

· 病例报告 ·

乳腺癌术后对侧腋窝淋巴结转移一例

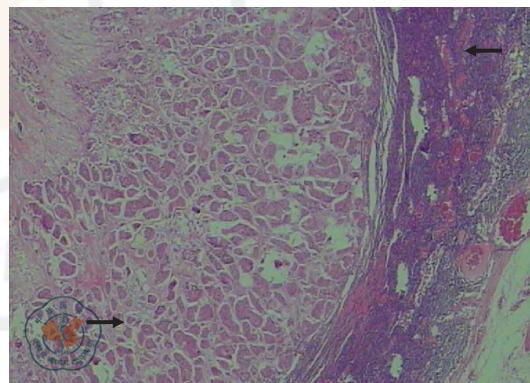
周彦君 陆肖玮

乳腺癌患者术后对侧腋窝淋巴结转移(contralateral axillary lymph node metastasis, CAM)并不少见,但目前尚无明确指南指导诊断和治疗。笔者报道 1 例乳腺癌 CAM 患者的临床病理资料,并结合文献探讨乳腺癌 CAM 的病理特征、诊断、治疗及预后。

一、临床资料

患者,女性,50 岁,已婚,2009 年 11 月 30 日因“发现右乳肿块 4 个月余”就诊于无锡市妇幼保健院。乳腺彩色超声检查:右乳低回声团块,BI-RADS 4 级;乳腺 X 线摄影:右乳肿块,BI-RADS 4B 级。患者遂于 2009 年 12 月 3 日在全身麻醉下行右侧乳腺癌改良根治术。术后病理:右侧乳腺浸润性微乳头状癌,大小为 3.0 cm×2.0 cm×2.0 cm 和 2.0 cm×1.5 cm×1.0 cm,血管、淋巴管内可见癌栓,乳腺组织内见少量癌组织,乳头、乳晕未见肿瘤侵犯,基底切缘未见肿瘤残留,腋窝淋巴结见转移癌(17/23)。免疫组织化学:ER(-),PR(-),p53(++),HER-2(+),VEGF(+),E-钙黏蛋白(++). 术后诊断:右乳浸润性癌 III c 期(pT₂N₃M₀)。术后予以 TAC 方案化疗(多西他赛 75 mg/m²;多柔比星 50 mg/m²;环磷酰胺 500 mg/m²,21 d 为 1 个周期,共 6 个周期)。化疗结束后予以放射治疗。2012 年 6 月 19 日患者因“发现左腋下肿块 1 周”再次入住本院。PET/CT:(1)右侧乳腺癌术后,左侧腋窝淋巴结转移,氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)代谢增高;(2)左侧额叶及两侧基底节腔隙性梗死;(3)双侧颈部和纵隔小淋巴结未见 FDG 异常摄取;(4)右下肺小结节,FDG 未见异常摄取,建议随访;(5)脂肪肝;(6)右侧第 7、9 肋骨陈旧性骨折,腰椎退行性变化。2012 年 6 月 21 日在本院行左侧腋窝肿块切除术,术后病理:左侧腋窝淋巴结大小为 2.0 cm×2.0 cm×1.5 cm,内见转移癌(图 1),癌结节形成,高分子质量 CK(+),低分子质量 CK(++),CK5/6(-),CEA(+),卵巢癌抗原 125(cancer antigen 125, CA125)(+),CK7(-),CK20(-),ER(-),PR(-),HER-2(+),大囊肿液体蛋白-15(gross cystic disease fluid protein 15, GCDP-15)(++),考虑乳腺癌来源的可能性较大。术后行左乳 X 线摄影:左侧乳腺未见明显异常,BI-RADS 2 级,左侧腋窝术后改变;乳腺 MRI:右侧乳腺癌术后,左侧腋窝术后改变,左侧乳腺腺体丰富,未见明显异常信号。根据左侧腋窝肿块病理及

左乳影像学等辅助检查结果,考虑右侧乳腺癌术后对侧腋窝淋巴结转移的可能性大,局部治疗可选择全乳放射治疗+左侧腋窝淋巴结清扫,或左侧乳腺癌改良根治术。告知患者及家属后,患者及家属要求行左侧乳腺癌改良根治术,遂于 2012 年 6 月 29 日在本院行左侧乳腺癌改良根治术,术后病理:左侧乳头、乳晕未见肿瘤侵犯,基底切缘未见肿瘤残留,腋窝淋巴结未见肿瘤转移(0/16)。术后诊断:右乳浸润性癌(IV 期,pT₂N₃M₁)术后,左侧腋窝淋巴结转移。予以顺铂、吉西他滨联合方案化疗(顺铂 25 mg/m²,第 1~3 天;吉西他滨 1 000 mg/m²,第 1 天和第 8 天,21 d 为 1 个周期,共治疗 8 个周期)。2013 年 6 月患者因乳腺癌病情进展去世。



注:患者术后出现左侧腋窝淋巴结转移癌,考虑来源于乳腺癌;→所示转移癌;←所示淋巴结

图 1 患者行右侧乳腺癌改良根治术后 30 个月时左侧腋窝淋巴结转移癌的病理检查结果(HE × 40)

二、讨论

按照目前美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的定义^[1],乳腺区域淋巴结包括同侧腋下、锁骨下、锁骨上及内乳淋巴结。乳腺区域淋巴结并不包括对侧腋窝淋巴结,CAM 为远处转移(IV 期)。目前有研究发现,一部分乳腺癌 CAM 患者接受根治性治疗后,其 DFS 得以明显延长^[2],因此,这类 CAM 可能仅为局部区域疾病。而对于前哨淋巴结活组织检查(简称活检)发现仅有对侧腋窝淋巴结转移,不伴随其他淋巴结转移及远处转移的患者,其疾病的分期及治疗仍然存在着争议。

1. CAM 的发生率

临床上 CAM 发生率为 0.81%^[3]~1.9%^[4]。Lizarraga 等^[5]的回顾性研究显示,对侧腋窝淋巴结显像在淋巴闪烁显

像中发生率为 0~2%。

2. CAM 的发生机制

Haagensen 等^[6]在尸检中使用多种示踪剂进行淋巴引流通路的研究,提出乳腺癌侵犯皮肤、淋巴管癌栓堵塞、手术及放射治疗的损伤,均可造成生理性淋巴引流通路的改变,乳腺癌细胞可以通过乳腺深筋膜下淋巴网或皮肤淋巴管引流至对侧腋窝淋巴结。Lizarraga 等^[5]的研究中,有 7.5% (8/107) 的患者无手术史,却在淋巴闪烁显像时出现了双侧腋窝淋巴结显像。有研究者认为,CAM 可能仅是局部区域疾病^[7]。因为,第一,乳腺或胸壁手术、放射治疗以及局部晚期肿瘤腋窝淋巴结广泛转移或乳腺癌侵及皮肤,均可造成同侧腋窝淋巴引流通路受损或阻塞,导致淋巴液或癌细胞通过皮内淋巴管引流或转移至对侧腋窝淋巴结。第二,有的患者还存在生理性淋巴通路变异。但也有学者认为,CAM 与原发性乳腺癌高侵袭性相关,预后差,是远处转移的先兆^[3]。

3. CAM 相关乳腺癌原发灶的特征

Huston 等^[8]的研究中,乳腺癌 CAM 患者中位初诊年龄为 49 岁,较同时期同医疗机构妇女乳腺癌的初诊年龄早了 15 岁。其他研究中,CAM 患者乳腺癌中位初诊年龄为 47~53 岁^[3,4,7],与其他类型乳腺癌患者的初诊年龄并无差别。在 Huston 等^[8]的研究中,约 86% 患者有乳腺癌家族史;而在 Morcos 等^[4]的研究中,有乳腺癌家族史者仅占 14%。原发性乳腺癌多位于乳腺的内侧、中央区或呈弥漫性分布^[3,5]。多数 CAM 患者乳腺癌原发灶组织学类型为浸润性导管癌^[3],也有 21.4% 为浸润性小叶癌^[3]。CAM 相关乳腺癌原发灶的组织学级别多数较高^[9]。除 Huston 等^[8]的研究中,43% 的患者为 I 期,43% 的患者为 II 期外,其他研究中,38%^[7]~90%^[4]的患者初诊时为局部晚期。超过 80% 的患者存在淋巴血管癌栓^[3,4],77% 的患者皮肤受累^[7]。38%^[7]~71%^[8]的患者 ER 阴性,并且, Morcos 等^[4]报道,52% 的患者激素受体阴性。在上述几项研究中,HER-2 乳腺癌过表达患者的比例别为 18%^[7]、42%^[4]、80%^[8]。CAM 患者中三阴性乳腺癌占了 31%^[7]~46.4%^[3]。Devitt 等^[10]报道的乳腺癌患者也多为肿块大、激素受体阴性的年轻女性。Daoud 等^[9]报道的乳腺癌患者也存在组织学分级高、淋巴管癌栓、HER-2 过表达等特点。本例患者为局部晚期浸润性微乳头状癌,伴同侧腋窝淋巴结广泛转移,并存在脉管癌栓,这些均为对侧腋窝淋巴结转移的高危因素。另外,三阴性乳腺癌也预示着患者预后较差。

4. CAM 的诊断及鉴别诊断

有乳腺或腋窝手术史及乳腺癌病史的患者,出现对侧腋窝肿物时,应结合体格检查、乳腺 X 线摄影、乳腺超声、乳腺 MRI 排除第二原发性乳腺癌 (secondary primary breast cancer) 或局部复发,必要时行胸腹部 CT 甚至 PET/CT 排除其他恶性疾病。对腋窝肿物进行针吸活检或切除活检及免疫组织化学检查可以进行鉴别诊断。ER、CK7、GCDPF-15 和 mamaglobin 等免疫标志物可区别乳腺癌与其他恶性肿瘤,

因此,进行 CAM 病理学检查相当重要。将 CAM 的病理学特征与乳腺癌原发灶病理学特征比较,若 CAM 的 ER、PR、HER-2/neu 表达状况与乳腺癌原发灶相似,考虑对侧腋窝淋巴结交叉转移 (crossover metastasis) 的可能性大。有学者认为,利用 PET/CT、MRI 探查乳腺癌原发灶部位,增加了患者的经济负担,因此,对转移的淋巴结进行细致的组织病理学评估相当重要,因为转移性腺癌常与原发灶的病理类型相似^[2]。在治疗前还应进行胸腹部 CT、全身骨显像等排除远处转移。

CAM 应与以下几种情况相鉴别:(1) 第二原发性乳腺癌,包括隐匿性乳腺癌^[2]及副乳腺癌等。因为曾经罹患乳腺癌增加了患者发生对侧乳腺癌的风险。Breslow 等^[11]研究发现,乳腺癌对侧腋窝淋巴结转移的病例中,第二原发性乳腺癌占 60% 以上,因此,首先考虑 CAM 为第二乳腺癌原发灶。(2) 局部胸壁复发^[12]或保留乳房手术后复发造成的 CAM。(3) 其他恶性肿瘤造成的腋窝淋巴结转移。这种情况,恶性黑色素瘤、恶性淋巴瘤较为常见,其他为腺癌,如卵巢癌、胃肠道肿瘤、甲状腺癌,鳞癌如肺癌及皮肤癌等。

5. CAM 的治疗

CAM 目前诊断为远处转移 (IV 期)^[1]。对一部分患者而言,CAM 可能是肝、肺等远处转移的先兆,因此,绝大部分患者接受了化疗。新辅助化疗可以用于观察疗效,降低手术切除难度。Morcos 等^[4]的研究中,7 例激素受体阳性患者仅用内分泌治疗达到了中位 24 个月无疾病进展。因此,对于疾病进展较慢、激素受体阳性的患者,可考虑用内分泌治疗控制。HER-2/neu 基因扩增的患者,应接受曲妥珠单抗抗体分子靶向治疗。

在 Huston 等^[8]的研究中,患者在腋窝淋巴结清扫后,最长达到 48 个月未出现腋窝区域复发。腋窝淋巴结清扫对某些患者是有效的区域控制或缓解方式,并且改善患者的无疾病进展生存。术后局部区域的放射治疗也可减少区域复发。Wang 等^[3]的研究提示,接受放射治疗与未接受放射治疗的患者相比,中位无进展生存时间明显延长 (22 个月比 10 个月)。

Kinoshita 等^[2]认为,对侧乳腺如果在查体、X 线摄影及 MRI 检查后未发现可疑病变,没有切除的指征,可以进行密切观察,隐匿性乳腺癌的原发乳腺肿块平均在 15 个月后发现。盲目行乳腺外上象限区段切除不一定能明确肿块位置,对患者生存无改善。但是,如果对侧腋窝淋巴结病理类型与首发肿瘤不符,可根据患者意愿进行乳腺切除。

6. CAM 的预后

研究中 CAM 患者预后的情况见表 1。通过表 1 可以看出,在确诊 CAM 后 2~5 年内,大部分患者出现疾病进展,仅有 10%~30% 的患者疾病无进展。另外,也有个案报道,CAM 患者确诊及治疗后,获得 24^[13]、36 个月^[2]的无疾病进展生存。本例患者在确诊 CAM 12 个月后因乳腺癌病情进展去世。

有学者将 CAM 分为同时性 CAM (synchronous CAM) 和异时性 CAM (metachronous CAM) 两种^[14]。同时性 CAM 系

表 1 研究中乳腺癌术后对侧腋窝淋巴结转移患者的预后情况

研究者	确诊 CAM 后中位 随访时间(月)	因乳腺癌去世的 人数比	乳腺癌病情进展后 存活的人数比	乳腺癌病情无进展 人数比	因其他疾病去世的 人数比
Huston 等 ^[8]	35.0	2/7	3/7	2/7	0
Morcos 等 ^[4]	27.0	4/21	12/21	5/21	0
Kiluk 等 ^[7]	69.6	9/13	1/13	3/13	0
Wang 等 ^[3]	29.0	13/28	11/28	3/28	1/28

注:CAM 代表对侧腋窝淋巴结转移

指原发性乳腺癌确诊的同时出现的 CAM;异时性 CAM 系指在原发性乳腺癌确诊之后出现的 CAM。Kiluk 等^[7]的研究中,中位随访 5.8 年,3 例(23%)患者无疾病进展,这 3 例患者均为异时性 CAM。作者认为,异时性 CAM 可能是一个相对进展缓慢的疾病,亦或是远处转移的一个暂时过程。其他研究并未观察到同时性 CAM 和异时性 CAM 与预后具有相关性。例如:Zhou 等^[14]报道,与乳腺癌同时发现的 CAM 不伴其他远处转移,是区域性疾病,可通过手术切除治愈,获得良好预后。

目前,尚无统一的乳腺癌 CAM 治疗标准指导医师的临床实践,所以更强调根据患者的临床病理资料对其进行个体化治疗。现有研究对患者的观察指标存在差异,随访时间较短,治疗方案也无具体描述,因此循证医学证据级别较低。期待未来的研究可以让每位患者都得到精准的治疗。

【关键词】 乳腺肿瘤; 淋巴转移; 预后

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 B

参 考 文 献

- [1] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual [M]. New York: Springer, 2010:32.
- [2] 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.
- [3] Wang W, Yuan P, Wang J, et al. Management of contralateral axillary lymph node metastasis from breast cancer: a clinical dilemma[J]. Tumori, 2014, 100(6): 600-604.
- [4] Morcos B, Jaradat I, El-Ghanem M. Characteristics of and therapeutic options for contralateral axillary lymph node metastasis in breast cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(5): 418-421.
- [5] Lizarraga IM, Scott-Conner CE, Muzahir S, et al. Management of contralateral axillary sentinel lymph nodes detected on lymphoscintigraphy for breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(10): 3317-3322.
- [6] Haagensen CD, Feind KR, Herter FP, et al. The lymphatics in cancer [M]. Philadelphia: WB Saunders Company, 1972:583.
- [7] Kiluk JV, Prowler V, Lee MC, et al. Contralateral axillary nodal involvement from invasive breast cancer [J]. Breast, 2014, 23(3): 291-294.
- [8] Huston TL, Pressman PI, Moore A, et al. The presentation of contralateral axillary lymph node metastases from breast carcinoma: a clinical management dilemma[J]. Breast J, 2007, 13(2): 158-164.
- [9] Daoud J, Meziou M, Kharat M, et al. Contralateral axillary lymph node metastasis of cancer of the breast [J]. Bull Cancer, 1998, 85(8): 713-715.
- [10] Devitt JE, Michalchuk AW. Significance of contralateral axillary metastases in carcinoma of the breast[J]. Can J Surg, 1969, 12(2): 178-180.
- [11] Breslow A. Occult carcinoma of second breast following mastectomy [J]. JAMA, 1973, 226(8): 1000-1001.
- [12] Jaffer S, Goldfarb AB, Gold JE, et al. Contralateral axillary lymph node metastasis as the first evidence of locally recurrent breast carcinoma[J]. Cancer, 1995, 75(12): 2875-2878.
- [13] Herold CI, Gaughan EM, Lamb CC, et al. Second primary ipsilateral breast cancer with contralateral axillary involvement: a case report and literature review[J]. Clin Breast Cancer, 2011, 11(6): 406-408.
- [14] Zhou C, Richir MC, Leenders MW, et al. Contralateral axillary lymph node metastases at the time of primary breast cancer diagnosis: curative or palliative intent? [J]. Case Rep Surg, 2013, 2013: 389 013.

(收稿日期:2015-09-11)

(本文编辑:罗承丽)

周彦君,陆肖玮. 乳腺癌术后对侧腋窝淋巴结转移一例[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2016,10(5):316-318.