

· 病例报告 ·

乳腺导管原位癌术后全身多脏器转移一例

崔军威 杨满 李朋 韦伟

乳腺导管原位癌 (ductal carcinoma *in situ*, DCIS) 属于非浸润性乳腺癌, 病理形态学表现为乳腺导管上皮细胞癌变且局限于导管的基膜内, 未侵犯间质, 临床发病率约占乳腺癌的 10% 左右^[1]。DCIS 预后好, 腋窝淋巴结转移率低, 治疗方式以手术切除为主, 部分患者术后辅助放射治疗及内分泌治疗, 但是 DCIS 是否需要化疗目前是存在争议的。北京大学深圳医院乳腺外科收治一位 DCIS 术后短期内复发并全身多脏器癌转移的患者, 具体报道如下。

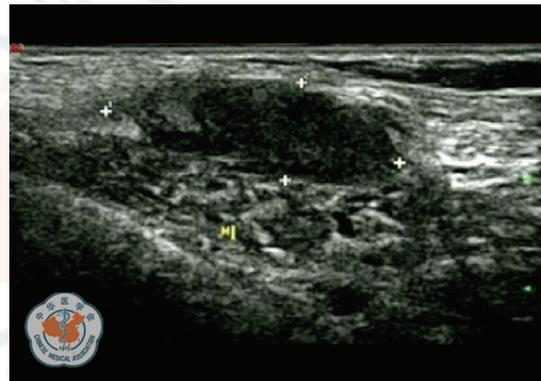
一、病例资料

患者, 女性, 46 岁, 2013 年 3 月因左侧乳腺肿物在北京大学深圳医院乳腺外科行肿物切除活组织检查, 病理结果提示左侧乳腺高级别 DCIS (癌灶大小约 3 cm×2 cm×2 cm), 遂行左侧乳腺全切+左侧腋窝前哨淋巴结活组织检查, 术中前哨淋巴结快速病理结果未见癌转移 (0/5)。术后患者常规病理及免疫组织化学结果: 左侧乳腺 DCIS (粉刺型, 高级别), ER(++)、PR(+)、HER-2(+++)、Ki67(约 10%~20%)。

术后给予患者他莫昔芬口服治疗, 未行化疗及放射治疗, 每半年入院复查, 期间患者未出现异常。2015 年 2 月, 患者突然出现腰部疼痛, 行腰部 CT 检查提示腰椎多发椎体及附件骨质破坏, 考虑骨转移可能性大。入院后完善全身检查, 乳腺及腋窝淋巴结彩色超声 (2015 年 3 月 11 日) 检查提示: 左侧乳腺切除术后, 左腋前线结节样低回声团, 较前次 (2014 年 10 月 8 日) 检查增大, 考虑为转移灶 (图 1); 右侧锁骨上下区及左侧锁骨下多个淋巴结声像, 考虑转移性可能。腹部彩色超声显示肝弥漫性实质性占位病变, 考虑转移性肝癌可能性大。肿瘤标志物指标均明显升高。遂行左侧腋下肿物穿刺活组织检查及 PET/CT 检查。病理结果: 穿刺组织考虑乳腺癌转移, 倾向于浸润性导管癌 (图 2), 其中免疫组织化学检测 ER(+), PR(+), HER-2(+++), Ki67(约 40%)。PET/CT 检查结果显示全身多处骨骼、肝脏、左侧胸大小肌下、左侧内乳区、右侧锁骨上窝、右侧胸大肌下、右侧腋窝淋巴结、左侧肾上腺都可见可疑转移灶。诊断: 左侧乳腺癌术后复发伴多脏器转移。

请病理科医师回顾分析原手术石蜡病理切片, 乳腺 DCIS 诊断明确。经影像科、病理科及肿瘤内科多学科会诊

(multidisciplinary treatment, MDT) 后, 给予多西他赛 75 mg/m² + 卡铂 [6×(肌酐清除率+25)] mg + 曲妥珠单抗克隆抗体 6 mg/kg (首次 8 mg/kg, 其后 6 mg/kg) 方案, 每 3 周 1 次方案治疗, 并检测患者肿瘤标志物及转移灶变化。经过 6 个周期的化疗后, 复查乳腺彩色超声 (2015 年 7 月 23 日) 患者转移灶较前明显缩小 (图 3), 肿瘤标志物指标均恢复正常 (表 1), 生命体征平稳。



注: 患者左乳切除术后, 左侧腋窝近腋前线处可见结节样低回声

图 1 乳腺癌患者左侧胸壁彩色超声图

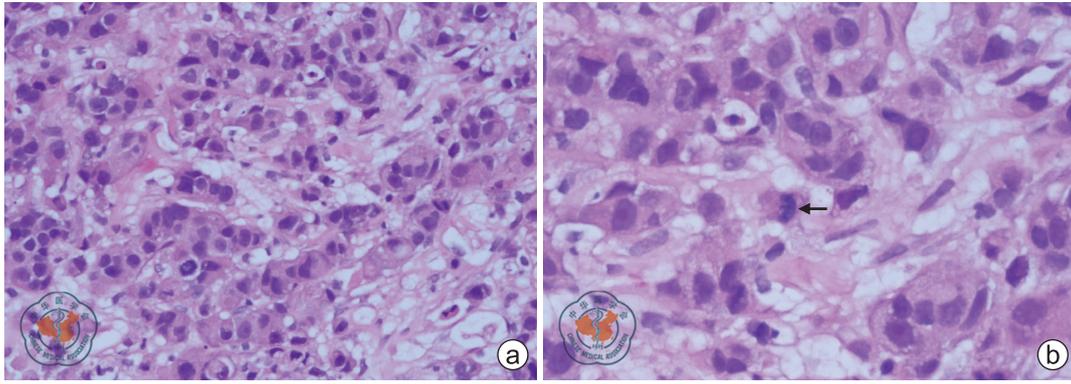
表 1 乳腺癌患者术后肿瘤标志物复查结果

时间	CA12-5 (U/ml)	CA15-3 (U/ml)	CA199 (U/ml)	CEA (ng/ml)
2014-10-08 (复发前一次复查)	6.80	4.70	13.73	1.57
2015-03-11 (复发)	405.90	63.10	215.96	108.88
2015-05-05 (二次化疗后)	35.10	38.40	78.10	78.82
2015-07-23 (六次化疗后)	19.40	12.80	21.82	3.46

注: CA 为糖类抗原; CA12-5 参考范围绝经前为 0~65 U/ml, 绝经后为 0~35 U/ml; CA15-3 参考范围为 0~31 U/ml; CA199 参考范围为 0~37 U/ml; CEA 为癌胚抗原, 参考范围为非吸烟者为 0~5.0 ng/ml, 吸烟者为 0~10.0 ng/ml

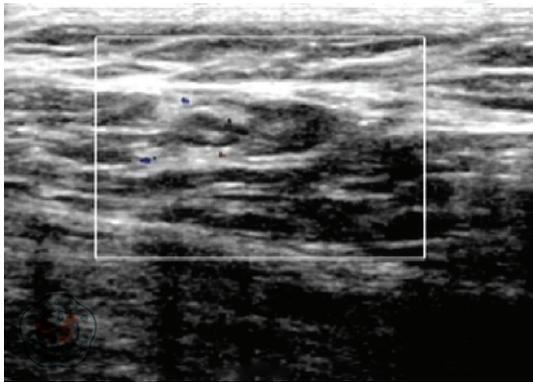
二、讨论

目前临床针对乳腺 DCIS 治疗存在分歧, 治疗措施包括局部病灶广泛切除联合或不联合全乳放射治疗、保留乳房手术联合或不联合全乳放射治疗、全乳房切除术等, 部分学者认为若患者 ER、PR 阳性, 也可术后进行内分泌治疗^[2]。对乳腺 DCIS 是否行保留乳房手术和乳房全切除术, 以往的观点是如果肿瘤多中心病灶、散在钙化灶及保留乳房手术失败的情况下, 选择乳房全切除术^[3]。



注:a 图所示大量上皮来源的恶性细胞,呈条索状分布(HE ×200);b 图中箭头所示细胞异常核分裂相(HE ×400)

图 2 乳腺癌患者胸壁复发后穿刺肿瘤组织染色结果



注:患者左乳切除术及化疗后,左侧胸壁软组织回声呈术后改变,未见明显肿块

图 3 乳腺癌患者左侧胸壁彩色超声图

针对本例患者,即使肿瘤确诊为单发病灶的 DCIS,且肿瘤直径小于 4 cm,但由于患者术前诊断属于高级别 DCIS,笔者也预防性进行全乳房切除。对于乳腺 DCIS 患者,目前的临床共识是不必进行腋窝淋巴结预防性清扫,因为既往文献报道乳腺原位癌腋窝淋巴结转移率低,腋窝淋巴结清扫未明显改善患者预后^[4]。此病例术前影像学检查未发现同侧腋窝淋巴结有转移,而在手术过程中,笔者进行了腋窝前哨淋巴结的活组织检查,快速冰冻病理及术后常规病理均未见腋窝前哨淋巴结被肿瘤细胞侵犯,因此,未进行腋窝淋巴结常规清扫。但是患者术后短期内出现了腋窝及锁骨淋巴结的广泛转移,原因值得深入探究,不能排除腋窝淋巴结存在早期肿瘤微转移可能。Ko 等^[5]研究发现 DCIS 中淋巴结转移的概率约 7.5%,那么利用前哨淋巴结活组织检查来评估高级别(粉刺型)DCIS 腋窝淋巴结转移情况是否可靠,有待斟酌。

肿瘤标志物检测及彩色超声检查是肿瘤患者术后监测复发的重要手段。对于乳腺癌术后的患者,糖类抗原(carbohydrate antigen, CA) 15-3、CEA 结合乳腺彩色超声是监测患者术后复发常用的方法。CA15-3 在原发性乳腺癌中升高不明显,但其在转移性乳腺癌中的敏感性和特异度均高于

CEA,因而成为诊断转移性乳腺癌的首选指标。CEA 在早期和局部乳腺癌中常正常,一旦升高,往往意味着转移。本例患者术后 18 个月复查发现胸壁肿物而 CA15-3 和 CEA 正常。术后 24 个月复查发现胸壁肿物增大,各项肿瘤标志物指标均升高,穿刺活组织检查病理报告证实肿瘤复发。因此,在本病例中,CA15-3 及 CEA 未能早期预测肿瘤复发,提醒临床医师不能过于依赖肿瘤标志物指标,应结合患者其他检查如肿物超声造影、基因检测等,以及患者整体情况如年龄、家族史等,来综合评估患者疾病复发的可能,并对术后再次出现肿物需提高足够警惕,及时行肿物穿刺病理检查,以防延误病情。

通过复习相关文献发现 DCIS 出现短期全身转移的概率较低,但是针对高级别 DCIS、肿瘤直径大于 2.5 cm、粉刺型,需要警惕乳腺 DCIS 伴微浸润(DCIS with microinvasion, DCIS-MI)^[6],这可能是导致患者复发和转移的根源之一。DCIS-MI 是介于 DCIS 和浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma, IDC)之间的乳腺癌,比例约占乳腺癌新发患者中的 5%~10%^[7]。在做病理切片时应充分、连续地取材,避免遗漏对 DCIS-MI 的诊断。该患者是否存在 DCIS-MI,病理科医师重新对其既往肿瘤组织标本进行切片及染色,结果仍没有发现肿瘤组织中存在微浸润。这就表明,部分高级别 DCIS,即使肿瘤组织不存在微浸润,也有一定的复发风险。随着近年来研究的深入,一些与 DCIS 生物学特性相关的基因 ASPN、缝隙连接蛋白相关基因 2(gap junction protein beta 2, GJB2)、miRNA-210 及 miRNA-221 等表达升高被发现与 DCIS 发生浸润有关^[8-9],表明不能忽视基因诊断在 DCIS 治疗过程中具有重要价值,特别是高级别 DCIS。

本例患者术后短期内出现多脏器“爆发式转移”,可能与术后未进行放射治疗有关。对于高级别 DCIS(粉刺型)患者来说,条件许可情况下,术后还应考虑放射治疗。有学者研究认为,乳腺原位癌无论低危组还是高危组患者,术后出现同侧乳房复发的概率都会随着时间延长而增加,而术后进行放射治疗可以明显降低复发率^[10-11]。

随着临床检测技术的提升,早期乳腺癌特别是 DCIS 患

者会增多,不同级别的 DCIS 可能具有不同的生物学差异,需要进一步地研究及个体化地治疗。高级别、粉刺型 DCIS 具有较强的侵袭性,发生导管外浸润和远处转移的概率高,并且,研究发现在高级别 DCIS 患者中,HER-2 基因过表达型乳腺癌、三阴性乳腺癌比例高,与 IDC 的分子分型具有相似性,而低级别 DCIS 患者中两种分子分型比例较低,提示高级别 DCIS 发展为浸润性癌的风险较高^[12]。此外,通过更多的分子检测手段,可以提前预示 DCIS 进展的风险。存活蛋白 survivin 是控制细胞凋亡程序的重要蛋白,具有抑制细胞凋亡的作用,在肿瘤细胞中能够特异性表达,在 DCIS 组织中,随着导管内癌级别的升高其表达率渐增高,正常乳腺组织中几乎不表达,提示 survivin 在 DCIS 中过度表达通过抑制细胞凋亡,促进细胞异常增殖,导致 IDC 的发生,survivin 的表达对于预测 DCIS 的转归可能具有重要参考价值^[13]。

通过本病例总结可以看出,临床工作中需谨慎地对待高级别(粉刺型)DCIS,谨慎地进行腋窝前哨淋巴结活组织检查和术后病理连续切片以排除肿瘤微浸润。即使进行了全乳切除和腋窝淋巴结评估,仍需要术后个体化的辅助治疗(包括化疗、放射治疗、内分泌治疗等)和密切随访,必要时通过相关基因检测,更加有效地评估患者复发和转移风险,从而做到早期临床干预,延长患者生存期,提高患者生活质量。

【关键词】 乳腺肿瘤; 复发; 肿瘤转移

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 B

参 考 文 献

- [1] 邵志敏,沈镇宙,徐兵河. 乳腺肿瘤学[M]. 上海:复旦大学出版社, 2013:332-343.
- [2] Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011,12(1):21-29.
- [3] 朱思吉,沈坤炜. 乳腺导管内癌的外科治疗进展[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(48):3865-3867.
- [4] Zavagno G, Carcoforo P, Marconato R, et al. Role of axillary sentinel lymph node biopsy in patients pure ductal carcinoma in situ of the breast[J]. *BMC Cancer*, 2005, 5:28.
- [5] Ko BS, Lim WS, Kim HJ, et al. Risk factor for axillary lymph node metastases in microinvasive breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1):212-216.
- [6] Silver SA, Tavassoli FA. Mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. [J]. *Cancer*, 1998, 82(12):2382-3290.
- [7] Smigal C, Jemal A, Ward E, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006[J]. *CA Cancer J Clin*, 2006, 56(3):168-183.
- [8] Castellana B, Escuin D, Peiró G, et al. ASPN and GJB2 are implicated in the mechanisms of invasion of ductal breast carcinomas [J]. *J Cancer*, 2012, 3:175-183.
- [9] Volinia S, Galasso M, Sana ME, et al. Breast cancer signatures for invasiveness and prognosis defined by deep sequencing of microRNA [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(8):3024-3029.
- [10] Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32):5319-5324.
- [11] 赵成茂,张宝亮,赵成鹏,等. 放射治疗对乳腺导管原位癌保乳术后复发率的影响—一项基于随机对照试验的 Meta 分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(11):772-776.
- [12] 江金华,严汀华,马宗明,等. 乳腺导管内癌分子分型及其与组织学分级、Ki-67 指数的相关性研究[J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(9):1273-1275.
- [13] 刘现军,金东岭,席丰,等. 乳腺导管内癌中 Ezrin 和 Survivin 表达及临床病理意义[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(1):69-71.

(收稿日期:2015-10-20)

(本文编辑:宗贝歌)

崔军威,杨满,李朋,等. 乳腺导管内原位癌术后全身多脏器转移一例[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2016, 10(4):249-251.