

- [8] Yang X, Min X, He W. Sequential development of multifocal recurrent nonHodgkin's lymphoma of mucosaassociated lymphoid tissue and diffuse large Bcell lymphoma in a single patient: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (21): E10845.
- [9] Tomuleasa C, Iluta S, Pasca S, et al. Complete metabolic remission in an 84year old patient with relapsed/refractory diffuse large Bcell lymphoma following combination immunotherapy with lenalidomide plus rituximab [J]. Int J Hematol, 2020, 112 (4): 597-598.

晚期乳腺癌伴胃转移 1 例报告

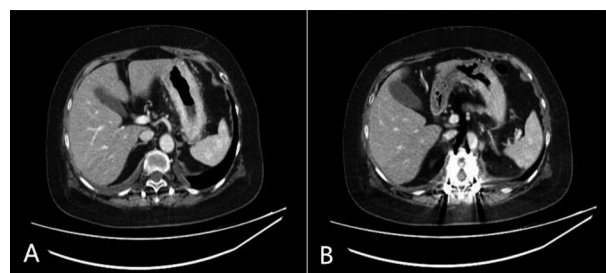
福建中医药大学附属第三人民医院肿瘤科 (福州 350108) 林芳峰 王文武¹ 陈碧茵

2020 年全球癌症发病情况研究进展数据显示, 乳腺癌已经超越肺癌, 成为全球发病率最高的癌症, 估计每年有 230 万新发病例, 约占所有新发癌症病例的 11.7%^[1]。乳腺癌常见的远处转移部位为脑、肺、肝、骨、淋巴结, 转移率约 4%~43%, 而发生胃肠道转移尤为罕见, 发生率约为 0.3%^[2]。乳腺癌胃转移主要表现为肿瘤胃黏膜下浸润性生长, 与原发胃癌常常难以鉴别, 而二者的鉴别对于治疗方案的制订显得至关重要。我院收治的 1 例晚期乳腺癌术后发生胃转移的患者, 现报告如下。

1 病历资料

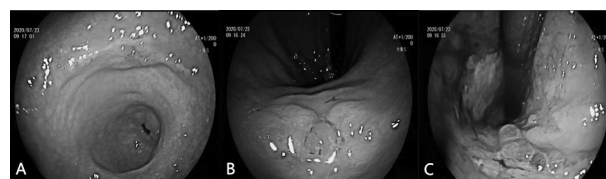
患者女, 70 岁, 既往体健, 2017 年 6 月因“腰痛”行腰椎磁共振成像 (MRI): 第 2 腰椎 (L₂) 椎体骨质破坏伴软组织肿块, 考虑转移瘤。骨放射性核素电子计算机断层扫描检查 (ECT) 示: L₂ 椎体异常放射性浓聚, 考虑恶性病变可能。行 L₂ 椎体病灶活检, 病理示: 转移性低分化癌, 倾向乳腺、肺和女性生殖系统来源。进一步行乳腺彩超: 左乳外上象限低回声结节 (大小约 1.0 cm×1.0 cm) 伴周围导管扩张, 左乳外上象限低回声不均区, 腋窝未见肿大淋巴结。2017 年 7 月 4 日行左乳结节活检示: 浸润性小叶癌。免疫组化: 雌激素受体 (ER) (2%, 弱), 孕激素受体 (PR) (-), HER-2 (2+), Ki-67 (5%), 程序性死亡受体 1 (PD-1) (-), 程序性死亡受体-配体 1 (PDL-1) (-), PMS2 (+), MLH1 (+), MLH2 (+), MSH6 (+); HER-2 的荧光原位杂交技术 (FISH) 检测: 阴性。2017 年 8 月至 2017 年 11 月行 6 周期“多西他赛”化疗, 肿物未见明显缩小。因患者强烈要求手术, 2017 年 12 月行左侧乳房切除术+左侧腋窝淋巴结清扫术, 术后病理示: 浸润性小叶癌 (最大直径约 5.5 cm), 侵及周围乳腺组织, 乳头、皮肤及基底切缘未见癌组织累及。腋窝淋巴结 (0/16) 未见转移癌。术后口服“依西美坦”内分泌治疗。2018 年 11 月复查 CT 提示椎体转移病灶进展, 2018 年 12 月 14 日行 1 周期

“紫杉醇 (白蛋白结合型) + 卡铂”化疗, 并针对腰椎转移灶行一程放疗 (总剂量 350Gy/10f), 随后定期复查病情稳定。NGS 检测: BRCA1/2 未见突变。2019 年 6—10 月行“卡培他滨”治疗, 期间复查提示病情稳定。2020 年 7 月复查脊柱 MR 增强示: T₂、T₈、T₁₀、L₂ 椎体异常强化信号, 考虑转移。腹部 CT 平扫+增强示: 胃体上部局限性异常强化, 考虑转移 (图 1)。2020 年 7 月, 胃镜检查提示: 胃溃疡 (愈合期, 恶性待排?), 胃体隆起病变 (恶性待排?) (图 2)。活检病理: (胃体) 见转移癌, 符合乳腺小叶癌胃转移。(胃窦) 转移癌, 符合乳腺小叶癌胃转移。免疫组化: CK-p (+), GATA3 (+), Ki-67 (10%), ER (5%), PR (0), HER-2 (2+), CDX-2 (2+)。HER-2 的 FISH 检测呈阴性。2020 年 8 月行“腹腔镜检查+全胃切除伴食管空肠吻合术+空肠吻合术 (Roux-en-Y 吻合)”, 术后病理: (全胃) 低分化癌, 符合转移性乳腺小叶癌, 侵犯胃周网膜组织及浆膜层, 伴神经侵犯及脉管内癌栓, 上切端未见癌累及 (图 3)。术后恢复可, 未行抗肿瘤治疗。2020 年 12 月复查提示: 腹腔大量积液, 遂予行两周期“顺铂”腹腔灌注, 2021 年 1 月至 2021 年 3 月行 3 周期“艾立布林”化疗, 其中第 3 周期化疗后出现粒细胞缺乏, 故予暂停抗肿瘤治疗。2021 年 08 月复查诊断恶性胸腔积液、恶性腹腔积液, 考虑病情进展, 改行 3 周期“阿特珠单抗+贝伐珠单抗”免疫联合靶向抗血管生成治疗, 两周期疗效评价病情稳定。



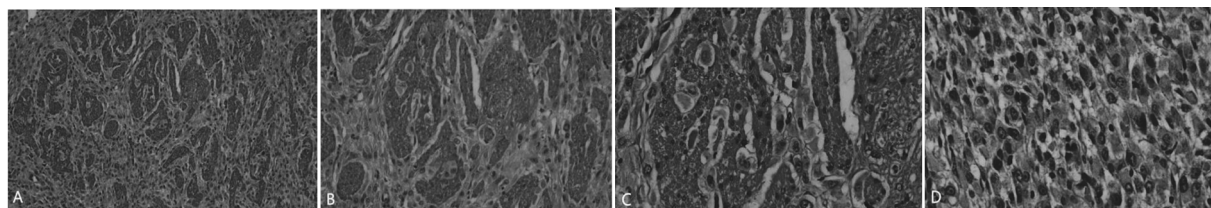
注: A 显示胃体上部, B 显示胃体上部和下部。胃体上部局限性异常强化, 考虑转移。

图 1 腹部 CT 平扫+增强扫描图



注: A, (胃窦) 小弯侧见一线性溃疡, 周围黏膜充血水肿; B, 胃体小弯胃壁增厚, 见结节样隆起, 表面稍凹陷, 黏膜充血糜烂; C, (胃体) 胃壁增厚, 皱襞粗大, 蠕动功能减退, 可见胃内容物潴留。

图 2 胃镜检查图



注：A，肿瘤细胞成浸润性生长，破坏肠壁固有肌层（HE ×100）；B，细胞黏附性差，成流水样排列（HE ×200）；C，肿瘤细胞呈圆形、卵圆形，呈束状或单个散在分布（HE ×400）；D，肿瘤细胞胞浆丰富，呈嗜酸性，细胞核呈圆形、卵圆形，部分可见明显核仁（HE ×400）。

图3 胃癌根治术后病理镜检图

2 讨论

乳腺癌是我国发病率最高的恶性肿瘤，大约 10%~20% 的患者确诊乳腺癌时存在转移，虽然经过规范抗肿瘤治疗后仍有约 40% 患者发生远处转移风险，但转移到胃的情况极其罕见。临床报道发现乳腺癌发生胃转移大约 0.3%，但在尸检病例报告中达到 8%~18%。乳腺浸润性小叶癌是乳腺癌的一种特殊亚型，相比浸润性导管癌，浸润性小叶癌发生胃肠道转移更为常见，约占乳腺癌胃转移 70%~75%^[3-4]。胃转移性乳腺小叶癌的临床表现、影像学和内镜检查结果无特异性，与原发胃癌相似，导致鉴别诊断困难^[5]，需要通过免疫组织化学染色进行有效鉴别。研究表明^[3]，转录因子 GATA-3 在正常人乳腺腔细胞中表达，GATA-3 表达用于诊断乳腺原发性肿瘤的敏感度和特异度分别为 100%、98%，阳性预测值 96.8%，阴性预测值 100%。乳腺囊肿液中主要成分 GCDFP-15 是乳腺癌中最具再现性的，它由泌乳素刺激产生。GCDFP-15 作为转移性乳腺癌的诊断标记物，其敏感度在 55%~76%，特异性高达 95%~100%^[6]。Mammaglobin 作为乳腺来源的相对特异性抗体，该抗体在乳腺癌中的表达敏感性和特异性分别为 7%~84%、85%~100%^[7]。在转移性乳腺癌中，肿瘤细胞表达 CK7，不表达 CK20，在消化道肿瘤中则相反；联合两者检测有助于鉴别。本例患者胃体肿瘤的免疫组织化学染色提示 ER（5%）、GATA3（+），考虑乳腺癌来源。因此临床上对于患有乳腺癌病史，胃镜活检提示恶变时，且不符合原发性胃癌征象时，可联合应用免疫组织化学检测方法判断恶性肿瘤细胞来源，以排除乳腺癌转移来源，但是不推荐单独使用一种标记物判断肿瘤发生来源。

乳腺癌发生胃转移后，平均生存期为 28 个月^[8]。乳腺癌发生胃转移的患者无手术指征，建议根据分子分型、既往治疗方案，选择相应的治疗方案。如若存在消化道梗阻或出血等可行姑息性外科手术切除。本例系晚期乳腺癌伴全身多发转移，根据术后分子分型提示 HER-2 的 FISH 阴性、ER（5%）、PR（0），缺乏有效的抗 HER-2 靶向治疗，经多周期化疗和内分泌治疗后疗效不佳，并且存在不可耐受的不良反应，预示恶性程度更高，侵袭性强，生存期短，预后不良等，后线治疗可参照三阴性乳腺癌治疗手段。PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物具有很好的协同增效作用，相关的临床研究也已初显成效，有望成为大部分晚期三阴性乳腺癌治疗的有效治疗方案之一。两药联合的结果表明，无论 PD-L1 表达状态如何，晚期三阴性乳腺癌患者均可获益，

PD-L1 表达水平越高，从联合免疫治疗方案中获益的程度可能越高^[9]。本例后线治疗中采取 PD-L1 单抗联合抗血管生成靶向治疗，3 周期治疗后病情稳定，亦是 HER-2 阴性、激素受体低表达晚期乳腺癌治疗新希望，其疗效如何有待更多的临床研究证实。

综上所述，有乳腺小叶癌病史的患者，应该提高警惕乳腺癌继发胃转移的情况，在影像提示异常，或者患者出现相应症状时要积极完善消化内镜检查。若活检病理发现异型细胞时，应联合免疫组化检测方法，注意甄别是否为乳腺肿瘤细胞来源。

参考文献

- [1] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2021, 13 (3): 63-69.
- [2] 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.
- [3] Pectasides D, Psyrri A, Pliarchopoulou K, et al. Gastric metastases originating from breast cancer: report of 8 cases and review of the literature [J]. Anticancer Res, 2009, 29 (11): 4759-4763.
- [4] 李嘉敏, 詹永通, 张清. 乳腺癌胃转移一例 [J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2020, 14 (5): 317-319.
- [5] 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.
- [6] Bravo Neto G P, dos Santos E G, et al. Lymph node metastasis in early gastric cancer [J]. Rev Col Bras Cir, 2014, 41 (1): 11-17.
- [7] Gown A M, Fulton R S, Kandalaft P L. Markers of metastatic carcinoma of breast origin [J]. Histopathology, 2016, 68: 86-95.
- [8] McLemore E C, Pockaj B A, Reynolds C, et al. Breast cancer: presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis [J]. Ann Surg Oncol, 2005, 12 (11): 886-894.
- [9] 黄世芬, 令晓玲. PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期三阴性乳腺癌的研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48 (1): 75-81.