

· 病例报告 ·

乳腺癌结肠、胰尾、脾脏转移一例

蒋文杰¹ 于博² 赵春霖¹ 石育弘¹ 俞永江³

乳腺癌位居女性恶性肿瘤发病之首,全球每年新发乳腺癌病例约167.1万,每年约52.2万死于乳腺癌,且发病率逐年上升^[1-3]。原发性乳腺癌常见转移部位是局部及远处淋巴结、骨、肺、肝和脑,以胃肠道、胰尾、脾脏转移作为首发转移部位罕见^[4]。原发性乳腺癌常因乳腺结节、包块及腋窝淋巴结肿大就诊时被发现,因消化道症状就诊发现的少见。甘肃中医药大学附属医院诊治1例以肠梗阻为首发临床表现的结肠、胰尾、脾脏转移性乳腺癌。笔者结合相关文献对乳腺癌消化道转移的临床病理学特点、诊断、治疗及预后进行分析探讨。

一、临床资料

患者,女性,42岁,主诉为腹部胀痛不适伴恶心呕吐,于2016年12月1日来院就诊,急诊以肠梗阻收住入院。查体:中度脱水,心肺未查及明显异常,左乳乳头下方乳腺腺体较右乳质硬,质硬部分腺体边界不清,左侧腋窝有肿大淋巴结,最大直径15 mm,腹膨隆,可见胃肠型及蠕动波,上腹部压痛及轻度反跳痛,左上腹明显,肝脾肋下未触及,Murphy征阴性,未触及明显肿块,移动性浊音阳性,肠鸣音1~2次/min。腹部CT:腹腔内肠管积气积液,多发气液平形成;降结肠脾区肠管壁增厚,肠腔狭窄;肠系膜根部多发淋巴结增大;考虑肠梗阻,降结肠占位性病变(图1)。结肠镜检查:降结肠脾区黏膜隆起物呈菜花状(图2),质地韧,触之易出血,镜身不能通过。病理检查:组织内见巢状异型细胞,多考虑恶性病变。乳腺超声:左侧乳腺乳头下方可见范围约37 mm×16 mm不均质较低回声,无明显边界,左侧腋下可见数个肿大淋巴结,纵横比例失常,较大约12 mm×11 mm(图3)。镜检:穿刺组织内见异型细胞呈单个或条索状排列,浸润性生长。免疫组织化学结果:CK8/18(2+)、p63(30%)、HER-2(-)、ER(3+)、PR(个别细胞1+)、CD45(1+);结合形态学及免疫组织化学结果,诊断为浸润性癌。血常规:白细胞 $10.53 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比80.2%,中性粒细胞绝对值 $8.45 \times 10^9/L$,血红蛋白161 g/L,红细胞压积48.6%,总蛋白54.8 g/L,球蛋白17.1 g/L。

因患者腹痛加重,出现腹膜炎刺激征,完善术前各项检查,于2016年12月7日在插管全身麻醉下行腹腔镜探查,见结肠脾区有一约50 mm×40 mm肿块,肿块与胰尾、脾门粘连成团,结肠系膜及盆腔可见大小不等的结节,游离左半结

肠系膜发现肿瘤侵犯胰尾、脾门,腹腔镜辅助下行左半结肠切除术,胰尾切除术、脾切除术,左侧肋缘下切口取出手术标本。手术时间250 min,出血200 ml。脾区及盆腔放置引流管,术后6 d拔出引流管。术后3 d通气,开始进食、进水,术后6 d拆线。手术标本送病理检查,病灶为4 cm缩窄性肿瘤,与周围胰腺组织及脾脏粘连。手术标本镜检:肠管壁全层及肠系膜、胰腺内、脾脏被膜及周围组织内可见癌细胞,部分局限于腔内,考虑为结肠转移性腺癌,肠系膜淋巴结转移10/16。肠黏膜固有层肿瘤细胞与乳腺癌细胞的组织形态学及免疫表型相同:CK1(1+)、ER(1+)、Ki67(60%)、PR(-)、CK7(+),p120(+),CK7(+),CK20(-)、肿瘤细胞巨囊性病的液状蛋白15(gross cystic disease fluid protein 15, GCDFP15)散在(+),转录因子GATA3(+),mammaglobin(+)(图4)。因此,诊断为结肠转移性乳腺小叶癌。

根据临床分期及病理结果,为患者制定治疗方案:化疗+内分泌治疗。因患者拒绝化疗,术后3周给予内分泌治疗:口服他莫昔芬片10 mg,每日2次。采用电话及门诊结合的方式对患者进行随访,第1次随访为术后第1个月,其后每2个月随访1次,至2017年5月10日未见肿瘤复发。

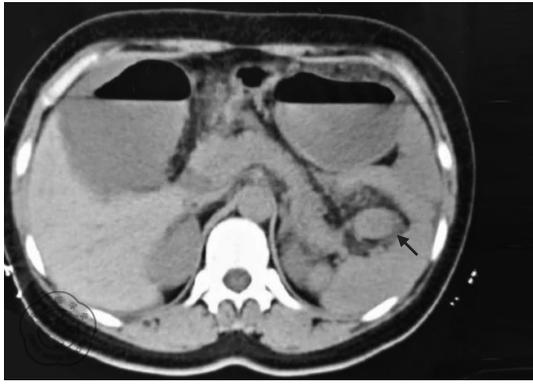
2017年7月8日患者再次就诊,主诉为上腹部胀痛1周伴恶心、呕吐1 d。查体:生命体征平稳,心肺未查及明显异常,左乳乳头下方乳腺腺体较右乳质硬,质硬部分腺体边界不清,左侧腋窝有肿大淋巴结,最大直径2 cm,腹膨隆,未见胃肠型及蠕动波,上腹部压痛无反跳痛,肝肋下未触及,Murphy征阴性,未触及明显肿块,移动性浊音阳性,肠鸣音2~3次/分,患者通气、通便正常。胸腹部CT:胆囊周围、左上腹、盆腔大量积液(图5)。电子胃镜:食管溃疡、糜烂性胃炎、幽门水肿。在十二指肠镜辅助下放置空肠营养管。病理检查未见癌细胞但不排除胃转移,因为转移癌常位于黏膜下层,胃镜有可能触及不到^[5]。电子结肠镜检查未见异常。超声引导下腹腔穿刺置管引流腹水,上腹、盆腔共引出黄色腹水1 800 ml,腹水送检4次未发现癌细胞,但不能排除腹膜转移癌。6 d后腹腔无引流液,复查超声无腹水后拔管。建议正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)-CT明确是否有其他器官转移,但患者拒绝,根据检查结果诊断为胃瘫,腹膜转移癌待排,腹腔转移灶及腹水压迫胃导致胃功能障碍,口服罗红霉素、吗叮啉,空肠营养管滴肠内营养液、流食。同时采用卵巢抑制+芳香化酶抑制剂治疗(戈舍瑞林3.6 mg皮下注射,28 d 1次+依西美坦25 mg口服,每日1次)。治疗3周后复查CT无腹水,可进流食,出院。2017年8月20日随访无腹水、胸水,可进半流饮食。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.06.012

基金项目:甘肃省科技支撑计划—社会发展类项目(14FKCA073)

作者单位:730020 兰州 甘肃中医药大学附属医院普外科¹; 730046 兰州市第二人民医院普外科²; 730099 兰州大学第一医院普外科³

通信作者:于博,Email:yubo6227@163.com



注:箭头所指为结肠转移肿瘤

图 1 乳腺癌消化道转移患者首次入院的 CT 检查图

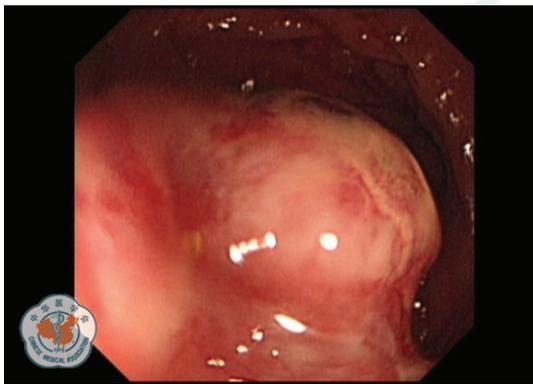


图 2 乳腺癌消化道转移患者结肠镜检查图



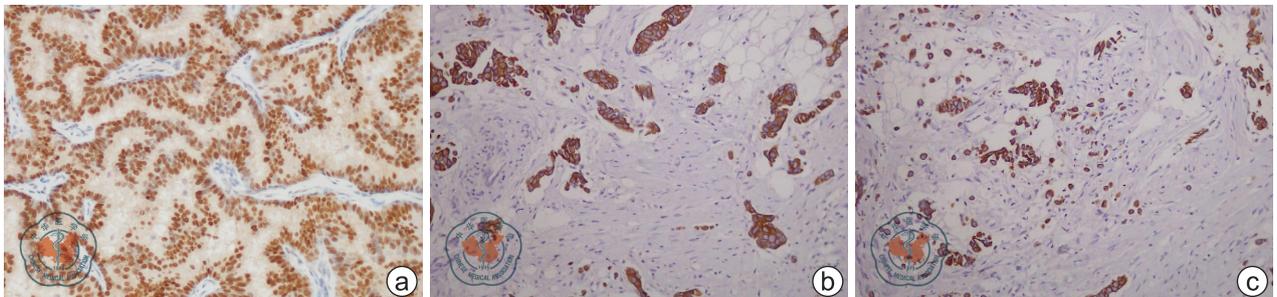
注:箭头所指为乳腺肿瘤

图 3 乳腺癌消化道转移患者的乳腺超声图

二、讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,其发病率逐年上升。2015 年,中国有 429 万人被确诊为癌,女性新发病例中约 15% 为乳腺癌,好发年龄为 30 ~ 59 岁^[6]。原发性乳腺癌常见转移途径是淋巴道转移和血行转移,文献报道乳腺癌的消化道转移占全部乳腺癌转移的 6% ~ 18%,具体部位无特异性,乳腺小叶癌常发生胃肠转移^[7]。梅奥诊所回顾性分析了 1985 ~ 2000 年就诊的 12 001 例转移性乳腺癌患者,胃肠道转移者 73 例,转移至消化道不同部位的比例分别为食管 8%、胃 28%、小肠 19%、结直肠 45%,54% 为浸润性小叶癌^[8]。Asch^[9]等报道了 52 例乳腺癌胃肠道转移的病例,不同转移部位比例分别为食道 25%、胃 25%、小肠 28%、结肠 19% 和直肠 4%。

乳腺癌消化道转移与消化道原发肿瘤临床症状相似,包括腹痛、腹胀、恶心和呕吐、早期饱胀感、消化不良、体重减轻、消化道出血、贫血或疲劳^[8,10]。内镜表现特异性差,均有结节样隆起、溃疡、息肉等^[11-13],但有学者报道了乳腺癌消化道转移镜下浸润性表现:浸润性小叶癌弥漫性浸润,分布印戒样异型细胞,浸润性导管癌转移形成结节状肿物^[14]。根据临床症状、内镜无法明确诊断的患者要根据免疫组织化学法诊断。GATA3 是锌指蛋白转录因子家族的一员,通过与 DNA 的 (A/T)GATA (A/G) 序列结合,调控细胞的增殖、分化和发育, GATA3 在乳腺癌中高表达,尤其在转移性乳腺癌中具有较高的敏感性^[15]。mammaglobin 是一种相对分子质量为 105 000 的分泌蛋白,在乳腺组织中的表达具有特异性^[16]。GCDFP-15 是一种相对分子质量为 150 000 的单体蛋白,是乳腺粗囊性病液体的主要成分,免疫过氧化酶方法染色提示 GCDFP-15 在乳腺正常顶浆分泌上皮、化生性顶浆分泌上皮和具有分泌特征的乳腺癌细胞呈阳性^[17]。GATA3、mammaglobin、GCDFP-15 在乳腺癌中的表达敏感性和特异性文献报道差异较大^[18],作为乳腺来源的相对特异性抗体联合应用有助于判断肿瘤细胞来源。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^[18],两者联合检测有助于鉴别诊断。本例患者结肠标本免疫表型:CK7(+)、GATA3(+)、GCDFP-15(+)、CK20(-),提示为乳腺浸润性小叶癌转移。对女性消化道病理标本要高度警惕其是否为转移癌,尤其对于乳腺癌术后患者,推荐使用 CK7、CK20、GATA3、GCDFP-15、mammaglobin 等综合判断。



注: a 图所示转录因子 GATA3 为阳性表达, b 图所示 mammaglobin 呈阳性表达, c 图所示巨囊性病的液状蛋白 15 (GCDFP15) 呈阳性表达

图 4 乳腺癌消化道转移患者的消化道组织病理图(ventana ×200)



注:箭头所指为腹水

图5 消化道转移乳腺癌患者第2次入院CT检查图

Buka等^[19]报道了1例58岁女性胃印戒细胞癌经新辅助化疗、放射治疗后进行手术,术中发现胆囊和脾脏有转移将其一并切除,术后进行6个周期的辅助化疗,术后14个月发现了右乳房肿块,穿刺诊断为乳腺浸润性小叶癌胃转移,ER阳性,化疗6个疗程,口服他莫西芬治疗;术后37个月横结肠和直肠发现转移灶,接受卡培他滨和紫杉醇化疗,术后76个月出现广泛的腹水、胸水,但无肺转移,术后86个月患者死亡。McLemore等^[8]回顾性分析了73例乳腺癌消化道转移,其中12例初诊时已发现有胃肠道转移,5名患者以胃肠道症状就诊(与本例相同);72例接受了手术治疗,其中57例(79%)接受了乳腺癌改良根治术,22例(31%)接受了化疗,23例(32%)接受了内分泌治疗,14例(19%)接受了乳房切除术后放射治疗;中位生存期为28个月;系统性化疗和内分泌治疗生存期为44个月;手术干预对生存期无确切效果,必要时可考虑姑息性手术以改善患者生活质量。由此可见,手术治疗并不能显著提高生存期,系统性化疗、放射治疗、内分泌和靶向治疗可提高生存期。本例患者因肠梗阻入院,手术解决了梗阻问题,术后明确诊断后制定了化疗、内分泌治疗方案。因患者拒绝化疗,给予口服他莫西芬治疗,但未有效控制疾病进展且患者出现胃功能障碍不能耐受化疗,改用卵巢抑制+芳香化酶抑制剂,短期效果明显。

原发性乳腺癌消化道转移极其罕见,缺少大样本临床研究资料,缺乏相应的临床指南。笔者认为乳腺癌消化道转移与消化道原发肿瘤临床症状相似,内镜表现无特异性,只有免疫组织化学法有助于其鉴别诊断,敏感性标志物有GCDFP-15、mammaglobin、GATA3。乳腺手术治疗并不能显著提高生存期,姑息性手术能改善患者生活质量,建议用系统性化疗、放疗、内分泌和靶向治疗来提高患者生存期。

【关键词】 乳腺肿瘤; 消化道转移; 诊断; 综合疗法; 预后

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 B

参 考 文 献

[1] DeSantis C, Ma J, Bryan L, et al. Breast cancer statistics, 2013[J].

CA Cancer J Clin, 2014, 64(1):52-62.

[2] DeSantis C, Siegel R, Bandi P, et al. Breast cancer statistics, 2011[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(6):409-418.

[3] Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics[J]. CA Cancer J Clin, 1999, 49(3):138-144.

[4] 李建华. 胃转移性乳腺癌1例[J]. 中国医药指南, 2011, 9(3):131.

[5] Wick MR, Lillemo T, Copland GT, et al. Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer: immunohistochemical analysis of 690 human neoplasm and comparison with alpha-lactalbumin[J]. Hum Pathol, 1989, 20(3):281-287.

[6] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.

[7] Dória MT, Maesaka JY, Martins SN, et al. Gastric metastasis as the first manifestation of an invasive lobular carcinoma of the breast[J]. Autops Case Rep, 2015, 5(3):49-53.

[8] McLemore EC, Pockaj BA, 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] Asch MJ, Wiedel PD, Habif DV. Gastrointestinal metastases from carcinoma of the breast. Autopsy study and 18 cases requiring operative intervention[J]. Arch Surg, 1968, 96(6):840-843.

[10] Ambroggi M, Stroppa EM, Mordenti P, et al. Metastatic breast cancer to the gastrointestinal tract: report of five cases and review of the literature[J]. Int J Breast Cancer, 2012, 2012:439-423.

[11] Jones GE, Strauss DC, Forshaw MJ, et al. Breast cancer metastasis is to the stomach may mimic primary gastric cancer: report of two cases and review of literature[J]. World J Surg Oncol, 2007, 5:75.

[12] Abid A, Moffa C, Monga DK. Breast cancer metastasis to the GI tract may mimic primary gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7):e106-107.

[13] Samo S, Sherid M, Husein H, et al. Metastatic infiltrating ductal carcinoma of the breast to the colon: a case report and literature review[J]. Case Rep Gastrointest Med, 2013, 2013:603-683.

[14] 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.

[15] Ordóñez NG. Value of GATA3 immunostaining in tumor diagnosis: a review[J]. Adv Anat Pathol, 2013, 20(5):352-360.

[16] Ghaffari SR, Sabokbar T, Tahmasebi S, et al. Combining mammaglobin and carcinoembryonic mRNA markers for early detection of micrometastases from breast cancers--a molecular study of 59 patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2006, 7(3):396-398.

[17] Mazoujian G, Warhol MJ, Haagensen DE Jr. The ultrastructural localization of gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) in breast epithelium[J]. Am J Pathol, 1984, 116(2):305-310.

[18] Gown AM, Fulton RS, Kandalaf PL. Markers of metastatic carcinoma of breast origin[J]. Histopathology, 2016, 68(1):86-95.

[19] Buka D, Dvořák J, Richter I, et al. Gastric and colorectal metastases of lobular breast carcinoma: a case report[J]. Acta Medica, 2016, 59(1):18-21.

(收稿日期:2017-08-21)

(本文编辑:刘军兰)