别。ILC 转移到胃部的肿瘤细胞通常具有低分化腺癌或印戒细胞样癌的特点。该患者为低分化腺癌,GATA3 (+),E-cadherin(-),P120 (细胞浆+),确诊为 ILC 来源的转移性胃癌。错配修复基因(mismatch repair,MMR)转录翻译为对应的错配修复蛋白,在 DNA 复制过程中,当 DNA 碱基出现错误配对时,MMR 系统会自动修复,确保其为正确的遗传信息^[16]。该患者 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 全部阳性,提示错配修复功能完整,不适于免疫治疗。转移性胃癌,首先考虑化疗及内分泌治疗等全身治疗,不考虑外科切除,当出现明显的出血、穿孔及梗阻等危及生命的并发症时,给予姑息性外科手术治疗。该患者内镜病理明确,胃壁局部强化,未侵及全层,周围器官无明显浸润,FDG 轻度摄取;根据免疫组化及基因检测结果考虑靶向治疗及免疫治疗效

果差;局部放疗毒副作用及不良反应大,效果欠佳;患者一般情况较好,多学科会诊综合考虑给予手术治疗。

研究表明,肿瘤患者发生复发转移,其原发灶与复发转移灶可能存在病理方面差异^[17-18]。该患者原发灶为ER阳性、PR阳性、HER2阴性,卵巢转移灶未发生转换,胃转移灶PR转变为阴性,可见再次活检的必要性。《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023》建议,对于ER阳性的绝经后复发转移性乳腺癌患者,在不存在内脏危象或内分泌耐药的明确证据下,第三代芳香化酶抑制剂是晚期患者一线内分泌治疗的首选。本例虽然卵巢转移灶淋巴结阳性(2/25),胃转移灶淋巴结阳性(11/18),但未发现腹膜、肝、肺、盆腔等其他部位转移,手术效果较好。且该患者虽然PR发生变化,但ER未发生变化,内分泌治疗依然有效,选择依西美坦后续治疗,6个月内未进展,一般状态好。

综上所述,乳腺癌卵巢转移及胃转移少见,多为ILC起源。有肿瘤病史的患者,当发现其他罕见部位肿瘤时,原发癌与转移癌较难辨别,需结合患者既往病史、临床表现、辅助检查、病理活检及免疫组化全面考虑,病理活检及免疫组化对鉴别诊断最为关键;也可发现免疫组化是否存在转变,对后续制定有效治疗方案有重大意义。原发灶在盆腹腔外的患者,建议定期全面检查,尽可能早诊断、早发现远处转移。对于孤立性转移病灶,周围器官组织无转移浸润,且患者一般状态良好者,可首选手术治疗,效果较好。

参考文献:

- [1] WILSON N, IRONSIDE A, DIANA A, et al. Lobular breast cancer: a review[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 591399.
- [2] INOUE M, NAKAGOMI H, NAKADA H, et al. Specific sites of metastases in invasive lobular carcinoma: a retrospective cohort study of metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(5): 667-672.
- [3] VAN BAELEN K, GEUKENS T, MAETENS M, et al. Current and future diagnostic and treatment strategies for patients with invasive lobular breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(8): 769-785.
- [4] YU J, DA SILVA E M, LA H S, et al. Clinicopathologic and genomic features of lobular like invasive mammary carcinoma: is it a distinct entity?[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2023, 9(1): 60.
- [5] 陆子骥, 储兵. 不同组织学类型乳腺癌的临床病理特征分析[J]. *罕少疾病杂志*, 2021, 28(4): 36-37, 98.
- [6] LU Z J, CHU B. Analysis of clinicopathological characteristics of different histological types of breast cancer[J]. *Journal of Rare and Uncommon Diseases*, 2021, 28 (4): 36-37, 98.
- [7] LUVETA J, PARKS R M, HEERY D M, et al. Invasive lobular breast cancer as a distinct disease: implications for therapeutic strategy[J]. *Oncol Ther*, 2020, 8(1): 1-11.
- [8] TIAN W, ZHOU Y, WU M, et al. Ovarian metastasis from breast cancer: a comprehensive review [J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(7): 819-827.
- [9] DI MICCO R, SANTURRO L, GASPARRI M L, et al. Rare sites of breast cancer metastasis: a review[J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 5): S518-S552.
- [10] REN Z, YANG J, LIANG J, et al. Monitoring of postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio, D-dimer, and CA153 in diagnostic value for recurrent and metastatic breast cancer[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 927491.
- [11] ZHANG M, CHENG S, JIN Y, et al. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188503.
- [12] KHIZER K, PADDA J, KHEDR A, et al. Paired-box gene 8 (PAX8) and its association with epithelial carcinomas[J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e17208.
- [13] KHAZAEI NAJAFABADI M, MIRZAEIAN E, MEMAR MONTAZERIN S, et al. Role of GATA3 in tumor diagnosis: a review[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 226: 153611.
- [14] 曹冬焱. 非生殖系统来源转移性卵巢恶性肿瘤的识别与处理[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(15): 1-5.
- [15] CAO D Y. Identification and management of ovarian malignant tumor from non-genital tract [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(15): 1-5.
- [16] BLAIR V R, MCLEOD M, CARNEIRO F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(8): e386-e397.
- [17] HUI Y, WANG Y, NAM G, et al. Differentiating breast carcinoma with signet ring features from gastrointestinal signet ring carcinoma: assessment of immunohistochemical markers[J]. *Hum Pathol*, 2018, 77: 11-19.
- [18] BIELSKA A A, CHATILA W K, WALCH H, et al. Tumor mutational burden and mismatch repair deficiency discordance as a mechanism of immunotherapy resistance [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(2): 130-133.
- [19] SCHRIJVER W, SUIJKERBUIJK K P M, VAN GILS C H, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(6): 568-580.
- [20] THILL M, LÜFTNER D, KOLBERG-LIEDTKE C, et al. A-go recommendations for the diagnosis and treatment of patients with locally advanced and metastatic breast cancer: update 2022[J]. *Breast Care(Basel)*, 2022, 17(4): 421-429.