

引用本文:王玉佳,杨海松,张馨,等.隐匿性乳腺癌3例诊治体会[J].安徽医药,2023,27(9):1775-1778.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.09.017.

◇临床医学◇



隐匿性乳腺癌3例诊治体会

王玉佳¹,杨海松²,张馨²,张世泳²,岳红双²,毛大华²

作者单位:¹贵州医科大学研究生院,贵州 贵阳 550001;²贵州医科大学附属医院乳腺外科,贵州 贵阳 550001

通信作者:毛大华,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为乳腺良恶性疾病的诊治及研究工作,Email:775052677@qq.com

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwmkj2021-377)

摘要: **目的** 回顾性分析3例以腋窝淋巴结转移癌为首表现的隐匿性乳腺癌(OBC)病人的临床资料,探讨其诊断与治疗经验。**方法** 选取贵州医科大学附属医院2015年12月至2021年1月收治的因腋下无痛性肿块而就诊的OBC病人3例,观察其临床特点,分析其诊断、治疗及预后。**结果** 3例病人均病理确诊为淋巴结转移性腺癌,结合免疫组织化学并经乳房检查、氟-18标记氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(18F-FDG PET/CT)、全身其他系统检查阴性而明确诊断OBC。3例病人均接受新辅助化疗,均行全乳切除+腋窝淋巴结清扫,术后均接受放疗,2例行内分泌治疗。3例病人均获随访,随访时间为12~72个月,1例病人术后2年出现同侧锁骨上淋巴结转移,经化疗联合分子靶向治疗后未见复发转移;其余2例均无瘤生存至今,未见局部复发和远处转移。**结论** OBC发病隐匿,以腋下无痛性肿物就诊的中老年女性应首先考虑为OBC。在诊断上除腋窝淋巴结活检、免疫组织化学分析及常规的乳腺相关检查外,18F-FDG PET/CT的应用有助于排除相关转移癌部位而明确OBC的临床诊断。在治疗上,新辅助化疗可提高临床缓解率,改善病人预后。

关键词: 乳腺肿瘤; 氟-18标记氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像; 新辅助化疗; 预后

Diagnosis and treatment of occult breast cancer: a report of 3 cases

WANG Yujia¹, YANG Haisong², ZHANG Xin², ZHANG Shiyong², YUE Hongshuang², MAO Dahua²

Author Affiliations:¹Graduate School, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China;

²Department of Breast Surgery, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China

Abstract: **Objective** To retrospectively analyze the clinical data of 3 cases of occult breast cancer with axillary lymph node metastasis as initial manifestation, and to explore its diagnosis and treatment. **Methods** Three OBC patients were selected, who sought medical advice due to painless axillary mass and were admitted to The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from December 2015 to January 2021. The clinical characteristics were observed, and the diagnosis, therapy and prognosis were analyzed. **Results** Axillary lymph node specimens of all three cases were diagnosed as metastatic adenocarcinoma by histopathological examination, and immunohistochemical analysis confirmed the diagnosis of OBC. Physical examination, Fluorine-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography (18F-FDG PET/CT) and tests of other systems revealed no evidence of occult primary cancers or extra-mammary tumors. All of the patients were treated with neoadjuvant chemotherapy. Afterwards, all patients were given modified radical mastectomy. After surgical intervention, three patients were treated with adjuvant radiation therapy, and two of them were treated with endocrinotherapy afterwards. Follow-up ranged from 12-72 months. Two years after surgery, one patient had ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis. And she was free of disease relapse and metastasis through being treated with chemotherapy and target therapy. The other two patients were still alive without local recurrence and distant metastasis of tumor. **Conclusions** OBC occurs to patients occultly, and it should be taken into consideration in middle-aged and old women presenting with painless axillary masses. Biopsy, immunohistochemistry and routine breast exams can help to diagnose. Besides, 18F-FDG PET/CT is essential to exclude the presence of occult primary cancers and extra-mammary tumors so as to confirm the clinical diagnosis of OBC. As for treatment, neoadjuvant chemotherapy can improve the clinical response rate and prognosis.

Key words: Breast neoplasms; 18F-FDG PET/CT; Neoadjuvant chemotherapy; Prognosis

隐匿性乳腺癌(occult breast cancer, OBC)是一种少见的特殊类型乳腺癌,其首发症状一般是腋窝

淋巴结转移或其他部位转移,而通过乳房的查体和影像学检查(超声、钼靶、核磁共振)均未发现乳房

原发病灶,并且排除了其他来源的特殊类型的乳腺癌^[1]。由于该类型乳腺癌临床较为少见,因此缺乏大样本的临床研究,关于隐匿性乳腺癌的诊断和治疗尚存在争议。本研究通过回顾性分析3例隐匿性乳腺癌病人的临床资料,对其诊断、治疗和预后进行分析和总结,旨在为临床工作提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 贵州医科大学附属医院乳腺外科2015年12月至2021年1月共收治OBC病人3例,均为女性,年龄45~64岁,平均年龄55.67岁,中位年龄58岁。其中2例已绝经。3例病人均以腋窝淋巴结肿大为首发症状,其中1例伴锁骨上淋巴结肿大,左侧者1例,右侧者2例。发病时间6周至10个月,平均3.1个月。本研究获得病人或其近亲属知情同意,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 诊断 本组中3例病人入院时经体格检查均未发现双侧乳房有明确肿物,均行乳腺钼靶、乳腺超声、核磁共振检查,均未发现明确的乳腺占位性病变。氟-18标记氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(fluorine-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomograph, 18F-FDG PET/CT)检查结果显示3例病人均有腋窝淋巴结异常放射性浓聚,其中1例伴有锁骨上淋巴结异常放射性浓聚,考虑转移,其余全身各器官均未发现异常放射性浓聚,除外其他器官原发可能。3例病人均行病理活检,其中2例行空芯针穿刺,1例行腋窝淋巴结活检,均明确诊断为腋窝淋巴结转移性腺癌;进一步行免疫组织化学检测,检测指标包括雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(Her-2)、癌胚抗原、细胞角蛋白7(CK7)、细胞角蛋白20(CK20)、抗黑素瘤特异性单抗(HMB45)、S-100蛋白(S-100)、甲状腺转录因子-1(TTF-1)及甲状腺球蛋白(Tg)表达水平。其中,ER和PR阳性2例,ER和PR阴性1例,Her-2阳性0例,CK7阳性3例,癌胚抗原、CK20、HMB45、S-100、TTF-1及Tg均阴性。进一步排除乳腺以外其他器官肿瘤转移到腋窝的可能性,明确了OBC的诊断。

1.3 治疗 本组3例病人在乳腺癌诊断明确后均接受了新辅助化疗,方案为剂量密集蒽环-紫杉序贯方案,共治疗16个周期,EC方案:表柔比星100 mg/m²静脉滴注d1,环磷酰胺600 mg/m²静脉滴注d1,14 d为1个治疗周期,共4个周期;序贯P方案:紫杉醇注射液100 mg/m²静脉滴注d1,7 d为1个治疗周期,共12个周期。病人耐受性好,均完成治疗。3例病人均无保乳意愿,接受全乳切除+腋窝淋巴结清扫,

所有病人术后乳房大体标本病理检查均未发现乳腺病灶,腋窝淋巴结病理检查均达病理完全缓解(pathologic complete response, PCR)。术后均接受放疗,采用胸壁+锁骨上淋巴引流区照射,剂量为50~60 Gy/28次;其中2例ER、PR阳性病人后续接受了内分泌治疗,口服来曲唑,每次2.5 mg,每日1次,治疗周期均为5年。

1.4 随访 对本组3例病人进行了电话结合门诊的随访,随访时间为2016年1月至2021年12月,中位随访时间45个月,随访截至2021年12月31日,无失访病例。随访内容主要为是否出现局部复发及远处转移、病人的生活状态等。

2 结果

1例入院时伴锁骨上淋巴结转移的病人在治疗结束2年后,出现同侧锁骨上淋巴结肿大,经淋巴结切除活检病理确诊为腺癌,免疫组织化学:ER、PR阴性,Her-2阳性(原免疫组织化学:ER、PR及Her-2阴性),接受了化疗,化疗方案为多西他赛75 mg/m²静脉滴注d1、依托泊苷100 mg/m²静脉滴注d1,1个治疗周期为21 d,共6个周期,同时联合曲妥珠单抗行分子靶向治疗,8 mg/kg初始负荷量后,每3周6 mg/kg维持量,静脉滴注,靶向治疗时间为1年。随访期间病人未发现局部复发和远处转移;另外2例病人随访期间的影像学检查(超声、钼靶、核磁共振)及肿瘤标志物检测结果未发现明显异常,无局部复发或远处转移征象,无瘤生存至今。

3 讨论

隐匿性乳腺癌是临床上较为少见的一种特殊类型乳腺癌,1907年由Halsted^[2]首先报道。国内外发病率占同期乳腺癌的0.3%~1.0%^[3]。本次报告隐匿性乳腺癌病例3例,约占同期原发性乳腺癌的0.4%,与文献报道相符。由于OBC病人最主要、最先出现的临床表现往往是腋窝淋巴结进行性肿大,临床中较为少见,所以容易被病人及临床医师忽视,从而造成误诊和漏诊。本次报告3例病人在发现腋窝淋巴结肿大后未重视,平均3.1个月后才就诊,其中1例首诊时发现伴有锁骨上淋巴结肿大,考虑为就诊较晚导致疾病进展所致;另有1例在院外行腋窝淋巴结切除活检后未能确诊而转诊到我院,导致病情延误。由此可提示临床医师,在临床上对不明原因出现腋窝淋巴结进行性肿大的女性病人,尤其是经组织病理学检查确诊为转移性腺癌的病例应给予高度警惕,其90%可能来源于乳腺,考虑隐性乳腺癌的可能^[4]。因此,需要对乳腺做完整全面的检查,包括触诊、乳腺超声、乳腺钼靶、乳腺核磁等检查以寻找乳腺原发病灶。乳腺磁共振成像

是目前检测乳腺癌较为敏感的手段^[5-7],本组3例病人经乳腺核磁检查均未发现乳腺原发病灶。由于腋窝淋巴结转移癌还可能来源于其他部位的肿瘤,如消化道肿瘤、甲状腺癌、卵巢癌、肺癌等,因此常规还需行胸部、腹部、盆腔等部位的影像学检查以排除其他器官来源的肿瘤,进而方能明确诊断为隐匿性乳腺癌^[8]。18F-FDG PET/CT是一种被广泛认可的重要分子影像检查,它的最大优势是结合了功能显像和结构显像,并可以发现普通影像学检查难以发现的全身微小病变。但目前在乳腺癌中主要应用于分期、疗效评估、复发和转移灶的诊断等方面^[9-12],而在OBC的诊断上鲜有报道。有研究报道了3例OBC,应用18F-FDG PET/CT检测出乳腺原发病灶,但其他传统影像学并未发现^[13-14]。同时,18F-FDG PET/CT具有较好的特异性,Guney等^[15]认为,对于乳腺原发肿瘤的检测,核磁和PET/CT的灵敏度分别为84%和80%,但其特异度分别为83.9%和92.2%。因此本团队认为,相对于传统的影像学检查,PET/CT的优点在于一次显像可以检查全身,并且它同时具有正电子成像的高灵敏度和核磁的高软组织分辨率,使得OBC诊断的准确性有很大的提高。但由于PET/CT的18F-FDG并非肿瘤特异性显像剂,炎症、肉芽肿等良性病变亦可摄取较多的18F-FDG而出现假阳性,而如生长缓慢和体积太小的肿瘤,也可能无法显示18F-FDG摄取,从而导致假阴性;并且PET/CT费用昂贵,在多数医疗机构仍未纳入医保,在选择该检查时需考虑病人经济情况,所以在临床实践中并非每位病人都会进行PET/CT检查。本组3例病人均应用PET/CT进行全身检查,结果显示除腋窝及锁骨上淋巴结外,全身各器官均未发现异常放射性浓聚。进一步明确了隐匿性乳腺癌的临床诊断。

除上述辅助检查外,病理检查及免疫组织化学指标对于确定原发肿瘤的来源和明确诊断也具有很高的实用价值。如ER、PR、Her-2、CK7、E-cadherin和大囊肿病液体蛋白-15(gross cystic disease fluid protein-15, GCDPF-15)阳性,是支持乳腺癌诊断的重要指标;HMB45、S-100阳性是可考虑恶性黑色素瘤的可能;TTF-1、Tg阳性可考虑甲状腺癌或肺癌来源的;癌胚抗原、CK20阳性,CK7阴性则可能是消化系统来源的肿瘤。本次报告3例病人术前均经肿大淋巴结切除活检或穿刺活检,病理明确诊断为淋巴结转移癌,免疫组织化学结果显示:ER、PR阳性2例,ER和PR阴性1例,Her-2阳性0例,CK7阳性3例,癌胚抗原、CK20、HMB45、S-100、TTF-1及Tg均阴性,结合病人胸部、腹部、盆腔等部位的影像学

检查均未发现明显恶性病灶,所以排除了其他器官来源的肿瘤转移至腋窝淋巴结的可能。

OBC发病率低,缺乏治疗的直接循证医学证据,因此在治疗上尚无统一标准。根据NCCN指南推荐并结合多项回顾性研究,目前认为OBC治疗的关键在于术前诊断乳腺有无病灶。对于术前发现乳腺存在可疑病灶并经病理证实有癌性病灶的OBC病人,需根据乳腺癌的临床分期及高危因素进行治疗。而术前诊断乳腺无病灶的病人,则可依据淋巴结转移情况按非隐匿性Ⅱ、Ⅲ期乳腺癌治疗指南选择治疗方案:在局部治疗上,可行全乳切除加腋窝淋巴结清扫及放疗或全乳放疗加腋窝淋巴结清扫(可选择腋窝淋巴结放疗);在全身治疗上,可选择化疗、内分泌治疗、靶向治疗等。从目前的文献报道看,大多数OBC病人的治疗倾向于先行手术再行全身治疗,相关预后的报道差异较大^[16-19]。在乳腺癌综合治疗的策略中,化疗是控制复发转移的主要治疗方法之一,而新辅助化疗具有降低肿瘤分期、提高手术切除率和增加保乳手术机会的优势,若通过新辅助化疗后病理达到完全缓解,病人可获得较好的生存获益,故新辅助化疗逐渐广泛应用于乳腺癌治疗中^[20-23],但其在OBC治疗中应用的报道少见。根据2021年CSCO乳腺癌诊治指南^[24],新辅助治疗可应用于不可手术的隐匿性乳腺癌病人。本组3例病人均行新辅助化疗,方案为剂量密集蒽环-紫杉的序贯方案,病人耐受性好,均顺利完成治疗。最后3例手术病人均达PCR,取得了较好的临床疗效。在局部治疗上,本组3例病人在新辅助化疗完成后选择接受手术治疗,且均无保乳意愿,因此手术方式选择患侧“全乳切除+腋窝淋巴结清扫术”,术后均接受局部放疗。

隐匿性乳腺癌虽然是一种特殊类型乳腺癌,但影响其预后的主要因素与普通类型乳腺癌相同^[25],如肿瘤病理类型、分子分型、腋窝淋巴结转移的数量、有无锁骨上淋巴结转移、有无其他器官的远处转移、选择的治疗方式等有关。本组3例病人均获随访,其中2例病人经过新辅助化疗、手术、放疗、内分泌治疗等综合治疗,均无瘤生存至今;1例三阴性隐匿性乳腺癌并锁骨上淋巴结转移的病人,在治疗结束后2年,出现同侧锁骨上淋巴结肿大,经切除活检证实为淋巴结转移癌,分子分型改变为Her-2过表达型,给予化疗及分子靶向治疗后,随访至今未见局部复发,远处也未见转移病灶。

综上所述,本团队认为对于OBC这种特殊类型的乳腺癌,在诊断上除常规的乳腺相关检查外,18F-FDG PET/CT的应用有助于明确隐匿性乳腺癌的临

床诊断。在OBC治疗上,本研究虽然例数较少,但随访结果提示新辅助化疗取得了较好预后,为临床诊疗OBC提供了新的思路和依据。当然,本研究是一项回顾性小样本分析,还需大型多中心临床研究提供充足的循证医学证据,为OBC的临床诊断和治疗提供更规范合理的方案。

参考文献

- [1] WILD JB, THRUSH S, VIDYA R, et al. What can National Registry data tell us about occult breast cancer? [J]. Chinese Clinical Oncology, 2019, 8(S1): S15.
- [2] HALSTED WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast [J]. Annals of Surgery, 1907, 46(1): 1-19.
- [3] 郭术楠, 汪庚明. 男性隐匿性乳腺癌一例并文献复习[J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47(1): 60-61.
- [4] WANG XY, FAN L, YAN W, et al. Axillary lymph node metastasis as the first manifestation of male occult breast cancer: a case report [J/OL]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(50): e13706. DOI: 10.1097/MD.00000000000013706.
- [5] LAN FF. Role of preoperative MRI in the management of newly diagnosed breast cancer patients [J]. J Am Coll Surg, 2020, 230(3): 331-339.
- [6] DU S, GAO S, ZHANG L, et al. Improved discrimination of molecular subtypes in invasive breast cancer: comparison of multiple quantitative parameters from breast MRI [J]. Magn Reson Imaging, 2021, 77: 148-158.
- [7] 张俊杰, 杨晓棠, 杜笑松, 等. 隐匿性乳腺癌的MRI表现及临床病理特征[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(1): 40-45.
- [8] 葛现才, 殷德英, 张勤, 等. 隐匿性乳腺癌的诊疗现状分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2021, 15(6): 381-383. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2021.06.009.
- [9] 李运轩, 沈聪, 郑安琪, 等. 18F-FDG PET/CT在预测乳腺癌分子表型中的价值[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(6): 885-891.
- [10] 姑丽吉米拉·阿地力, 肖开提·阿不都哈德尔, 李慧芳, 等. 18F-FDG PET/CT在乳腺癌术后患者复发转移的诊断、治疗中的临床应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(1): 126-128.
- [11] 尹剑桥, 李午生, 刘彩刚, 等. 18F-FDG PET/CT对乳腺癌随访疗效的评估及与Ki67和COX-2表达相关性的研究[J]. 中国医学装备, 2021, 18(7): 83-87.
- [12] 战莹, 王治国, 武晓丹, 等. 18 F-脱氧葡萄糖PET/CT在乳腺癌术前诊断与TNM分期中的临床应用[J]. 中国临床实用医学, 2018, 9(5): 13-16.
- [13] TAKABATAKE D, TAIRA N, AOGI K, et al. Two cases of occult breast cancer in which PET-CT was helpful in identifying primary tumors [J]. Breast Cancer, 2008, 15(2): 181-184.
- [14] SOUNDARARAJAN R, NASWA N, KARUNANITHI S, et al. Occult breast primary malignancy presenting as isolated axillary lymph node metastasis: early detection of primary site by 18F-FDG PET/CT [J]. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2016, 19(B): 5-7.
- [15] GUNNEY IB, DALCI K, TEKE ZT, et al. A prospective comparative study of ultrasonography, contrast-enhanced MRI and 18F-FDG PET/CT for preoperative detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients [J]. Ann Ital Chir, 2020, 91: 458-464.
- [16] 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.
- [17] ZHANG Y, WU D, ZHAO B, et al. Application of neoadjuvant chemotherapy combined with anlotinib in occult breast cancer: a case report and review of literature [J]. World J Clin Cases, 2021, 9(4): 919-926.
- [18] 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.
- [19] 蒋莉, 田廷伦, 钟晓蓉, 等. 单中心25例隐匿性乳腺癌的临床病理特征及预后分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(3): 186-190.
- [20] TAMIRISA N, HUNT KK. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline [J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29: 1489-1492.
- [21] 李英谱, 庞达. 乳腺癌新辅助化疗疗效的影像学评估研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(4): 740-744.
- [22] LEON-FERRE RA, HIEKEN TJ, BOUGHEY JC. The Landmark series: neoadjuvant chemotherapy for triple-negative and HER2-positive breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(4): 2111-2119.
- [23] CHEN F, MA LY, YI F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer - a real-world practice with multidisciplinary team in southern China [J]. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research, 2021, 36(1): 28243-28252.
- [24] 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(2021年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
- [25] 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.

(收稿日期: 2022-04-16, 修回日期: 2022-05-09)