

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.037

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.037>

伴复杂病史及家族史的胃转移性乳腺小叶癌 1 例并文献复习

马秋洁, 吴建设, 曹戩

(中国中医科学院广安门医院南区病理科, 北京 102618)

[摘要] 胃的继发性肿瘤不常见, 对于胃的转移性乳腺癌的临床特点、诊断及治疗尚缺乏全面系统的研究。本例患者乳腺小叶癌术后8年, 双侧卵巢发现乳腺癌转移灶, 但转移癌激素受体表达和原发肿瘤差别较大; 卵巢肿瘤术后发现与乳腺原发肿瘤免疫表型比较一致的胃内转移灶。患者有复杂的肿瘤家族史, 基因检测未发现BRAC1, BRAC2及其他基因胚系致病变异。尚需积累大量资料, 为乳腺癌消化道转移的患者提供科学诊疗方案。

[关键词] 乳腺癌; 胃肿瘤; 转移癌; 免疫组织化学

Gastric metastatic breast lobular carcinoma with complicated medical and family history: A case report and literature review

MA Qiujie, WU Jianshe, CAO Jian

(Department of Pathology, Southern District of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102618, China)

Abstract Secondary tumors of the stomach are not common. There is no systematic and comprehensive research on the clinical characteristics, diagnosis and treatment of metastatic breast cancer. This patient underwent radical mastectomy for breast lobular carcinoma 8 years ago. Recently, bilateral ovarian metastasis was found; the metastasis of breast cancer was considered, but the immunophenotype was different from that of the primary breast tumor. After ovarian tumor surgery, metastatic carcinoma in the stomach was found to be in accordance with the immunophenotype of the primary breast tumor. The patient had a complex family history of tumor, and gene detection did not detect the pathogenic mutation of BRAC1, BRAC2 and other gene embryo lines. It is still necessary to analyze and summarize a large number of case datas to provide a scientific treatment for patients with digestive tract metastasis of breast cancer.

Keywords breast cancer; gastric neoplasm; metastatic carcinoma; immunohistochemistry

收稿日期 (Date of reception): 2018-02-12

通信作者 (Corresponding author): 马秋洁, Email: maqiuji777@126.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一^[1]。乳腺癌最常见的类型是浸润性导管癌, 浸润性小叶癌是乳腺癌的一种特殊亚型, 占有乳腺癌的5%~15%^[2]。理论上说所有恶性肿瘤都可以转移至身体的任何部位, 但累及胃的转移性肿瘤并不常见, 而乳腺癌是胃的继发性肿瘤中比较常见的一种。本例乳腺浸润性小叶癌是乳腺癌的一种的特殊类型, 术后8年先发现卵巢的转移灶, 又发现胃内转移灶, 而两处转移灶的免疫表型又有明显差异, 比较少见。对于转移至胃的乳腺癌的临床特点、诊断及治疗尚缺乏全面系统的研究^[3], 故将此病例分析讨论并复习相关文献。

1 临床资料

患者, 女, 49岁, 间断性胃部不适7个月, 自服药物缓解, 近来又出现不适, 来中国中医科学院广安门医院南区行胃镜检查。胃镜示胃体小灶状区域黏膜略粗糙, 无溃疡及隆起, 可疑胃早癌, 取活检。镜下见: 胃黏膜组织固有层大量成片及条索状排列的肿瘤细胞, 细胞大部分呈圆形、椭圆形, 部分有胞浆空泡, 呈印戒样(图1)。追问病史, 患者8年前左侧乳腺癌, 行根治术。术后病理示: 乳腺浸润性小叶癌, 腋窝淋巴结可见癌转移(24/33), 免疫组织化学: ER(+++, 90%), PR(+++, 80%), HER2(-), Ki-67(+, 10%)。FISH检测结果, HER2基因拷贝数介于4~6之间, 结果为不确定, HER2/CEP17 = 1.09。术后行25次放疗, 6周期化疗(具体不详)。又经过内分泌治疗, 定期复查。数月复查胸、腹部CT, 示盆腔恶性占位, 应鉴别左附件来源卵巢癌或转移瘤, 行全子宫切除术、双侧输卵管及卵巢切除

术、大网膜切除术、阑尾切除术、盆腔淋巴结根治切除术及腹主动脉旁淋巴结切除术。术后病理示双侧卵巢可见肿瘤浸润, 肿瘤细胞呈巢片状, 部分排列呈腺管状(图1), 细胞轻-中度异型, 可见脉管内癌栓, 免疫组织化学: ER(-), PR(-), GATA-3(+), CK7(+), CK20(-), HER2(2+), PAX-8(-), Ki-67(50%+); 免疫组织化学表达支持乳腺癌转移, 但与左乳原发肿瘤免疫组织化学不一致; 淋巴结未见转移癌, 双侧输卵管、子宫大网膜及阑尾未见恶性肿瘤。患者有肿瘤家族史, 母亲患胰头癌, 两位姑姑分别患乳腺癌和胰头癌, 表姐患卵巢癌, 故医生建议患者行基因检测, 患者检测了与妇科肿瘤相关的112个基因, 发现PIK3CA的错义突变, 未发现EGFR, ERBB2, 错配修复(mismatch repair, MMR)相关基因等阳性突变, 未发现BRAC1, BRAC2等其他基因胚系致病变异。术后患者进行化疗, 拟进行7个周期化疗。来我院行胃镜检查时已化疗完4个周期。胃黏膜活检免疫组织化学结果: ER(+++, 90%), PR(+++, 80%), HER2(++), GATA-3(+++), CK7(3+), E-cadherin(-), P120(胞浆阳性), CK20(-), PAX-8(-), Ki-67(10%+)(图2)。结合形态学、病史及免疫组织化学, 最终诊断为胃转移性乳腺小叶癌。患者又行CT检查, 未见阳性发现。患者经过北京大学人民医院、中国医学科学院肿瘤医院及陆军总医院会诊, 结果一致认为卵巢和胃的肿瘤都是乳腺癌转移而来。鉴于患者目前情况, 下一步治疗措施有两种建议, 胃肠外科医生建议手术治疗, 乳腺科建议进行完7个化疗周期后, 继续内分泌治疗。患者采纳了化疗加内分泌治疗的治疗方案, 同时结合中医药治疗。随访6个月, 患者目前无明显不适。

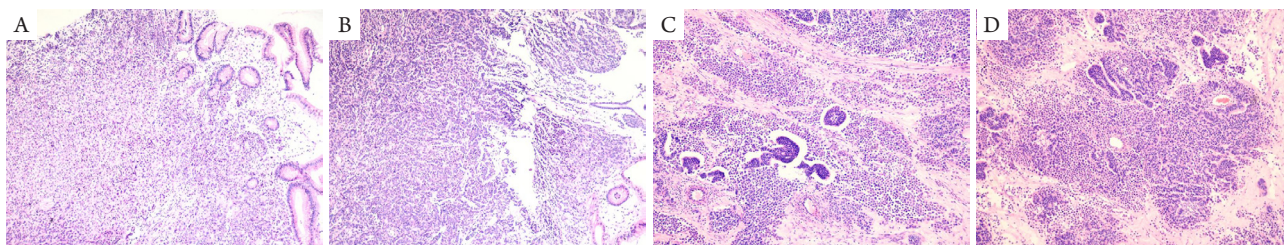


图1 胃内及卵巢转移性乳腺小叶癌(HE, ×100)

Figure 1 Metastatic breast lobular carcinoma in the stomach and ovary (HE, ×100)

(A) 胃黏膜间质内可见散在成片的肿瘤细胞; (B) 胃黏膜间质内的肿瘤细胞部分呈条索状排列; (C, D) 卵巢肿瘤细胞呈巢片状, 部分排列呈腺管状。

(A) Tumor cells scattered in the interstitial tissue of the gastric mucosa; (B) Some tumor cells were arranged in a stripe like arrangement in the gastric mucosa; (C, D) Tumor cells in the ovary were arranged in a nested-flaky pattern, partially arranged in a glandular tube.

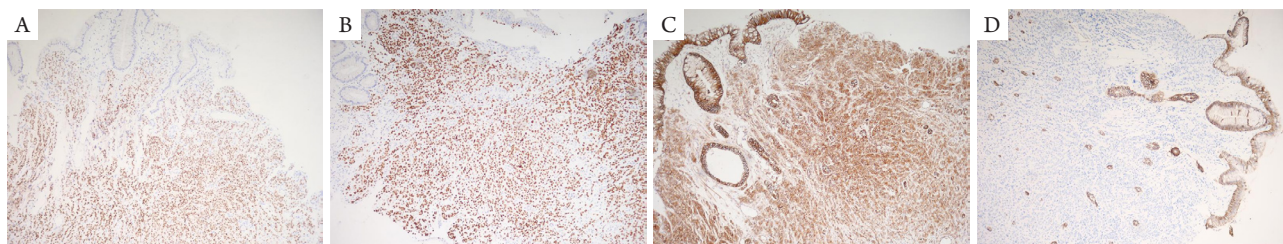


图2 胃内转移性乳腺小叶癌的免疫组织化学染色结果(IHC, $\times 100$)

Figure 2 Immunohistochemical staining of metastatic breast lobular carcinoma in the stomach (IHC, $\times 100$)

(A) 肿瘤细胞强阳性表达ER, 胃黏膜腺上皮阴性表达ER; (B) 肿瘤细胞强阳性表达GATA-3; (C) 肿瘤细胞胞浆表达P120; (D) 肿瘤细胞E-cadherin表达阴性。

(A) Tumor cells exhibited intense positive staining for the ER, whereas the glandular epithelial cells of the stomach in the background were negative for the ER; (B) Tumor cells exhibited intense positive staining for the GATA-3; (C) Cytoplasm of tumor cells showed positive staining for the P120; (D) Tumor cells were negative for the E-cadherin.

2 讨论

关于乳腺小叶癌和导管癌的预后是否有差异目前尚存在争议, 转移至胃的乳腺癌小叶癌比导管癌多见, 可能和小叶癌表达E-cadherin缺失有关^[4]。乳腺癌转移至消化道, 没有特异的症状及体征, Eo^[5]也报道过1例内镜图像似胃早癌, 后证实为胃内的乳腺小叶癌转移的病例, 由于胃部转移癌单发病灶比多发病灶更常见, 当病变局限且位于黏膜浅层时, 内镜下像消化道原发的早癌, 故容易造成误诊; 如果病变较深, 活检不容易取到病灶, 又有可能造成漏诊, 所以内镜检查前要仔细了解病人病史, 尽量避免漏诊或误诊^[5-6]。一般认为乳腺癌转移至消化道是通过以下3种途径: 淋巴道转移、血道转移及直接侵犯^[7], 本例无直接侵犯消化道的证据, 可能从淋巴道或血道转移而来。胃部肿瘤种植转移至卵巢的情况比较常见, 本例患者卵巢的肿瘤可能是从转移至胃部的乳腺癌种植转移而来, 而鉴于卵巢与胃部的肿瘤免疫表型又有明显差异, 故卵巢肿瘤也可能是乳腺肿瘤经血道转移而来。肿瘤转移灶免疫表型发生变化的机制尚不明确, 既往研究^[8-9]表明: 远处乳腺癌转移可能显示免疫表型的变化, 尤其是转移至脑、肝和消化道的转移灶, 可能给诊断带来一些困难, 如果转移癌免疫表型发生改变, 系统治疗方案也需要调整。

手术是一般肿瘤性病变的主要解决方案, 但像其他部位的转移性乳腺癌一样, 胃肠道受累应首选系统性治疗, 在出现梗阻或大出血等情况下才首选手术治疗; 系统治疗方案的选择应参考病人症状、年龄、一般状况、受体状态以及治疗

史^[10]。所以综合本例患者的一般状况, 系统性治疗是首选方案。Rakha等^[2]研究表明: 乳腺小叶癌和导管癌相比, 小叶癌患者更可能受益于内分泌治疗。本例患者在卵巢转移性乳腺癌术后化疗间期发现胃内转移灶, 虽然卵巢的转移性乳腺癌ER, PR均为阴性, 但胃内转移灶ER, PR均为阳性, 是内分泌治疗的适应证。且有研究^[11]表明系统性治疗策略, 包括激素治疗, 可能是乳腺癌胃转移的最佳选择。本例患者的基因检测结果发现了PIK3CA的错义突变。研究^[12]表明: 20%~40%的乳腺癌存在PIK3CA突变。目前上没有针对PIK3CA突变的靶向疗法, 而PIK3CA突变可能预测患者对以磷酸肌醇3-激酶通路为靶点的药物的敏感性增加^[13]。本例HER2的检测结果是阴性的, 患者不能从针对HER2的靶向治疗中获益。因转移到消化道的乳腺癌不常见, 需要积累大量病例资料, 分析总结出最合适的治疗方案。转移性乳腺癌的中位生存期是3年左右^[14], 但发生远处转移的乳腺癌患者疾病发展过程和结局也表现为异质性, 尽管发生了远处转移, 有些患者仍可以带瘤长期生存, 有些患者却很快出现治疗耐受及死亡^[10], 这可能与患者的一般状况和肿瘤的异质性相关。

患者有肿瘤家族史, 父系亲属中有胰头癌、乳腺及女性生殖系统肿瘤患者, 母系亲属有胰头癌患者。复杂的家族史提示该患者很可能存在胚系致病基因的突变。既往研究^[15]表明不但遗传相关性乳腺癌主要由BRAC1/2突变所致, 而且胰腺癌和卵巢癌也和BRAC1/2突变密切相关。但患者未发现BRAC1, BRAC2及其他基因胚系致病变异, 或许患者存在目前尚未知的肿瘤相关的胚系基因的变异。

本例内镜图像也提示为胃早癌, 镜下见胃黏膜间质内大部分呈片状分布, 小部分呈条索状排列的肿瘤细胞, 细胞为圆形、椭圆形, 有异型性, 部分呈印戒样, 第一印象为低分化癌, 在不清楚患者病史的情况下, 在胃内出现这种形态, 首先考虑为印戒细胞癌。后鉴于患者有消化道和乳腺及女性生殖系统肿瘤的家庭史, 又有乳腺癌, 以及乳腺癌转移至卵巢的病史, 且卵巢转移性肿瘤和乳腺原发肿瘤的免疫表型有差异, 所以胃内肿瘤需要与消化道原发肿瘤、乳腺癌及女性生殖系统肿瘤鉴别。本例免疫组织化学ER, PR阳性, GATA-3阳性, E-cadherin阴性, P120细胞浆阳性, PAX-8阴性, 乳腺小叶癌的经典形态也是条索状片状排列的或散在的肿瘤细胞分布于纤维结缔组织中, 有的胞质内有空泡, 故免疫标志和形态学支持是乳腺小叶癌转移至胃。会诊专家认为尽管胃内转移灶与卵巢转移灶免疫表型不同, 但结合形态学, 免疫组织化学和病史, 还是支持卵巢和胃的肿瘤都是由乳腺小叶癌转移而来。虽然消化道的转移癌不常见, 但消化道转移癌在很多情况下无论是内镜表现还是组织形态都和原发肿瘤有很多相似之处, 所以诊断消化道肿瘤时不能忽视和转移癌的鉴别, 尤其是有肿瘤病史的病例。免疫组织化学是用来鉴别原发肿瘤与转移肿瘤的常用方法, 而转移癌的免疫表型又有可能发生变化, 所以鉴别诊断时要结合病史及临床资料, 仔细观察形态学特点, 结合免疫组织化学, 才能做出正确的诊断。

总之, 有乳腺小叶癌病史的患者, 如果出现胃肠不适, 应及早进行内镜检查。同一种肿瘤不同部位的转移灶可能免疫表型有明显差异, 给诊断及治疗带来挑战。尚需要积累更多的资料, 为乳腺癌消化道转移的患者找出更科学的治疗方案。

参考文献

- Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, et al. Risk factors and preventions of breast cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(11): 1387-1397.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: response to hormonal therapy and outcomes[J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(1): 73-83.
- Rodrigues MV, Terciotti-Junior V, Lopes LR, et al. Breast cancer metastasis in the stomach: when the gastrectomy is indicated?[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2016, 29(2): 86-89.
- Fernandes GS, Corrêa TS, Carvalho EP, et al. Gastric and endobronchial metastases in a case of lobular breast cancer[J]. *Case Rep Oncol*, 2013, 6(3): 555-560.
- Eo WK. Breast cancer metastasis to the stomach resembling early gastric cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2008, 40(4): 207-210.
- Weigt J, Malfertheiner P. Metastatic disease in the stomach. *Gastrointest Tumors*. 2015, 2(2): 61-64.
- El-Hage A, Ruel C, Afif W, et al. Metastatic pattern of invasive lobular carcinoma of the breast-emphasis on gastric metastases[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(3): 359.
- 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.
- Szekely B, Nagy ZI, Farago Z, et al. Comparison of immunophenotypes of primary breast carcinomas and multiple corresponding distant metastases: an autopsy study of 25 patients[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2017, 34(1): 103-113.
- Montagna E, Pirola S, Maisonneuve P, et al. Lobular metastatic breast cancer patients with gastrointestinal involvement: features and outcomes[J]. *Clin Breast Cancer*. 2018, 18(3): e401-e405.
- Xu L, Liang S, Yan N, et al. Metastatic gastric cancer from breast carcinoma: A report of 78 cases[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4069-4077.
- Sobhani N, Roviello G, Corona SP, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: a meta-analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(6): 4287-4292.
- Zardavas D, Phillips WA, Loi S. PIK3CA mutations in breast cancer: reconciling findings from preclinical and clinical data[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(1): 201.
- Perez EA. Impact, mechanisms, and novel chemotherapy strategies for overcoming resistance to anthracyclines and taxanes in metastatic breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 114(2): 195-201.
- Lucas AL, Frado LE, Hwang C, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations are frequently demonstrated in both high-risk pancreatic cancer screening and pancreatic cancer cohorts[J]. *Cancer*, 2014, 120(13): 1960-1967.

本文引用: 马秋洁, 吴建设, 曹骥. 伴复杂病史及家族史的胃转移性乳腺小叶癌1例并文献复习[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(6): 1369-1372. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.037

Cite this article as: MA Qiujie, WU Jianshe, CAO Jian. Gastric metastatic breast lobular carcinoma with complicated medical and family history: A case report and literature review[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(6): 1369-1372. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.06.037