

副乳腺浸润性小叶癌伴子宫内膜转移 1 例报道

董晓磊¹ 唐培志² 向明钧¹

(1. 吉首大学医学院 湖南 吉首 416000)
(2. 湘西自治州人民医院乳甲外科 湖南 吉首 416000)

A Case Report of Invasive Lobular Carcinoma of Accessory Breast with Metastasis to Endometrium

DONG Xiaolei¹ TANG Peizhi² XIANG Mingjun¹

(1. Medical College of Jishou University Jishou Hunan 416000)
(2. Galactophore Department of People's Hospital in Xiangxi Autonomous Prefecture Jishou Hunan 416000)

【摘要】目的：探讨副乳腺癌及子宫转移癌的临床特点和诊治。方法：回顾性分析湘西自治州人民医院乳甲外科收治的一例浸润性小叶副乳腺癌转移至子宫内膜病例资料，并结合相关文献进行分析。结果：副乳腺癌起病隐匿、临床少见，容易漏诊、误诊；浸润性小叶癌容易发生子宫转移，当出现异常子宫出血时，应尽早取样活检。结论：临床医师需加强副乳腺浸润性小叶癌的认知，并重视副乳腺癌患者的妇科随访。

【关键词】副乳腺癌；浸润性小叶癌；子宫转移；诊断；治疗

[Abstract] Objective: To probe into the clinical features, diagnosis and treatment of accessory breast cancer and uterine metastatic carcinoma. Methods: Retrospective analysis was performed on the data of a case of invasive lobular accessory of breast cancer with metastasis to endometrium treated in Galactophore Department of People's Hospital in Xiangxi Autonomous Prefecture. Results: Accessory breast cancer is insidious and rarely seen in clinic, which is easy to be missed and misdiagnosed. Invasive lobular carcinoma is prone to uterine metastasis and should be biopsied as soon as possible when abnormal uterine bleeding occurs. Conclusion: Clinicians should strengthen the awareness of invasive lobular carcinoma of accessory breast and attach importance to gynecological follow-up of patients with accessory breast cancer.

[Keywords] Accessory breast cancer; Invasive lobular carcinoma; Uterine metastasis; Diagnosis; Treatment

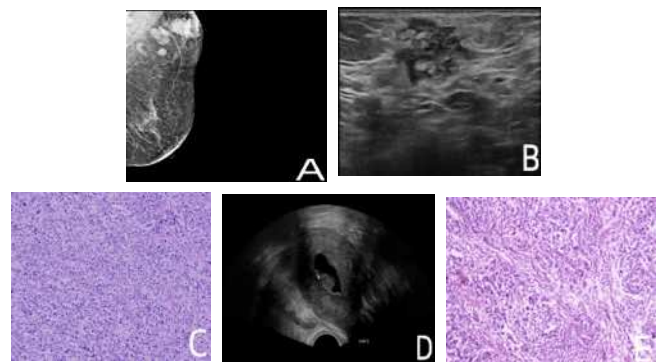
1 背景

乳腺癌(Breast Cancer, BC)是女性最常见的恶性肿瘤之一。2020年，乳腺癌首次超越肺癌，成为全球发病率最高的癌种^[1]。与乳腺癌相比，副乳癌(Supernumerary breast cancer, SBC)则极为少见，发病率约占全部乳腺癌的0.2%~0.6%^[2]。当肿瘤转移至生殖道时，其来源通常是乳腺(34%)和胃肠道(37%)，最常受累的为卵巢和阴道，涉及子宫的仅占3.8%，且子宫肌层比子宫内膜更易受累^[3]。在这里，我们描述了1例浸润性小叶副乳腺癌转移至子宫内膜的病例，探讨了副乳腺癌及子宫转移癌的临床特点和诊治方法，强调了副乳腺癌患者尤其是浸润性小叶癌患者的妇科随访。当行副乳腺癌术后女性生殖系统检查发现子宫内膜病变时，应尽快排除副乳腺癌转移，并进行活检取样以明确诊断。

2 资料

患者女性，55岁，已绝经，2020年5月19日因发现左腋窝肿块半年入院。查体：左侧腋窝顶部可扪及一大约约5.5x4.5x3.0cm肿块，质硬，边界不清，活动度差，无压痛，与皮肤少许粘连。钼靶和彩超均提示左腋窝包块，考虑副乳癌(图A~B)。余相关检查未见明显异常。2020年5月2日行左侧副乳肿块巴德针刺活检术，病理提示：左副乳浸润性小叶癌伴坏死，IHC：ER(50%+)、PR(3%+)、AR(50%)、CerbB-2(1+)、KI-67(60%)。腋窝肿块较大，且与皮肤粘连，行AC-Px8周期(THP 100mg d1, CTX 1000mg d1, P 290mg d1)新辅助化疗，疗效评价部分缓解(Partial Remission, PR)。2020年11月20日行左副乳腺癌根治术+随意皮瓣修复，术后病理提示：浸润性小叶癌，上、下、内、外、皮肤、基底切缘及乳头未见癌；腋窝淋巴结可见癌转移。IHC：ER(3+、80%) PR(2+、

40%)、CerbB-2(2+)、Ki-67(70%)、P63(-)、E-cad(-)、P120(浆+)、CK5/6(-)、AR(50%)、EGFR(-)、NM23(+)、Mam(+)。进一步行FISH检测提示阴性。Miller-payne系统分级为2级(图C)。术后患者恢复良好，继续行来曲唑内分泌治疗，每3个月返院定期随访，病情稳定。2021年4月7日患者因出现了无痛性阴道流血再次入院，妇科彩超提示：宫腔前壁可见大小约12x12x7mm等回声团，腔内可见不规则液性暗区(图D)。2021年4月8日行宫腔镜下宫腔组织吸引术+诊刮术，病理提示：(宫腔、颈管)见弥漫分布性癌。IHC：ER(个别+)、PR(个别+)、CerbB-2(2+)、E-cad(-)、P120(浆+)、Gata-3(+)、CK(+)、Vim(-)、CEA(-)、CK5/6(-)、KI-67(50%+)、AR(热点区60%++)、Mam(+)(图E)，FISH检测提示阴性。结合免疫组化及病史考虑：副乳腺浸润性小叶癌转移。术后，患者采用CDK4/6抑制剂+氟维司群全身姑息性内分泌治疗。目前，患者仍然存治，我们继续对其进行每3个月的定期随访。



图：女，55岁，左侧副乳腺癌伴子宫内膜转移。A：钼靶

示左侧腋窝可见边缘不整的肿物阴影及肿大的淋巴结; B: 彩超示左侧腋窝副乳可见边界欠清、边缘不整低回声肿物, 呈蟹足样改变; C: 副乳腺癌术后病理 HE 染色 $\times 10$; D: 彩超示宫腔前壁可见不规则肿物, 与前壁分界不清, 腔内可见透声差液性暗区; E: 子宫内膜活检术后病理 HE 染色 $\times 20$ 。

3 讨论

副乳系胚胎发育过程中乳腺始基退化失败残留所致, 可发生在“乳线”(腋窝至腹股沟)上的任何部位, 腋下和腋前线处部位是最常见的。副乳可分为完全型副乳和不完全型副乳。乳头、乳晕和乳腺组织同时存在的为完全型, 只有乳头、乳晕或乳腺组织其中一种存在的则为不完全型, 一般不完全型副乳较为常见。它与正常乳腺组织一样会受到内分泌影响, 在哺乳期、孕期和月经来潮前等激素水平变化较大的时期, 副乳也会出现类似的肿胀、疼痛等症状。此外, 副乳可发生与正常乳腺同样的良、恶性肿瘤^[4]。临床上, 副乳腺癌往往以腋窝下或腋前无痛性肿块为首发症状入院, 且通常未见明显伴随症状, 极易误诊、漏诊, 需要与乳腺尾部癌、隐匿性乳腺癌、腋下淋巴结转移等疾病相鉴别^[5]。乳腺癌发病率在男性群体中极低, 但据相关文献报道, 男性患者更有发生罹患副乳腺癌的可能^[6, 7]。因此, 对于临床所见的可疑男性患者更要提高警惕。

超声检查为副乳腺癌首选的影像学检查, 其诊断敏感性和准确度均高于钼靶。其声像图表现为: 形态不规则、边缘不完整、非平行生长、血流信号较丰富、内部可见沙砾样钙化^[8], 这与一般的恶性肿瘤无异。由于副乳腺癌的临床表现和影像学检查均无明显特异性, 我们仍然要依靠病理活检做出准确的诊断。目前, 尚未有副乳腺癌的诊疗共识, 临床中我们依然参考乳腺癌的治疗原则对副乳腺癌患者进行治疗, 即以手术治疗为主的综合治疗^[9]。针对无明显症状、较小的副乳腺, 可不作处理, 注意随访观察即可; 对只有腺体而无输乳系统的副乳腺应予重视, 必要时可予手术切除。乳汁无法排出可能引起囊肿, 且长期淤积的乳汁分解后可能产生致癌因子诱导癌变, 尤其是有乳腺癌高危因素者如有乳腺癌家族史者, 应尽早切除^[4]。由于腋窝血管及淋巴组织丰富, 副乳腺癌更容易发生腋窝淋巴结转移, 手术范围会受到一定的限制, 故放疗适应证可较乳腺癌放宽^[10]。多数学者一致认为, 选择何种术式及是否需要配合新辅助化疗及其他放疗或综合干预主要取决于术前准确诊断与评估^[7], 应根据副乳腺癌的病理类型和淋巴结转移情况规范选择合适的放疗、化疗方案。

在乳腺癌众多的组织学亚型中, 最常见的两种是浸润性导管癌 (Invasive Ductal Carcinoma, IDC) 和浸润性小叶癌 (Invasive Lobular Carcinoma, ILC), 而小叶癌往往是引起胃肠道、妇科和腹膜转移最常见的类型。其中, 近 80% 的乳腺起源的生殖器转移类型是小叶癌, 导管癌则非常罕见, 目前仅有寥寥数例报道。乳腺癌转移的常见部位为肝、肺、骨。当生殖器外肿瘤如乳腺恶性肿瘤转移至子宫时, 它主要位于子宫肌层; 在少数病例中, 转移仅限于子宫内膜^[11]。与导管癌相比, 小叶癌更容易导致子宫内膜转移^[3], 这可能与激素信号和肿瘤生长的浸润模式有关。

本病例中副乳腺癌原发灶、子宫内膜转移灶中 ER、PR、Ki-67 和 Mam 均呈阳性表达、CerbB-2 呈低表达, p120 呈胞质

阳性表达、CK5/6、E-cadherin 呈阴性表达, 两者高度相似的免疫表型提示子宫内膜转移癌可能来源于副乳腺癌。除此之外, 鉴于 Gata-3 在转移性、浸润性乳腺癌中的高表达^[12], 本次子宫病检结果中其阳性表达也提示着该妇科肿瘤应与副乳腺癌来源一致。不同的免疫表型因子具有不同的生物学特性, 在乳腺癌发生发展、浸润转移过程中亦可能发挥一定作用^[13]。与肿瘤转移相关的常见抗体有 HER-2、Mammoglobin、E-cadherin、P120 等。HER-2 是重要的原癌基因, 其过度表达容易引起肿瘤侵袭性增强而致患者预后不良。Mammoglobin 是一种特异地表达于乳腺上皮细胞、原发性乳腺癌组织的分泌性球蛋白, 可用于检测原发性及转移性乳腺癌, 尤其是淋巴结微转移^[14]。E-cadherin 是肿瘤浸润的抑制基因, 是一种上皮细胞黏附蛋白。它的过表达会增强细胞自身黏附力、与细胞基质的黏附力和与其他细胞的黏附力^[15], E-cadherin 表达阳性常提示肿瘤来源于乳腺导管^[16]。p120 是一种细胞内信号传导分子和细胞黏附分子, 是连环蛋白家族新成员。在正常细胞中与 E-cadherin 形成连环素-钙黏素复合体, 能够调节钙黏蛋白更新、代谢, 在细胞的粘附运动中起重要作用, 与细胞迁移、侵袭等有重要关系^[17]。E-cad 阴性、P120 细胞质阳性可以作为 ILC 表达模式; 而 E-cad 及 P120 胞膜阳性可以作为 IDC 表达模式^[18], 本病例中的原发灶及转移灶均为典型的 ILC 表达模式。相关研究^[19]表明, 妇科转移往往发生在年龄较小(绝经前)的乳腺癌患者中, 且淋巴结转移频率更高, 通常具有 ILC 表型特征 (E-cad 表达缺失为最重要的特征)。然而, 在收集的病例资料中, 免疫组化结果提示它们很少表达与肿瘤转移侵袭有关的生物学基因如 HER-2、p53 等, 反而以较低频率表达 Ki-67, McCart Reed 等人^[20]的研究支持这一说法, 本病例的两次病理活检结果也与之相符。总体而言, 浸润性小叶癌患者免疫组化结果表现出的良好预后与其低下的总体生存率相矛盾, 其具体原因尚待研究。

子宫内膜转移癌的临床表现无明显特异性。当子宫内膜受累时, 异常子宫出血 (Abnormal Uterine Bleeding, AUB) 往往是第一症状, 偶尔伴随贫血、消瘦等全身症状, 部分也可以表现为异常阴道溢液、下腹部坠痛、盆腔包块等。一些内分泌治疗药物如三苯氧胺、他昔莫芬等, 由于其微弱的雌激素效应导致女性生殖道内的增生性病变, 可能增加罹患子宫内膜癌的风险^[21]。临床上在诊断子宫内膜转移癌时, 其组织病理学特征和 IHC 结果应与原发肿瘤一致, 这是因为由药物诱发的子宫内膜原发性疾病和子宫内膜转移癌的治疗方法大不相同。对于原发性子宫疾病, 应以手术切除为主; 而对于终末晚期的转移患者, 由于手术达不到根治的目的, 往往采取姑息性治疗如全身化疗、内分泌治疗等。我们必须明确妇科肿瘤的来源, 这也强调了病理诊断的重要性。本病例患者副乳腺癌术后采用芳香化酶抑制剂来曲唑进行内分泌治疗, 与三苯氧胺这类雌激素受体竞争性拮抗剂相比, 它可以减轻内膜病变的发生率、而对预防副乳腺癌复发等疗效无明显差异^[22]。芳香化酶抑制剂可能会引起骨质疏松和骨折, 但在我们的随访中, 该病人并未出现相关不良反应。

综上所述, 副乳腺癌起病隐匿, 早期临床表现和影像学检查均无特异性, 往往容易出现漏诊、误诊, 延误最佳的治疗时机。对于副乳腺癌的诊断, 需要临床医生加强副乳生理性和病理

性的认知,对于“乳线”上出现的可疑包块,要存有副乳腺的概念。此外,还应积极运用穿刺活检、超声检查等手段,尽早明确副乳腺癌的诊断。副乳腺癌临床少见,发生转移更不常见,侵犯生殖系统尤其是子宫内膜极为罕见。临床上诊断妇科转移癌时,必须通过组织病理学特征和 IHC 结果明确转移癌来源与原发肿瘤一致。发生子宫转移时,临床症状与侵犯部位有关,但异常子宫出血(尤其是绝经后出血)是最重要的症状。当副乳腺癌患者出现盆腔不明包块或不规则阴道流血等症状时,应警惕是否可能发生子宫内膜转移。尤其是浸润性小叶型患者,应更加重视全面的随访。当常规的妇科随访出现异常子宫出血或异常妇科超声结果时,应考虑原发性或继发性肿瘤的可能性,并尽早进行活检取样明确诊断,以便后续的治疗。

参考文献:

- [1] Ferlay, J., et al., Cancer statistics for the year 2020: An overview[J]. International journal of cancer, 2021.
- [2] Binstock, A., A.L. Smith and A.B. Olawiyi, Recurrent breast carcinoma presenting as postmenopausal vaginal bleeding: A case report[J]. Gynecologic oncology reports, 2014. 10:38-40.
- [3] Rahmani, M., F. Nili and E. Tabibian, Endometrial Metastasis from Ductal Breast Carcinoma: A Case Report with Literature Review[J]. The American journal of case reports, 2018. 19:494-499.
- [4] 马毅与孟刚, 副乳腺肿瘤的诊断和治疗 [J]. 中国癌症杂志, 2000(06): 65-66.
- [5] 代雅琳等, 副乳癌 5 例诊疗体会及文献复习 [J]. 医药论坛杂志, 2021. 42(18): 44-47.
- [6] Grimshaw, E.C. and P.R. Cohen, Supernumerary nipple and seminoma: case report and review of polythelia and genitourinary cancers[J]. Dermatology online journal, 2013. 19(1):4.
- [7] 宋天豹等, 副乳腺癌与常规乳腺癌临床特点和 HER2 表达分析 [J]. 中国现代普通外科进展, 2020. 23(01): 57-60.
- [8] 许家顺, 李晓东与杨化, 副乳癌的超声诊断价值 [J]. 影像研究与医学应用, 2018. 2(22): 131-132.
- [9] 朱壁法与陶维阳, 副乳腺癌 17 例临床病理特征及预后分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2019. 27(04): 584-587.
- [10] 李英与郑磊, 副乳腺癌 38 例临床分析 [J]. 青海医药杂志, 2011. 41(03): 15-17.
- [11] Razia, S., et al., Metastasis of breast cancer to an endometrial polyp, the cervix and a leiomyoma: A case report and review of the literature[J]. Oncology Letters, 2017. 14(4):4585-4592.
- [12] 开蕾, 段书强与张二春, GATA3 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 安徽医学, 2017. 38(08): 1049-1051.
- [13] 孟令新等, 乳腺癌子宫内转移 3 例临床病理分析 [J]. 中国癌症防治杂志, 2016. 8(06): 378-382.
- [14] Zehentner, B.K. and D. Carter, Mammaglobin: a candidate diagnostic marker for breast cancer[J]. Clinical biochemistry, 2004. 37(4): 249-57.
- [15] Turashvili, G., et al., Novel immunohistochemical markers for the differentiation of lobular and ductal invasive breast carcinomas[J]. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 2007. 151(1):59-64.
- [16] 李丹与姚婵, 乳腺癌子宫转移 1 例报道 [J]. 中国癌症防治杂志, 2016. 8(01): 69-70.
- [17] 娜仁等, P120 和 E-cad 在乳腺癌中的表达及鉴别诊断意义 [J]. 中国妇幼保健, 2012. 27(06): 896-899.
- [18] 金夏祥等, E-cadherin P120~(ctn) 在乳腺癌中的表达及意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2013. 40(03): 144-147.
- [19] Kutasovic, J.R., et al., Breast cancer metastasis to gynaecological organs: a clinico-pathological and molecular profiling study[J]. The journal of pathology. Clinical research, 2019. 5(1):25-39.
- [20] McCart Reed, A.E., et al., Invasive lobular carcinoma of the breast: morphology, biomarkers and 'omics[J]. Breast cancer research : BCR, 2015. 17:12.
- [21] Houghton, J.P., et al., Metastatic breast lobular carcinoma involving tamoxifen-associated endometrial polyps: report of two cases and review of tamoxifen-associated polypoid uterine lesions[J]. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc, 2003. 16(4):395-8.
- [22] 袁芳等, 乳腺癌患者术后服用三苯氧胺后子宫内膜病变的临床病理分析 [J]. 肿瘤防治研究, 2012. 39(08): 970-972.

作者简介:

1. 董晓磊, 吉首大学医学院 2020 级临床医学专业硕士研究生, 研究方向: 外科学。
2. 唐培志, 湘西自治州人民医院乳甲外科, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 乳腺癌、甲状腺癌的外科手术及综合治疗。
3. 向明钧, 吉首大学医学院, 教授, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤分子生物学。