

三阴乳腺癌合并 *EGFR* 突变(L858R 外显子)阳性原发性肺腺癌的同时性重复癌一例诊治分析

Triple-negative breast cancer combined primary lung adenocarcinoma with *EGFR* (L858R exons) mutations: a case report of multiple primary carcinoma

姜成, 钱建新, 原凌燕, 臧远胜(第二军医大学附属长征医院 肿瘤科, 上海 200070)

在同一患者体内出现多种原发性癌称为重复癌(multiple primary carcinoma, MPC)^[1]。乳腺癌和肺癌分别是女性恶性肿瘤发病率和病死率的头号 and 二号杀手, 临床上同一患者同时或异时患有这两种恶性肿瘤较为少见。对于乳腺癌在前、肺癌在后的重复癌, 临床往往容易诊断为乳腺癌肺转移, 治疗策略也从乳腺癌角度考虑, 部分重复癌就会延误治疗。通过免疫组化不难鉴别 Lunimal 型乳腺癌肺转移和原发性肺癌, 而临床鉴别三阴乳腺癌合并肺部转移与乳腺癌和肺腺癌的重复癌相对比较困难, 容易误诊。我科收治一例 *EGFR* 突变(L858R 外显子) 阳性原发性肺腺癌和三阴乳腺癌的重复癌, 现将诊治经过报告如下。

1 病例资料

患者女性, 45 岁, 无吸烟史, 无家族史, 2014-01-15 体检 B 超发现双侧乳腺占位, 伴胀痛, 无皮肤橘皮样改变、溃疡、乳头溢液等, 临床考虑乳腺癌可能, 于 2014-01-29 全麻下行左乳癌改良根治术 + 右乳肿块切除术。术后病理: 左乳肿瘤 5.3 cm × 3.5 cm × 1 cm, 左乳浸润性导管癌 II 级, 未见脉管侵犯; 右乳纤维腺瘤。淋巴结未见转移(0/17)。免疫组化: ER(-), PR(-), HER2(0), Ki67(+, 50%)。FISH 法检测 *HER-2* 基因无扩增。术后诊断为三阴性乳腺癌。术后行 AC(表柔比星 120 mg + 环磷酰胺 800 mg, q21d) 4 周期, 多西他赛单药(120 mg, q21d) 4 周期化疗, 末次化疗: 2014-07-06。2014-07-15 行胸部 CT 示: 右上肺不规则结节, 伴空洞、点状钙化。自以为“肺结核”, 未予重视。2015-01-04 开始出现咳嗽、咳痰, 不伴发热、胸痛、咯血, 行胸部 CT 提示肺部结节, 病灶较前增大; 2015-01-22 行 PET-CT 提示: 右肺尖肿块 FDG 代谢增高, 纵隔及右侧肺门淋巴结 FDG 代谢增高, 考虑右肺恶性肿瘤伴纵隔及右肺肺门淋巴结转移。临床诊断考虑为 III 期肺癌

可能, 乳腺癌肺转移不能除外。外科会诊不建议手术。故 2015-01-28 在 CT 引导下行肺部肿块穿刺活检, 病理示: 浸润性腺癌。免疫组化: ER(-), PR(-), C-erbB2(1+), CK7(+), TTF-1(+), CA15-3(+), CK5/6(+), 乳球蛋白(-)。结合免疫组化结果 TTF-1(+) 考虑为原发性肺癌可能性大, 但仍不能完全排除乳腺癌肺转移。进一步行穿刺标本基因检测: *EGFR* 18、19、20 外显子无突变; 21 外显子 L858R 突变, 但患者因个人原因不考虑 TKI 靶向治疗。为兼顾肺癌和乳腺癌, 遂于 2015-02-09、2015-03-05、2015-03-27、2015-04-21 予以 GP 方案化疗 4 周期, 具体方案: 吉西他滨 1.4 g 静滴 d1, 8 + 卡铂 600 mg 静滴 d1, 每 21 d 为一周期。化疗后出现 II 度骨髓抑制, 对症处理后恢复。第 2 次化疗后疗效评价为 SD, 第 4 次化疗后肺部病灶增大、出现胸水, 疗效评价为 PD。予改治疗方案, 兼顾肺癌和乳腺癌, 于 2015-07-17、2015-08-13 行 NP 方案化疗, 具体方案: 长春瑞滨 40 mg 静滴 d1, 8 + 顺铂 120 mg 静滴 d1, 每 21d 为一周期。2015-09-01 行胸部 CT 检查, 对比 2015-06 外院胸部 CT 疗效评估为 SD, 于 2015-09-02、2015-09-23 再次行 NP 方案化疗 2 周期。为更好控制胸水, 2015-09-25 行胸腔置管引流胸水后胸腔内注射三氧化二砷 20 mg 局部治疗。但患者胸闷气急持续加重, 2015-11-02 疗效评价为 PD。2015-11-09 因患者胸水反复存在, 同时胸水找到腺癌细胞, 予以顺铂 40 mg 胸腔注入化疗。患者肺部病灶 21 外显子 L858R 突变, 适合进行 TKI 治疗。考虑患者为肺癌晚期, 经与家属反复沟通, 2015-11-15 患者开始厄洛替尼 150 mg/d 持续口服, 1 个月后胸水消失, 咳嗽、胸闷症状消失, 肺部病灶

[作者简介] 姜成(1981 -), 男, 安徽省蚌埠市人, 硕士生, 主要从事实体肿瘤的化疗及靶向治疗研究, E-mail: loucheng2002@163.com

[通信作者] 钱建新(QIAN Jianxin, corresponding author), E-mail: 13259800503@126.com

明显缩小,评价为 PR。至 2016-03-07,患者再次出现胸闷、咳嗽、气促,无发热、咳痰,查胸部 CT 示肺部病灶较前增大,胸水再次出现,考虑肺癌细胞耐药,评价为 PD。同时行血清 *EGFR* ctDNA 检测提示 18、19、21 外显子无突变;20 外显子 T790M 突变,意味着该患者对厄洛替尼出现了继发耐药。AZD9291 为第三代 TKI 药物,主要针对肺癌对一代 TKI 原发耐药或继发耐药的治疗,故我们建议患者行 AZD9291 治疗,但患者因经济原因出院回当地医院继续治疗。

2 讨论

2.1 重复癌的诊断标准

重复癌(multiple primary carcinoma, MPC)又称多原发恶性肿瘤(multiple primary malignant tumors, MPMT)、多重癌和多原发癌,1889 年 Billroth 首次报道,是指同一个体同时或先后发生两种或两种以上原发性恶性肿瘤。目前广泛采用的重复癌诊断标准:(1)每一种癌呈现一定的恶性特征,病理诊断为恶性肿瘤;(2)各种癌的部位相互之间有一定的距离;(3)某部位的癌不是其他部位癌转移导致。该标准是 1932 年由 Warren 和 Gartes 提出。第一种癌和第二种癌的治疗间隔未满 1 年者称为同时性重复癌,间隔超过 1 年以上者为异时性重复癌^[1]。目前对于乳腺癌和肺癌、胃癌和甲状腺癌、皮肤癌和肾癌肝癌、鼻咽癌和肺癌、乳腺癌和淋巴瘤的同时性或异时性重复癌均有报道^[1-5]。

2.2 本病例的诊断和鉴别诊断

乳腺癌的诊断明确,该患者体检 B 超发现双侧乳腺占位,伴胀痛,临床考虑乳腺癌可能,行全麻下行左乳癌改良根治术 + 右乳肿块切除术。术后病理:左乳肿瘤 5.3 cm × 3.5 cm × 1 cm,左乳浸润性导管癌 II 级,未见脉管侵犯;右乳纤维腺瘤。淋巴结未见转移(0/17)。免疫组化:ER(-), PR(-), HER2(0), Ki67(+, 50%)。FISH 法检测 *HER-2* 基因无扩增。术后诊断为三阴性乳腺癌, pT3N0M0 II B 期。肺癌的诊断,该患者 2014-07-15 行胸部 CT 示:右上肺不规则结节,伴空洞、点状钙化。当时自以为“肺结核”,未予进一步检查和治疗。后出现咳嗽、咳痰,胸部 CT 提示病灶较前增大。行 PET-CT 提示右肺尖肿块 FDG 代谢增高,纵隔及右侧肺门淋巴结 FDG 代谢增高,考虑右肺恶性病变伴纵隔及右肺门淋巴结转移。结合影像学表现临床诊断考虑为 III 期肺癌。进一步在 CT 引导下行肺部肿块穿刺活检,病理示:浸润性腺癌。免疫组化:TTF-1(+)。

TTF-1 是一种调节甲状腺和肺特异基因表达的蛋白,表达于甲状腺和肺上皮细胞中,部分脑组织也有表达^[6],乳腺癌组织中不表达,故结合免疫组化结果 TTF-1(+)考虑为原发性肺癌。行穿刺标本基因检测:*EGFR* 18、19、20 外显子无突变;21 外显子 L858R 突变。故为 21 外显子 L858 突变的原发性肺癌,本例患者乳腺癌在前、肺癌在后,发生和治疗间隔时间未满 1 年,故属于同时性重复癌。

鉴别乳腺癌肺转移和原发性肺癌的价值在于两者治疗方案不同,该患者乳腺癌术后不满 1 年发现肺癌,若当时考虑原发性肺癌,那么首先的治疗是争取手术切除,但如果考虑乳腺癌肺转移,可能即使手术切除,也要考虑按照乳腺癌进行化疗,同时乳腺癌晚期化疗方案和肺腺癌化疗方案不同,靶向治疗方案也不同。通过病理组织细胞形态学和免疫组化,大部分乳腺癌肺转移和原发性肺癌均能鉴别。既往观点认为乳腺癌中 *EGFR* 突变十分罕见,若有 *EGFR* 突变的该类肿瘤患者往往原发性肺癌可能性较大^[7]。但也有文献^[8]报道,三阴性乳腺癌 *EGFR* 突变阳性的患者并不罕见,在 139 例乳腺癌患者中,非三阴性乳腺癌患者中的 *EGFR* 突变率为 0.8%,三阴性乳腺癌中 *EGFR* 突变率约为 10%。据此推断三阴性乳腺癌 *EGFR* 突变率较高,若是乳腺癌肺转移,肺部病灶 *EGFR* 突变阳性,目前尚无文献报道乳腺癌原发灶和转移灶 *EGFR* 突变差异性。我科重新给该患者进行了左侧乳腺病灶的 *EGFR* 基因检测,结果显示乳腺癌标本 *EGFR* 18、19、20、21 外显子均未发现突变,结合该患者肺部病灶 *EGFR* 21 外显子突变和免疫组化 TTF-1 阳性,可以诊断该患者为乳腺癌和肺癌的重复癌。

2.3 本病例的治疗

该患者左侧乳腺病灶 5.3 cm,未见皮肤、胸壁侵犯,淋巴结未见转移(0/17),免疫组化 ER、PR、HER2 均阴性,术后分期为 pT3N0M0 II B 期,三阴性乳腺癌,根据复发风险分级为中度复发风险^[9]。根据 NCCN 指南推荐,对于淋巴结阴性、激素受体阴性、肿瘤直径 > 1 cm 的患者,推荐进行化疗(1 类),故该患者术后给予 AC-T 的术后辅助化疗。文献报道三阴乳腺癌患者发病年龄较轻,往往小于 40 岁,术后的无病生存期和总生存率都比较低,5 年的生存率大约为 77%,晚期生存率仅为 14%^[10-11]。三阴性乳腺癌患者随访中发现内脏转移明显多于骨转移,并且术后复发转移风险最高时间为第一个 3 ~ 5 年^[10,12]。虽然该乳腺癌治疗较为规范,对于三阴性

乳腺癌复发转移风险相对较高, 该患者仍有可能出现肺部转移, 故该患者病程中出现肺部病灶时, 往往首先考虑乳腺癌肺转移可能性大, 患者胸部 CT 平时 + 增强提示肺部肿瘤有分叶毛刺, 增强后明显强化, 符合原发性肺癌 CT 表现^[13-14], 故在制定化疗方案时采取了兼顾乳腺癌和肺癌的化疗方案, 取得了一定的疗效。该患者肺癌 EGFR 基因 21 外显子突变阳性, 使用厄洛替尼治疗 3 个月后就出现进展, 重新进行血清的 EGFR ctDNA 检测提示 18, 19, 21 外显子无突变; 20 外显子 T790M 突变, 出现了继发性耐药。三阴性乳腺癌因病理特征及激素受体水平基因表达不同导致其比其他乳腺癌治疗难度大、预后差、进展快^[15-17]。该患者使用 TKI 快速出现了 TKI 耐药, 可能因为该患者为三阴性乳腺癌, 但仍需要进一步的临床研究数据证实。

2.4 经验和教训

随着恶性肿瘤发病率的上升和患者生存期的延长, 重复癌的发生率也在增加, 重复癌误诊为原发癌转移的主导因素是缺乏科学临床思维方法, 主要表现为片面运用概率诊断法、机械运用“一元论”及静止性思维认识疾病等^[18]。笔者认为, 应当从该病例吸取经验和教训, 临床上遇到乳腺癌术后, 肺部占位患者, 不能单纯从一元化解释, 只考虑肺转移, 同时可能还有一部分患者是原发性肺癌, 积极进行病理活检和基因检测明确诊断。诊断不同, 治疗方案也不同, 结局也会有所差别。

[关键词] 三阴乳腺癌; EGFR 突变; 肺腺癌; 重复癌

[中图分类号] R734.2; R739.9; R730.4; R730.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)04-0578-03

[参考文献]

- [1] 森木忠兴. 关于乳癌与其它脏器恶性肿瘤重复癌的临床探讨 [J]. 空军总医院学报, 1987, (3): 65-66.
- [2] 马泓智, 冯凌, 李平栋, 等. 上呼吸道与甲状腺重复癌的临床分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, (14): 1044-1046.
- [3] 乔伟, 张秀明, 沈文荣, 等. 乳腺和肺重复癌影像诊断联合穿刺活检的临床价值 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2014, (5): 285-287. DOI:10.3969/j.issn.1674-4136.2014.05.005.
- [4] 雷蕾, 王峰, 罗锋, 等. 鼻咽癌合并肺多形性癌异时性重复癌

1 例报道 [J]. 实用肿瘤杂志, 2014, (5): 473-474.

- [5] 李国雷, 赵润生, 容宇, 等. 肺癌乳腺癌重复癌研究进展 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, (04): 406-408. DOI:10.3969/j.issn.1005-8664.2013.04.001.
- [6] 樊继全, 伍钢. TTF-1 在肺癌诊断与鉴别诊断及预后的研究现状 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, (11): 1043-1047. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2009.11.021.
- [7] Dansin E, Carnot A, Servent V, et al. EGFR-mutated breast metastasis of lung adenocarcinoma: a case report [J]. Case Rep Oncol, 2015, 8(1): 164-168. DOI:10.1159/000381014.
- [8] Lv N, Xie X, Ge Q, et al. Epidermal growth factor receptor in breast carcinoma: association between gene copy number and mutations [J]. Diagn Pathol, 2011, 6: 118. DOI:10.1186/1746-1596-6-118.
- [9] 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版) [J]. 中国癌症杂志, 2015, (9): 692-754.
- [10] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry [J]. Cancer, 2007, 109(9): 1721-1728. DOI: 10.1002/cncr.22618.
- [11] Li J, Gonzalez-Angulo AM, Allen PK, et al. Triple-negative subtype predicts poor overall survival and high locoregional relapse in inflammatory breast cancer [J]. Oncologist, 2011, 16(12): 1675-1683. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0196.
- [12] Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(36): 5652-5657. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5664.
- [13] 王海鹏. 89 例原发性肺癌的 CT 临床表现分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, (36): 112 + 108. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2015.36.096.
- [14] 汪家旺, 刘波, 王建伟, 等. 原发性肺癌 CT 图像特征与病理分型关系的研究 [C]. 中华医学会影像技术分会第十七次全国学术大会论文集, 2009.
- [15] 彭云武. 三阴乳腺癌临床特征及治疗研究现状 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, (2): 181-185.
- [16] 陈玉娟, 王晓东, 汪静. 三阴乳腺癌的特征及治疗现状 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, (9): 113-116.
- [17] 袁礼, 吴焕文, 任新瑜, 等. 三阴乳腺癌与非三阴乳腺癌临床病理特征差异及与雌激素受体 β 和表皮生长因子受体表达的关系 [J]. 协和医学杂志, 2015, (1): 1-8. DOI:10.3969/j.issn.1674-9081.2015.01.001.
- [18] 赵华山, 许新华. 重复癌误诊原发癌转移临床思维分析及对策 [J]. 医学与哲学(B), 2015, (3): 89-91.

[收稿日期] 2016-05-10

[修回日期] 2016-06-15

[本文编辑] 宋关鸿