

## · 综述 ·

## 隐匿性乳腺癌诊治的争议和展望

郭美琴 宋伟

【摘要】 隐匿性乳腺癌是一种少见的特殊类型乳腺癌,其准确的定义、诊断与治疗目前均存在争议。笔者对相关文献进行综述,探寻其诊断随着医学科技进步所发生的变化,提出思考和展望,希望成立一个国际隐匿性乳腺癌患者登记网,以便于纵向研究和制定全球治疗标准。

【关键词】 乳腺肿瘤; 肿瘤,未知原发灶; 诊断

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

隐匿性乳腺癌(occult breast cancer, OBC),自首次描述至今,由于其多数文献报道仅限于个案报道和小样本量回顾性研究,因而在诊断和治疗上缺乏统一意见,被称之为“谜”(enigma)<sup>[1]</sup>。笔者对相关文献进行综述,对目前 OBC 诊断和治疗中存在的争议进行思考与展望。

### 一、OBC 的定义

OBC 具有鲜明的时代和技术特征,从首次报道和命名至今,经历了一个多世纪,其概念也随着科学技术的进步不断被更新和完善。概括起来,笔者将其大致分为四个阶段:前影像阶段、常规影像阶段、先进影像阶段和真正隐匿阶段。

1907 年, Halsted<sup>[2]</sup>在 *Annals of Surgery* 发文,首次描述了一种现象,即“乳腺无法确定癌灶的腋窝腺癌(cancerous axillary glands with non-demonstrable cancer of the mamma)”。该文报道了 3 例腋窝淋巴结肿大而乳房无肿块的患者,发现淋巴结肿大后 1~2 年同侧乳房出现肿块的乳腺癌病例。1951 年,学者们开始使用“ocular”一词<sup>[3]</sup>。直到乳腺 X 线摄影(X-ray mammography, XRM)和超声(ultrasound, US)出现之前,这一阶段乳腺癌以临床查体发现乳腺内肿块为主,没有影像学检查得以验证,简称“前影像阶段”。

早在 20 世纪 50 年代, X 线摄影就被用于乳腺疾病的检查<sup>[4]</sup>。美国的 Egan<sup>[5]</sup>通过对 1 000 例患者进行病例报告研究,确立了 XRM 对乳腺疾病的诊断价值。1974 年,有学者报道使用乳腺干板照相探测“OBC”<sup>[6]</sup>。与此同时, US 经过 20 世纪 40 年代的 A 超、70 年代的 B 超,不断发展到目前的高频彩色多普勒 US。XRM 与 US 联合应用可以互补,大大提高了乳腺病变的检出率和诊断率,是目前乳腺疾病的常规检查方法。所以 Halsted 所描述的乳房不能确定癌灶而腋窝淋巴结发生癌转移的情况,也可能属于“不可触及性乳腺癌(non-palpable breast cancer)”。故这一阶段称为“常规影像阶段”。

随着更多先进的影像技术不断被开发和应用到临床,再加上对比剂的应用,如对比增强 MRI、PET/CT、<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup> 分子乳

腺成像(molecular breast imaging, MBI)等,使得那些既往被诊断为“OBC”的乳腺原发灶被发现和确诊, OBC 将越来越少<sup>[7]</sup>。这一阶段简称“先进影像阶段”。

那么,除了腋窝和/或锁骨上淋巴结转移性腺癌以及其他部位的转移癌<sup>[8-15]</sup>考虑乳腺来源之外,无论采用任何先进的医学影像和病理学检查,都不能在乳腺内发现癌灶,属于“真正隐匿阶段”。

总之, OBC 现有的诊断标准不一致,导致了其发病率、治疗方法和治疗结果的多样性,甚至矛盾。目前,学者们将 OBC 定义为“以腋窝淋巴结转移癌(或腋窝淋巴结之外的远处转移)为首表现,临床体检、US 及乳腺 X 线检查均未能发现乳腺原发病灶的一组乳腺癌”<sup>[16-17]</sup>,但应避免排除 MRI 等检查发现乳腺原发病灶的患者。但是,迄今为止, OBC 的生物学行为并不清楚,既然乳腺 MRI 的应用使 OBC 的诊断和治疗方法发生了很大的变化,而且现在已经得到乳腺影像协会和美国放射学院(American College of Radiology, ACR)的推荐<sup>[18]</sup>,乳腺 MRI 应该是确定无乳腺原发肿瘤的标准<sup>[19]</sup>。不能因为 MRI 设备先进、费用昂贵未能普及而使 OBC 的定义不够准确。因此,笔者认为 OBC 的定义应该更新,应该排除乳腺 MRI 阳性,甚至是现今所有影像技术(如 PET/CT、MBI 等)可以发现乳房病灶并得到病理确诊的病例,即:发生于全身任何部位的转移性乳腺来源的癌灶,经过现有的影像学检查不能发现和确定乳腺内存在病变。毫无疑问,统一规范 OBC 的定义有利于该病进一步的诊断、治疗及科学研究。

### 二、OBC 的诊断

#### 1. OBC 的诊断流程

OBC 因为“隐匿”,首表现在乳腺之外,所以诊断流程不同于非 OBC。至今 OBC 的真正发病率并不清楚和准确。2010 年, Pentheroudakis 等<sup>[20]</sup>综合回顾 1975—2006 年间 24 个研究机构报道的 689 例以腋窝淋巴结转移癌为首发症状、无法找到原发病灶的乳腺癌患者,得出 OBC 的发病率占有乳腺癌的 0.12%~0.67%。2013 年,文献报道 OBC 的发病率大约为 0.1%~0.8%<sup>[21-22]</sup>。国内迄今为止较大样本量的病例报道 OBC 的发病率为 0.89%<sup>[23]</sup>。

女性(男性罕见)腋窝转移癌最常见的是乳腺癌,此外

也可能是淋巴瘤和血液系统肿瘤,以及肺癌、卵巢癌、结肠癌、胃癌、甲状腺癌、头颈部鳞癌和恶性黑色素瘤等<sup>[16]</sup>。对可疑 OBC 的患者,需要进行 XRM 和 US 检查,以及腋窝肿大淋巴结穿刺活组织检查或切除活组织检查。一旦明确转移癌来源于乳腺,且 XRM 和 US 无法确定原发病变部位,则应进行双侧乳腺 MRI 检查。

MRI 检出乳腺癌的假阴性率仅 3.2%,且不受患者乳腺密度及乳房植入体的影响<sup>[24]</sup>。一篇乳腺 MRI 诊断准确性的 meta 分析显示,其合并后的敏感度和特异度分别为 96% 和 63%<sup>[25]</sup>。中国抗癌协会乳腺癌治疗指南和规范(2013 版)推荐,对于腋窝转移性淋巴结,而临床检查、XRM 及 US 都未能明确原发灶时,MRI 有助于发现乳房内隐匿的癌灶,确定位置和范围,以便进一步治疗;MRI 阴性可以帮助排除乳房内原发灶,避免不必要的全乳腺切除<sup>[26]</sup>。

对仅由 MRI 发现的病变,行第二眼(second-look)US 或称为靶向(targeted)US 有利于对其中大多数病变的检出,并能在 US 引导下定位及活组织检查<sup>[27-28]</sup>。对于第二眼 US 仍无法确定的 MRI 可疑病灶,在 MRI 引导下直接穿刺活组织检查或导丝定位后手术切除活组织检查,其定位成功率更高,检查结果更可靠,只是对相关设备要求和费用均较高<sup>[29]</sup>。大约三分之二的 OBC 可以被 MRI 发现,80% 被 MRI 发现的病变可以经 US 定位,乳腺 MRI 为三分之一的 OBC 患者提供了保留乳房可能性,但是,因为 MRI 特异度较低,所以 MRI 发现的病变应取得病理学诊断<sup>[30]</sup>。XRM 和 US 阴性的可疑 OBC,其 MRI 表现常常是小肿块样强化,也可以表现为无肿块强化。其中无肿块强化包括导管强化、段性强化和斑片状强化<sup>[31-32]</sup>。

虽有使用 PET/CT 帮助诊断 OBC 的报道,但是病例数较少。PET/CT 对于小灶性病变和分化相对较好的病变有其局限性。也有 PET/CT 阴性的 OBC 通过 MRI 发现。所以,美国乳腺影像协会和 ACR 于 2010 年推荐 XRM、US、MRI 和其他技术来筛查 OBC<sup>[18]</sup>。

## 2. OBC 的病理诊断和鉴别诊断

对于始发于腋窝区肿块的可疑 OBC,首先应除外原发性副乳腺癌。免疫组织化学联合应用 ER、PR、HER-2、大囊肿病液体蛋白(gross cystic disease fluid protein, GCDFP)-15、CK7、CK19、E-钙黏蛋白、CK5/6 和 CK20 等多种指标对于判定肿瘤的来源具有十分重要的意义。但 ER、PR 阴性并不能排除 OBC 的诊断。隐匿性浸润性小叶癌高表达 VEGF-C/D<sup>[33]</sup>。有文献报道,抗人乳腺癌单克隆抗体 M4G3 对乳腺癌检测具有较高的特异度,阳性率为 93.1%<sup>[34]</sup>。

对于 ER、PR、HER-2 均阴性的三阴性乳腺癌,还可以利用 RNA 表达微阵列分析进行组织来源检测,所用标本为 4% 多聚甲醛固定的组织块即可。该技术对未知来源癌灶(carcinoma unknown primary, CUP)的鉴别诊断有很大的帮助。与临床特征和免疫组织化学相呼应,不明来源肿瘤分子亚型可能是基础,它可以更加成功地提供肿瘤来源位置来指导患者治疗<sup>[35]</sup>。

由于仍有大约三分之一 OBC 患者全乳房切除后乳腺组

织内找不到原发灶<sup>[34]</sup>,所以需要全面细致的病理取材,全乳大切片检查技术则有利于寻找到原发灶<sup>[36]</sup>。

## 三、OBC 的治疗

OBC 发病率低,缺乏诊断和治疗的直接循证医学证据。OBC 属于美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期<sup>[37]</sup>的  $T_xN_{1-3}M_0$ ,应该同 II ~ III 期淋巴结阳性乳腺癌患者一样,依据肿瘤分型采取局部控制和全身系统治疗相结合的综合治疗模式。对于 OBC 患者,综合治疗的应用在改善患者预后方面起了重要的作用<sup>[38]</sup>。目前,OBC 系统全身治疗按照乳腺癌分子分型执行已得到公认,对于腋窝或/和锁骨上淋巴结肿大证实为乳腺来源的转移性腺癌进行腋窝淋巴结清扫术(axillary lymph node dissection, ALND)也无异议,存在争议的主要是患侧乳房的处理,分述如下。

### 1. 同侧乳房切除加 ALND

1909 年由 Cameron 提出并成为 OBC 的传统手术方式<sup>[39]</sup>。直至目前,该术式依然是 OBC 的主要处理方式之一。乳房切除术最大的优点是有可能在术后病理检查中发现乳腺内原发灶从而明确诊断。

### 2. 保留乳房手术加 ALND

OBC 患者保留乳房需要附加放射治疗。经过放射治疗者 5 年出现原发肿瘤的精算风险(actuarial risk)为 17%,而未经放射治疗者为 57%<sup>[40]</sup>。保留乳房加同侧放射治疗较不放放射治疗者 5 年无复发生存(recurrence-free survival, EFS)改善,但 OS 无差别。放射治疗剂量 50 Gy 与 60 Gy 差异无统计学意义<sup>[41]</sup>。在现代综合治疗条件下,利用现代影像学技术行保留乳房手术和多种手段综合治疗已经使 OBC 患者取得较好的局部控制和生存率,与乳房全切等效<sup>[42]</sup>。

### 3. 观察加 ALND

2010 年,SEER 数据库分析报告显示:与乳房切除或保留乳房加全乳放射治疗相比,只行 ALND 而没有行乳房治疗或选择观察的患者,生存率下降分别为 58.5% ( $P=0.02$ ) 和 47.5% ( $P=0.04$ )<sup>[21]</sup>。此外,同侧乳腺不提供任何干预的患者局部复发可能会超过 80%<sup>[43]</sup>。上海复旦肿瘤医院总结 1998—2010 年间的 95 例 OBC 患者资料发现,乳房切除加 ALND 或乳房放射治疗加 ALND 与单纯 ALND 相比,患者的无局部复发生存率和无局部复发/转移生存率明显改善<sup>[44]</sup>。

然而,近年关于 OBC 患侧乳房不同处理的结果引起了学者们关注。Sohn 等<sup>[45]</sup>回顾了整个韩国乳腺癌协会收集到的 1990—2009 年间 142 例 OBC 患者的资料,分析预后相关因素和 OS 情况。所有患者均为腋窝淋巴结阳性( $N_{1-3}$ )、原发肿瘤病理学和影像学均为阴性( $T_0/T_x$ )。研究结果显示,以 OS 为主要研究终点,单纯行 ALND(80.8%)、保留乳房手术加 ALND(98.0%)、全乳切除加 ALND(92.5%)3 组患者的 OS 差异无统计学意义( $P=0.061$ )。在单因素分析中,淋巴结状态是一个显著的预后因素( $P=0.004$ )。 $T_0/T_xN_1$  患者比  $T_1N_1$  患者生存期长,风险比 = 0.253,95% 置信区间:0.104 ~ 0.618,  $P=0.003$ ; 但  $T_0/T_xN_2$ 、 $T_0/T_xN_3$  组患者与  $T_1N_2$ 、 $T_1N_3$  组患者的生存期相似。该研究



者认为,对 OBC 患者的治疗,单纯 ALND 可获得与保留乳房手术加 ALND、全乳切除加 ALND 相同的效果。中国医学科学院肿瘤医院 2013 年报道了 77 例 OBC 患者的治疗结果和预后分析,发现 OBC 患侧乳房无论采取哪种治疗方式,即乳房全切、保留乳房加放射治疗和单纯观察,患者 OS 和 EFS 均没有差异。PR 阳性较阴性患者的局部复发率和 OS 均低<sup>[46]</sup>。同一机构的其他研究者发现,乳房切除与否与患者的 DFS、OS 差异也无统计学意义;淋巴结分期为  $N_1$ 、 $N_2$  和  $N_3$  患者的 OS 差异无统计学意义,但 DFS 差异具有统计学意义,淋巴结分期与 DFS 呈负相关<sup>[47]</sup>。胡薇等<sup>[48]</sup>报道 7 例经 MRI 检查阴性的 OBC 患者,单纯 ALND,乳房未行任何治疗,术后给予化疗,激素受体阳性者序贯内分泌治疗,阴性者给予卡培他滨片治疗至术后半年。随访 5 年的 OS 为 100%,未发现乳房内病变,无远处转移。由此推测对以腋窝淋巴结肿大为首发症状,体检、XRM、US 和 MRI 均未发现原发灶的 OBC 患者,仅行 ALND 的保留乳房治疗可能是有效方法之一。

为何 OBC 患者选择单纯观察会出现如此反差的结果呢?笔者分析可能的原因:(1) OBC 诊断标准不一致,经过 MRI 筛查阴性的 OBC 可能系真正的 OBC,选择单纯观察风险较小;(2)与乳腺癌全身综合治疗手段的进步有关。这也进一步证明了“乳腺癌从一开始就是一个全身性疾病”<sup>[49]</sup>,无论是 OBC 还是非 OBC。所以,单就 OBC 的局部治疗方法而言,观察加 ALND 对患者的 OS 影响有限。

#### 四、OBC 延时治疗

即当 OBC 患者乳房肿块明显时才给予治疗。Merson 等<sup>[50]</sup>认为延时治疗与直接切除乳房或乳房放射治疗相比,患者生存率差异无统计学意义。但是,即使考虑 OBC 的病灶进展缓慢,复发后还有机会进行后续处理,但也可能由于时间的关系,肿瘤进展或分化为更加恶性的类型,甚至播散至远处部位。并且,对比即刻处理原发病灶和延迟处理原发病灶,患者在生存率方面差异并无统计学意义,但在部分研究中,生存率差异的趋势已有所表现<sup>[43-44]</sup>。因此,对乳腺局部观察处理的方式并不被学者推荐<sup>[51]</sup>。

另外,OBC 的治疗方式随着全球地理位置的不同而有所不同。亚洲患者更愿意接受乳房切除。一项多个研究机构的在线调研结果显示,在美国治疗的亚裔美国人和亚洲乳腺癌患者的乳房切除率超过保留乳房率,乳腺 MRI 结果可能对 OBC 患者最终接受的治疗方式产生影响。接受了 MRI 检查的 OBC 患者更愿意接受保留乳房手术。但是,研究者强调,OBC 的发病率并没有因为乳腺 MRI 的使用而明确的降低。反而由于其相对较低的特异度,使得许多妇女将承受不必要的基于假阳性结果而采取的活组织检查<sup>[25]</sup>。

OBC 治疗的关键在于乳房术前 MRI 诊断有无病灶。对于术前 MRI 发现乳腺有可疑病灶并活组织检查证实的 OBC,应根据乳腺癌的临床分期和高危因素进行治疗。MRI 阴性则建议依据淋巴结转移情况选择治疗。建议  $T_0N_1M_0$  患者行 ALND 加全乳切除或全乳放射治疗(可选择腋窝淋巴结放射治疗)。对  $T_0N_{2-3}M_0$  患者考虑新辅助化疗、内分泌治

疗和靶向治疗,因  $N_{2-3}$  属于局部晚期病变,建议再行 ALND 加全乳切除。

OBC 是乳腺癌的一种罕见类型,它可以很好展示乳腺癌个体化治疗的有效性。所有 OBC 患者的非典型表现是多学科肿瘤委员会讨论的绝佳主题。OBC 的管理随着时间的推移和地理位置的不同出现变化。笔者建议成立一个国际 OBC 患者登记系统以便于纵向研究和形成全球性的治疗标准。

#### 五、OBC 患者的预后

尽管许多已知的原发性乳腺癌的预后因素已经被探明,如年龄、组织学分级、激素受体、HER-2 和淋巴结转移等,但是,OBC 的预后因素仍未明确。Walker 等<sup>[52]</sup>研究发现,腋窝淋巴结转移  $\geq 10$  枚的 OBC 患者与  $< 10$  枚者相比,OS 和疾病特异度生存更差。有学者总结 47 年共 479 例 OBC 病例资料,中位随访 7 年发现,乳房切除与保留乳房患者在局部复发、远处转移、5 年生存之间差异均无统计学意义<sup>[52]</sup>。结果表明无论何种手术,最重要的决定患者生存的是淋巴结阳性的数目,1~3 枚淋巴结与 4 枚及以上淋巴结阳性患者的 5 年 OS 分别为 87% 和 42%<sup>[52]</sup>。尽管淋巴结阳性数目明确影响预后,但确切淋巴结位置(如腋窝与锁骨上淋巴结)的重要性仍不清楚<sup>[19]</sup>。

OBC 在 AJCC 分期一般为  $T_1N_{1-3}M_0$  期,归为 II~III 期。至今,病理学家尚未辨别出哪一种特殊类型的乳腺癌更容易发展为 OBC。OBC 的预后研究表明,OBC 患者的生存率较同期腋窝淋巴结阳性的非 OBC 患者稍高,在中位随访时间为 62 个月时,OBC 患者的 5 年生存率为 59.4%~88%,较 II 期或 III 期非 OBC 患者好<sup>[45]</sup>。OBC 的预后因子与其相同分期的非 OBC 相似,腋窝淋巴结受累的数目、激素受体状况是显著相关的预后因素<sup>[53]</sup>。欧洲肿瘤研究所对 1997—2008 年间 80 例 OBC 与 80 例  $pT_1$  早期非 OBC 进行配对分析,手术、年龄、淋巴结状态和生物学特性均匹配,患者 5 年 DFS 和 5 年 OS 在两组之间均无差异。4 枚以上淋巴结受累和三阴性 OBC 患者预后较差。OBC 中三阴性和淋巴结广泛受累是患者复发和死亡的高危因素<sup>[54]</sup>。天津肿瘤医院分析 30 年间 205 例 OBC 病例资料发现,患者的病史、家族史、激素受体、HER-2、软组织浸润、手术方式、新辅助化疗、化疗、放射治疗都与 OBC 患者的 DFS 有关,与患者 DFS、OS 关系最显著的是 ER、软组织浸润和新辅助化疗<sup>[23]</sup>。也有研究发现,与非 OBC 相比,OBC 患者的 ER、PR 阳性率低,复发和/或转移率高,5、10 年 OS 与 III 期非 OBC 患者相仿<sup>[36,55]</sup>。

OBC 亦见于男性患者,其诊断和治疗、预后与女性 OBC 相同<sup>[56-57]</sup>。

#### 六、结语

OBC 是少见的特殊类型乳腺癌,其诊断标准和发病率随着时代的进步和先进影像设备的更新在变化,但至今仍无确切的定义。当前有两种观点,第一种把 OBC 定义为:首发腋窝和/或锁骨上淋巴结肿大、同侧乳房未触及肿块、常规 XRM 和高频彩色 US 阴性,淋巴结活组织检查病理学和免疫组织化学诊断为乳腺来源的转移癌。对于这部分患者,学者

建议进行乳腺 MRI 检查,可能发现乳房原发灶,并在第二眼 US 或 MRI 引导下进行活组织检查或定位<sup>[27-28]</sup>。MRI 等检查发现乳腺原发病灶的患者不能排除在外。第二种观点认为,无论腋窝还是锁骨上或其他乳房之外发生的转移性乳腺来源的癌灶,无论何种检查方法都不能在乳腺发现原发灶,均定义为 OBC。针对 OBC 尽管排除其他原发性恶性肿瘤的诊断评估是决定性的,但是乳腺 MRI 是确定无乳腺原发肿瘤的标准。

OBC 的治疗方法与浸润性乳腺癌相似,需要系统性的局部治疗和全身治疗。局部治疗需要行 ALND,乳房的处理包括全乳房切除、保留乳房手术+放射治疗、观察。前两者疗效相当,患者 DFS 和 OS 优于第三种方法。虽然 3 种基本治疗方法患者 OS 没有差异,但建议患侧乳房单纯观察仅限于经 MRI 检查阴性的患者。全身治疗则根据免疫组织化学乳腺癌分型来决定。依据非隐匿性 II、III 期乳腺癌治疗指南<sup>[37]</sup>实施。影响患者预后的因素主要包括淋巴结转移数目和激素受体表达情况,与原发灶检出与否关系不大。

目前,OBC 的定义尚无统一标准,导致其诊断和治疗出现不一致甚至矛盾的结果,笔者建议在国内由乳腺癌专业委员会制定一个中国 OBC 诊断治疗标准,并进行全国联网的信息登记,期待可以解开 OBC 这个诊断难题。

#### 参 考 文 献

- [1] Lloyd MS, Nash AG. 'Occult' breast cancer[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2001, 83(6):420-424.
- [2] Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast[J]. Ann Surg, 1907, 46(1):1-19.
- [3] Fitts WT Jr, Horn RC Jr. Occult carcinoma of the breast[J]. J Am Med Assoc, 1951, 147(15): 1429-1433.
- [4] Dalsace J. Radiography of the breast; a new technic: logetron printing [J]. C R Soc Fr Gynecol, 1957, 27(8):360-362.
- [5] Egan RL. Experience mammography in a tumor institution. Evaluation of 1,000 studies[J]. Radiology, 1960, 75:894-900.
- [6] Malone LJ, Frankl G, Dorazio RA, et al. Occult breast carcinomas detected by xeroradiography: clinical considerations[J]. Ann Surg, 1975, 181(2):133-136.
- [7] Lieberman S, Sella T, Maly B, et al. Breast magnetic resonance imaging characteristics in women with occult primary breast carcinoma [J]. Isr Med Assoc J, 2008, 10(6):448-452.
- [8] Zuhair AR, Maron AR. Occult bilateral invasive lobular carcinoma of the breast presenting as gastroduodenal metastases: a case report[J]. Breast Dis, 2015, 35(1):63-65.
- [9] Wagner J, Nerlich A, Schepp W. Diffuse mucosal gastric and coecal metastasis from occult breast cancer[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2009, 134(17):879-882.
- [10] Razzetta F, Tassara E, Saro F, et al. Rare abdominal metastases from occult lobular breast cancer: report of two cases[J]. Updates Surg, 2011, 63(2):129-133.
- [11] Kinoshita S, Hirano A, Kobayashi S, et al. Metachronous secondary primary occult breast cancer initially presenting with metastases to the contralateral axillary lymph nodes: report of a case[J]. Breast Cancer, 2010, 17(1):71-74.
- [12] Hanaoka T, Fujimori, Shingu K, et al. A case of occult breast cancer with paraneoplastic polyneuropathy[J]. Breast Cancer, 1997, 4(3):187-191.
- [13] Wu CY, Gao HW, Huang WH, et al. Infection-like acral cutaneous metastasis as the presenting sign of an occult breast cancer[J]. Clin Exp Dermatol, 2009, 34(7):e409-410.
- [14] Caroli E, Salvati M, Giangaspero F, et al. Intrameningioma metastasis as first clinical manifestation of occult primary breast carcinoma[J]. Neurosurg Rev, 2006, 29(1):49-54.
- [15] Odzak A, Geliberti F, Farace G, et al. Pancreatic tumor: an unusual presentation of an occult breast carcinoma[J]. Acta Gastroenterol Latinoam, 2001, 31(5):395-398.
- [16] 郑新宇, 马帅. 隐匿性乳腺癌诊断与治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(3):181-184.
- [17] 郝春芳, 王淑玲, 佟仲生. 1 例转移性隐匿性乳腺癌的临床诊治[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(1):55-59.
- [18] Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendation from the society of breast imaging and ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer[J]. J Am Coll Radiol, 2010, 7(1):18-27.
- [19] Ahmed I, Dharmarajan K, Tiersten A, et al. A unique presentation of occult primary breast cancer with a review of the literature[J]. Case Rep Oncol Med, 2015, 2015:102-963.
- [20] Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(1):1-11.
- [21] Fayanju OM, Jeffe DB, Margenthaler JA. Occult primary breast cancer at comprehensive cancer center[J]. J Surg Res, 2013, 158(2):684-689.
- [22] Walker GV, Smith GL, Perkins GH, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis[J]. Cancer, 2010, 116(17):4000-4006.
- [23] 郝晓霞, 张晟, 刘晶晶, 等. 隐性乳腺癌的预后相关性分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 96(36):2808-2811.
- [24] Walter B. Not every form of breast cancer can be demarcated with MRI [J]. Radiology, 2010, 50(10):843-844.
- [25] Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, et al. Geographic and temporal trends in the management of occult primary breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(10):3308-3316.
- [26] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8):637-684.
- [27] Candelaria R, Fornage BD. Second-look US examination of MR-detected breast[J]. J Clin Ultrasound, 2011, 39(3):115-121.
- [28] Aracava MM, Chojniak R, Souza JA, et al. Identification of occult breast lesions detected by magnetic resonance imaging with targeted ultrasound: a prospective study[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(3):516-519.
- [29] 赵玉年, 唐金海, 沈文荣, 等. MRI 引导定位活检对隐匿性乳腺癌的诊治价值[J]. 影像诊断与介入放射学, 2015, 24(4):317-321.
- [30] de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, et al. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review[J]. Eur J Surg Oncol, 2010, 36(2):114-119.

- [31] Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(6): 411-415.
- [32] Zebic-Sinkovec M, Kadivec M, Podobnik G, et al. Mammographically occult high grade ductal carcinoma in situ (DCIS) as second primary breast cancer, detected with MRI: a case report[J]. *Radiol Oncol*, 2010, 44(4): 228-231.
- [33] Sanguinetti A, Polistena A, D'Ermo G, et al. Axillary metastases from occult breast cancer. Our experience [J]. *Ann Ital Chir*, 2014, 85(ePub). pii: S2239253X14022129.
- [34] Wang X, Zhao Y, Cao X. Clinical benefits of mastectomy on treatment of occult breast carcinoma presenting axillary metastases[J]. *Breast J*, 2010, 16(1): 32-37.
- [35] Wang J, Talmon G, Hankins JH, et al. Occult breast cancer presenting as metastatic adenocarcinoma of unknown primary: clinical presentation, immunohistochemistry, and molecular analysis[J]. *Case Rep Oncol*, 2012, 5(1): 9-16.
- [36] 牛昀, 范宇, 傅西林. 隐性乳腺癌的全乳腺次连续大切片检查[J]. *中华肿瘤杂志*, 1995, 17(4): 298-300.
- [37] Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2006, 56(1): 37-47; quiz 50-51.
- [38] 佟易凡, 张瑾, 刘红, 等. 隐匿性乳腺癌与非隐匿性乳腺癌临床特征比较[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(6): 653-660.
- [39] Cameron HC. An address entitled some clinical facts regarding mammary cancer[J]. *Br Med J*, 1909, 1(2514): 577-582.
- [40] Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, et al. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin[J]. *Cancer*, 1990, 66(7): 1461-1467.
- [41] Barton SR, Smith IE, Kirby AM, et al. The role of ipsilateral breast radiotherapy in management of occult primary breast cancer presenting as axillary lymphadenopathy [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(14): 2099-2106.
- [42] Rueth NM, Black DM, Limmer AR, et al. Breast conservation in the setting of contemporary multimodality treatment provides excellent outcomes for patients with occult primary breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1): 90-95.
- [43] Foroudi F, Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(1): 143-147.
- [44] He M, Tang LC, Yu KD, et al. Treatment outcomes and unfavorable prognostic factors in patients with occult breast cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(11): 1022-1028.
- [45] Sohn G, Son BH, Lee SJ, et al. Treatment and survival of patients with occult breast cancer with axillary lymph node metastasis: a nationwide retrospective study[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(3): 270-274.
- [46] Wang J, Zhang YF, Wang X, et al. Treatment outcomes of occult breast carcinoma and prognostic analyses [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(16): 3026-3029.
- [47] 杨雪, 王靖, 张业繁, 等. 隐匿性乳腺癌的治疗选择及预后因素分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(10): 509-512.
- [48] 胡薇, 施俊义, 盛媛, 等. 特殊类型隐匿性乳腺癌保乳治疗效果观察[J]. *第二军医大学学报*, 2010, 31(2): 224-225.
- [49] 邵志敏. 乳腺癌外科治疗发展趋势[J]. *外科基础与临床*, 2006, 11(2): 89-91.
- [50] Merson M, Andreola S, Galimberti V, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor[J]. *Cancer*, 1992, 70(2): 504-508.
- [51] 马宏民, 胡玲玉, 王树森. 隐匿性乳腺癌的诊断与治疗[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2014, 21(5): 544-548.
- [52] Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(5): 425-431.
- [53] Altan E, Altundag K. Clinical and pathological characteristics of occult breast cancer and review of the literature[J]. *J BUON*, 2011, 16(3): 434-436.
- [54] Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome in occult breast carcinoma with axillary presentation[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(3): 867-875.
- [55] Ping S, Ming WH, Bin SH, et al. Comparison of clinical characteristics between occult and non-occult breast cancer [J]. *J BUON*, 2014, 19(3): 662-666.
- [56] He M, Liu H, Jiang Y. A case report of male occult breast cancer first manifesting as axillary lymph node metastasis with part of metastatic mucinous carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(25): e1038.
- [57] 陈朗, 王文武, 欧阳学农. 隐匿性男性乳腺癌 1 例[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(11): 965-966.

(收稿日期: 2016-01-22)

(本文编辑: 宗贝歌)

郭美琴, 宋伟. 隐匿性乳腺癌诊治的争议和展望[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2016, 10(5): 305-309.