

· 病例报告 ·

## 乳腺癌、肺癌双原发癌1例报告

庞丽俊<sup>1</sup>, 曹 诚<sup>2</sup>, 华一佳<sup>2</sup>, 曾天宇<sup>2</sup>, 杨 帆<sup>2</sup>, 孙春晓<sup>2</sup>, 黄 香<sup>2</sup>, 殷咏梅<sup>2</sup>, 李 薇<sup>2,3\*</sup><sup>1</sup>南京医科大学附属江苏盛泽医院肿瘤内科, 江苏 苏州 215228; <sup>2</sup>南京医科大学第一临床医学院, 南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029; <sup>3</sup>南京医科大学附属逸夫医院肿瘤科, 江苏 南京 211166

[关键词] 乳腺癌; 肺癌; 双原发癌

[中图分类号] R737.9; R734.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)11-1696-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20191135

乳腺癌和肺癌是影响我国女性健康最常见的恶性肿瘤。乳腺癌位居我国女性恶性肿瘤发病率第1位<sup>[1]</sup>, 肺癌位居第2位<sup>[2]</sup>。随着乳腺癌诊断及治疗技术的不断提高, 乳腺癌患者的生存时间得以延长<sup>[3]</sup>。然而, 乳腺癌患者继发第二原发癌仍比较常见<sup>[4]</sup>。乳腺癌、肺癌双原发癌国内文献报道较少, 本文现报道1例乳腺癌、肺癌双原发癌患者。

### 1 病例资料

患者, 女, 52岁, 因“咳嗽胸闷1月余”, 2017年3月入院。患者于2006年3月6日行“右乳癌根治术”, 术后分期ⅢA期(pT2N2M0), 免疫组化示: 雌激素受体(estrogen receptor, ER)(-), 孕激素受体(progesterone receptor, PR)(-), 人表皮生长因子受体-2(human epithelial growth factor receptor 2, HER2)(+++), 术后行“表阿霉素+多西他赛”化疗6个周期, 后行放疗(具体范围、剂量不详)。2017年2月, 无明显诱因下出现咳嗽、胸闷, 1个月后加重, 于2017年3月7日查胸部CT示: 两肺、胸膜多发转移, 纵隔及两侧肺门、腋窝多发肿大淋巴结, 部分融合, 考虑转移(图1A、B)。行胸腔穿刺术, 胸水中见肿瘤细胞, 免疫组化示: 细胞角蛋白(cytokeratin, CK)7(弥漫强+), CK20(-), CK5/6(-), 钙结合蛋白(calretinin, CR)(-), 癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)(弥漫强+), 甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)(-), 天冬氨酸蛋白酶A

(novel aspartic proteinase A, NapsinA)(-), 糖类抗原199(carbohydrate antigen 199, CA199)(部分+), ER(-), PR(-), GATA结合蛋白3(GATA-binding protein 3, GATA3)(部分+), 巨囊性病液蛋白15(gross cystic disease fluid protein, GCDFP15)(少部分+), 配对盒基因8(paired-box 8, PAX8)(-), 胸水见腺癌细胞, 考虑乳腺癌来源可能性大。2017年3月10日予以“曲妥珠单抗+紫杉醇脂质体”方案治疗, 并予以“顺铂”胸腔灌注。2个周期后, 2017年5月15日复查CT(图1C、D)示: 两肺、胸膜多发转移, 右侧后胸膜病灶较前明显增大, 疗效评估为进展。

考虑到患者治疗效果欠佳, 与患者及家属沟通后, 希望行穿刺活检, 明确肺转移病灶性质, 从而指导后续治疗。遂于2017年5月17日行左上肺穿刺活检, 病理示: 腺癌。免疫组化示 NapsinA(++), TTF1(++), CK7(++), CK20(-), ER(-), PR(散在+), CEA(-), Villin(-), GATA3(-), GCDFP(-), HER2(-), Ki67(约20%+), 浸润性腺癌, 符合肺起源可能(图2A~C)。病理结果与胸水肿瘤细胞病理大相径庭, 此次肺穿刺结果提示病灶肺来源。按照治疗指南, 行基因检测结果示: 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)第19外显子突变型, 第18、20、21外显子均未检测到突变, 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、原癌基因1酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)融合基因检测均为野生型。考虑患者乳腺癌、肺癌双原发性肿瘤, 2017年5月20日开始口服吉非替尼分子靶向治疗, 并予以“紫杉醇脂质体+顺铂”方案治疗2个周期。2017年7月31日复查CT示: 右肺、右肺门、右侧胸膜病灶, 较前明显

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81772475); 江苏省青年医学重点人才(QNRC2016855)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: real.lw@163.com

增多增大,右侧胸腔积液,部分包裹性,较前增多,纵隔及两肺门、腋窝多发肿大淋巴结,部分融合,考虑转移,较前明显增大(图2D)。疗效评估为进展。

考虑到患者对治疗不敏感,多处肺部病灶可能存在异质性。2017年8月23日行右下肺穿刺,病理示:腺癌。免疫组化示CK7(++),NapsinA(-),TTF1(++),Ki67(约60%+),CEA(++),GATA3(散在+),ER(-),Villin(++),符合肺源性腺癌。基因检测结果示:第18、19、20、21外显子均未检测到突变,ALK、ROS1融合基因检测均为野生型。此次肺穿刺结果提示,虽然为肺原发,但没有EGFR突变,考虑患者肺癌多中心起源可能性大。因患者对“吉非替尼”分子靶向治疗耐药,故予以“培美曲塞+顺铂”化疗。4个周期后病情评估为稳定,定期随访。

2018年5月患者出现胸壁结节,活检示:腺癌。免疫组化示CK7(+),GATA3(+),GCDPF15(+),Ki67(约30%+),HER2(2+),上皮膜抗原(epithelial

membrane antigen,EMA)(+),ER(-),PR(-),TTF1(-),NapsinA(-),转移性乳腺浸润性导管癌,以浸润性微乳头状癌为主(图3)。FISH检测结果提示:HER2(-),予以“阿帕替尼+长春瑞滨”抗血管生成联合治疗。治疗效果不佳。患者末次住院时间2018年6月22日,于2018年10月死亡。

## 2 讨论

近年来,随着肿瘤诊断及治疗水平的提高,乳腺癌患者合并第二原发癌的诊断率不断提高。研究表明,乳腺癌后继发第二原发癌主要有子宫内膜癌、血液系统肿瘤、肺癌等<sup>[5]</sup>。肺癌是乳腺癌较常见的第二原发癌。最新研究表明,乳腺癌后继发第二原发癌肺癌的中位年龄50~59岁,中位间隔时间43.5~60.0个月,占有同期乳腺癌的比例为0.8%~1.4%<sup>[6]</sup>。这提示在临床工作中,要对乳腺癌患者进行长时间的随访。吸烟是乳腺癌、肺癌双原发癌患

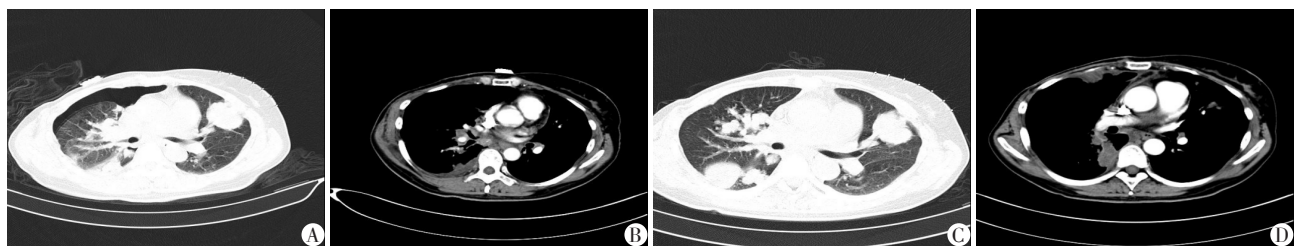


图1 乳腺癌、肺癌双原发癌患者胸部CT  
A、B:两肺、胸膜多发转移,纵隔及两侧肺门、腋窝多发肿大淋巴结,部分融合,考虑转移;C、D:治疗2个月后复查,两肺、胸膜多发转移,右侧后胸膜病灶较前明显增大。

图1 乳腺癌、肺癌双原发癌患者胸部CT

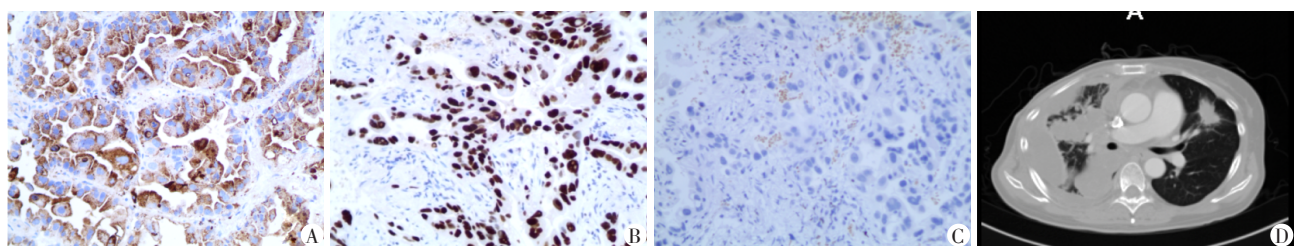


图2 左上肺穿刺活检免疫组化图片(×200)和疾病进展胸部CT  
A、B、C分别显示肿瘤细胞NapsinA(++),TTF1(++),GATA3(-);D:胸部CT示右肺、右肺门、右侧胸膜病灶,较前明显增多增大,右侧胸腔积液,部分包裹性,较前增多。

图2 左上肺穿刺活检免疫组化图片(×200)和疾病进展胸部CT

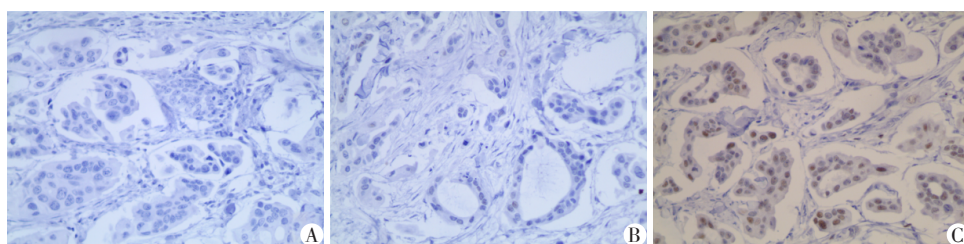


图3 胸壁结节活检免疫组化图片(×200)  
A~C分别显示肿瘤细胞NapsinA(-),TTF1(-),GATA3(+)

图3 胸壁结节活检免疫组化图片(×200)

者的重要危险因素,乳腺癌患者有吸烟史,特别是术后接受放疗的患者,其肺癌的发病率比不吸烟者高5~10倍<sup>[7]</sup>。放疗、化疗也是乳腺癌、肺癌双原发癌的重要危险因素。有研究表明,雌激素与肺癌关系密切,许多肺癌细胞同时伴有ER的过表达<sup>[8]</sup>。且ER阳性患者生存时间长,乳腺癌后合并原发性肺癌的比例亦有增加<sup>[9]</sup>。在诊断方面,需与乳腺癌肺转移灶相鉴别。病理诊断为鉴别原发性肺癌和肺转移灶的金标准,免疫组化病理诊断帮助区分原发灶、转移灶。研究表明,病理学中GATA3的免疫组化表达主要用于支持癌为乳腺或尿路上皮来源,GATA3在乳腺癌中高表达,乳腺癌转移灶GATA3也呈高表达<sup>[10-11]</sup>。并且,TTF-1和NapsinA对原发性肺腺癌的诊断均有较高价值<sup>[12]</sup>。乳腺癌、肺癌双原发癌治疗现状少有报道,治疗方式主要有手术、化疗、分子靶向治疗。早期乳腺癌合并肺癌,其生存期主要取决于肺癌,不适当的治疗会明显影响预后。

本例病例资料中,患者于2006年行乳腺癌根治术,术后行放疗化疗。时隔10年后,2017年3月发现肺门、纵隔、胸膜等多发占位,胸水脱落细胞免疫组化提示乳腺癌转移。予以常规乳腺癌方案治疗后效果不佳,于2017年5月行肺穿刺活检,诊断原发性肺癌,由此确诊双原发癌。该患者乳腺癌10年后继发肺癌,提示乳腺癌患者需要更长时间的随访观察,早期发现异常病灶。该患者胸水免疫组化及后期的胸壁穿刺活检组织均证实为乳腺癌转移,2次肺穿刺活检均证实为肺腺癌,说明诊断过程中除了相关影像学检查外,还应进一步完善细胞学、组织学等病理诊断来区分原发灶、转移灶。对患者肺部病灶不同部位进行穿刺活检,结果显示一处为EGFR第19外显子突变型,另一处为野生型,说明患者不仅存在双原发肿瘤,肺癌也存在肿瘤异质性,也是临床治疗当中应该注意的问题。提示当发现治疗效果与初始判断相差甚远时,二次活检的必要性。该乳腺癌、肺癌双原发患者经多学科诊疗模式(multidisciplinary team, MDT)讨论后,因乳腺癌、肺癌双原发癌无治疗指南规范,权衡利弊后,根据病理结果,治疗过程中行多种方案化疗、分子靶向治疗,但是仍然很快出现进展,预后差。

有研究资料表明,乳腺癌继发肺癌以腺癌为主,这可能与乳腺癌与肺癌之间存在某种克隆进化联系有关<sup>[6]</sup>,但是具体机制不明。探讨乳腺癌、肺癌

双原发癌的发病机制以及相互间的联系,寻求早期干预的途径和诊疗,使乳腺癌、肺癌双原发癌患者获得长期的生存是今后探索的方向。

#### [参考文献]

- [1] 李贺,郑荣寿,张思维,等. 2014年中国女性乳腺癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(3): 166-171
- [2] 孙可欣,郑荣寿,曾红梅,等. 2014年中国肺癌发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(11): 805-811
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30
- [4] Lee J, Park S, Kim S, et al. Characteristics and survival of breast cancer patients with multiple synchronous or metachronous primary cancers [J]. Yonsei Med J, 2015, 56(5): 1213-1220
- [5] 孙维英,姜玉,卢绪章,等. 乳腺癌化疗后继发伴t(18;16)(p11;p13)易位的急性髓系白血病1例报道[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(7), 1014-1016
- [6] 何蕴藉,陈秀,张薇,等. 乳腺癌继发肺癌的流行病学与临床病理特征分析[J]. 中华肿瘤外科杂志, 2018, 10(5): 291-295
- [7] Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15): 1641-1649
- [8] Mah V, Marquez D, Alavi M, et al. Expression levels of estrogen receptor beta in conjunction with aromatase predict survival in non-small cell lung cancer [J]. Lung cancer, 2011, 74(2): 318-325
- [9] 贺科文,魏巍,刘兆芸,等. 乳腺癌合并原发性肺癌与乳腺癌肺转移患者的临床病理特征分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(3): 201-205
- [10] Cimino-Mathews A, Subhawong AP, Illei PB, et al. GATA3 expression in breast carcinoma: utility in triple-negative, sarcomatoid, and metastatic carcinomas [J]. Hum Pathol, 2013, 44(7), 1341-349
- [11] Shield PW, Papadimos DJ, Walsh MD. GATA3: a promising marker for metastatic breast carcinoma in serous effusion specimens [J]. Cancer Cytopathol, 2014, 122(4): 307-312
- [12] 章文华,向晶晶,孙丽娟,等. 肺腺癌中TTF-1与NapsinA的病理诊断价值比较[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(9): 1028-1032

[收稿日期] 2019-03-18