

乳腺癌肺转移瘤合并原发性肺癌：一例病例报道

王嘉维^{1, #}, 孙智超^{1, #}, 王玲³, 陈丹², 顾春东^{1, 4, *}, 赵士磊^{1, 4, *}

1. 大连医科大学附属第一医院胸外科, 辽宁 大连 116044

2. 大连医科大学附属第一医院病理科, 辽宁 大连 116044

3. 大连医科大学附属第一医院肿瘤科, 辽宁 大连 116044

4. 大连市肺癌诊疗基地, 辽宁 大连 116014

DOI:10.61369/MRP.2025050010

摘要 : 在临床实践中乳腺癌肺转移瘤同时合并原发性肺癌的情况极为罕见, 目前治疗方式缺乏相应的循证医学证据。本案例报道了一例55岁中年女性患者, 既往8年前因“右侧乳腺浸润性导管癌”而接受右侧乳腺癌根治术, 术后接受了规范的化疗和内分泌治疗; 今患者因“右肺上叶肿块(两病灶)”而接受3D胸腔镜下右肺上叶切除术联合系统性纵隔内淋巴结清扫术。术后病理学检查显示一病灶为乳腺癌肺转移瘤、另一病灶为肺原发浸润性腺癌。本案例追溯了患者整个诊治过程, 综合运用影像、免疫组化和分子病理检测等手段, 多维度的鉴别了右肺上叶多个病灶的分子遗传特征及来源, 进而能够为临床治疗提供更为精确的指导, 优化治疗方案, 提高治疗效果。

关键词 : 乳腺癌; 肺转移瘤; 原发性肺癌

Breast Cancer Lung Metastasis Combined With Primary Lung Cancer: A Case Report

Wang Jiawei^{1, #}, Sun Zhichao^{1, #}, Wang Ling³, Chen Dan², Gu Chundong^{1, 4, *}, Zhao Shilei^{1, 4, *}

1. Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044

2. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044

3. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044

4. Dalian Lung Cancer Diagnosis and Treatment Base, Dalian, Liaoning 116044

Abstract : In clinical practice, it is extremely rare for breast cancer lung metastases to be combined with primary lung cancer. Currently, there is a lack of corresponding evidence-based medical evidence for the treatment methods. This case reports a 55-year-old middle-aged female patient who underwent radical mastectomy for right breast cancer due to "invasive ductal carcinoma of the right breast" 8 years ago. After the operation, she received standardized chemotherapy, radiotherapy and endocrine therapy. Today, the patient underwent 3D thoracoscopic upper lobe resection of the right lung combined with systematic mediastinal lymph node dissection due to "two lesions in the upper lobe of the right lung". Postoperative pathological examination showed that one lesion was a lung metastasis of breast cancer and the other lesion was a primary invasive adenocarcinoma of the lung. This case traced the entire diagnosis and treatment process of the patient. By comprehensively applying means such as imaging, immunohistochemistry and molecular pathological detection, the molecular genetic characteristics and sources of multiple lesions in the upper lobe of the right lung were multi-dimensionally identified. Thus, it can provide more precise guidance for clinical treatment, optimize the treatment plan and improve the therapeutic effect.

Keywords : breast cancer; lung metastases; primary lung cancer

引言

乳腺癌作为女性中发病率最高的恶性肿瘤之一, 其远隔器官转移往往提示预后不良。肺部作为乳腺癌远隔转移的最常见部位之一, 其病情的演进过程受多种因素共同作用。乳腺癌肺转移瘤可以发生在乳腺癌术后数年甚至十几年, 且目前尚无有效的治疗方式来改善患

课题资助情况: 大连市科技创新基金(2024JJ3PT067)

#为共同第一作者, *为通信作者

通讯作者:

赵士磊: zhaoshilei@dmu.edu.cn

顾春东: 379011161@qq.com

者预后。目前对于孤立性乳腺癌肺转移瘤的治疗往往通过外科手术进行干预。然而，当乳腺癌肺转移瘤与原发性肺癌并存时，影像学检查难以鉴别各病灶性质及来源，从而对治疗决策产生影响。目前对于这种同时存在转移性和原发性肺恶性肿瘤的案例鲜有报道，在已有零星报道中大部分都采用了外科手术切除的方式进行干预，并将切除的病灶利用分子病理学检测进而明确来源。本文报道了一例乳腺癌术后肺转移瘤合并原发性肺癌，两病灶均经免疫组化和分子病理检测证实。这一案例强调了对患者进行全面的临床、病理和分子病理检测的必要性，这对于鉴别诊断乳腺癌肺转移与原发性肺癌至关重要，进而能够为临床决策提供更为精确的指导。

一、病例介绍

55岁中年女性患者，2024年9月14日自诉“体检发现右肺上叶阴影1年”为主诉来我院门诊就诊，自述无咳嗽、胸痛、憋气、发热等呼吸道症状。既往曾于2016年4月因“右乳实性占位，伴钙化（BI-RADS: 4c类）”行“右乳腺癌简化根治术”，术后石蜡病理示：（右）乳腺浸润性导管癌，SBR III级；腋窝淋巴结见转移癌（5/17）。免疫组化结果显示：CK5/6（-）、EGFR（-）、ER（1+60%，2+15%）、Her-2（1+）、PR（1+60%，2+15%）、Ki-67（+30%）、P53（+75%）、AR（1+70%）。术后诊断：右乳腺浸润性导管癌（pT2N2aM0 IIIa期 luminal B型）；后于2016年5月-2016年7月行化疗（具体方案为：多西他赛（100mg i.v.gtt）联合环磷酰胺（800mg i.v.gtt），共计4周期），2016年8月行放疗（200cGy/5000cGy/25fx），2019年6月-2021年10月接受内分泌治疗（戈舍瑞林 3.6mg 每月一次联合来曲唑 2.5mg 每日一次）。专科体格检查未见明显异常。

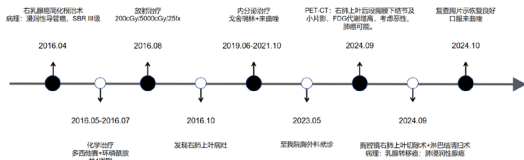


图1：自2016年4月起患者诊治标志性事件流程图

追溯患者影像资料：右肺上叶原发性肺癌最初在2016年10月发现（大小为1.1cm*1.0cm，呈纯磨玻璃样状态），右肺上叶乳腺癌肺转移瘤最初在2018年4月发现（大小为0.3cm*0.2cm，呈实性结节状态），随后至2024年9月两处病灶结节均动态随诊复查，CT影像变化图如下（图2）。

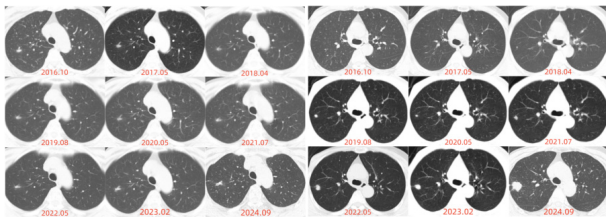


图2：A右肺上叶原发性肺癌 CT 影像变化图（肺窗）；B右肺上叶乳腺癌肺转移瘤 CT 影像变化图（肺窗）。

2024年9月15日患者入院后完善相关辅助检查（详见表1），在排除相关手术禁忌后决定于2024年9月18日在全麻下行“胸腔镜下右肺上叶切除术联合系统性纵隔淋巴结清扫术”，术中见肿物1位于右肺上叶，有胸膜凹陷，术中冰冻病理回报：（右肺上叶）低分化癌，不排除转移，待石蜡及免疫组化明确诊断；肿物2位于右肺上叶，无胸膜凹陷，术中冰冻病理回报：（右肺上叶）浸润性腺癌，待石蜡及免疫组化明确诊断；支气管断端未见癌。手术过程顺利，术后安返病房。术后第1天复查胸片示引流管位置良好，余肺复张良好（图3），术后第3天拔除胸腔闭式引流管后出院。术后石蜡病理结果（详见图4）及基因检测结果（详见表2）。手术后1个月患者复查胸片示右肺术后改变，余肺复张良好，未见明显积气积液征象。截至目前，患者仍然存活，根据术后石蜡病理结果及基因检测结果，经过肿瘤科评估，患者后续口服来曲唑（2.5mg q.d.），目前患者仍然存活。



图3：A患者术后第一天胸部 DR 片；B患者术后1个月胸部 DR 片。

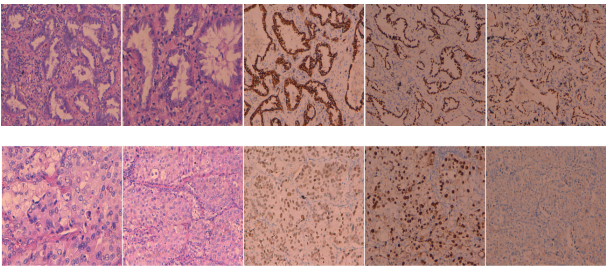


图4：患者转移灶及原发灶病理及免疫组化结果。

二、讨论

乳腺癌肺转移是常见的乳腺癌远处转移之一，其中被诊断为 luminal B 型的乳腺癌预后通常不佳且容易发生肺转移^[1]，这与我们报道的患者是相符的。在死亡的转移性乳腺癌患者中，有 60%–70% 存在肺转移^[2]。当乳腺癌发生肺转移时，患者的中位生存时间仅为 22 个月^[3]。TP53 基因突变是转移性乳腺肿瘤最常见的基因突变之一^[4]，其出现往往预示着预后不佳^[5]。

目前，如果原发病灶控制良好且患者身体能够耐受手术，那么当出现孤立性肺转移灶时通常采用手术切除的方式进行治疗；如果原发病灶控制不佳，则采用化疗、放疗等治疗方式。有文献报道，luminal B 型的乳腺癌使用 S 腺苷甲硫氨酸（SAM）+ 抗 PD-1 抗体能够抑制原发肿瘤的生长发展和肺转移^[6]。对于乳腺癌术后肺转移合并原发性肺癌在目前少有相关病例报道，我们查阅到有关病例时发现这些病例为明确病理性质均行手术切除^[7]；此外，Jennifer 等人指出，当无法通过肿瘤形态及免疫组化判定肿瘤为原发性还是转移性时，明确肿瘤的基因突变谱会对诊断起到一定的参考价值^[8]。因此我们对患者术前检查进行细致整理，这名患者为右肺上叶多发占位且部分病灶较小，通过经皮穿刺的方式进行病理学检查比较困难，基于此我们直接行手术切除并在手术对病灶进行了全面的检测。来曲唑作为一种高选择性芳香化酶抑制剂，其可以减少乳腺癌肺转移的几率^[9]。有报道称，来曲唑单药应用可以对乳腺癌术后远处转移达到完全缓解^[10]。基于此我们与肿瘤科、病理科医师进行多学科讨论后，确定患者后续采用口服来曲唑的方式进行后续治疗。

近年来，通过消融的方式对恶性肿瘤肺转移进行治疗也取得了较大的进展。对于恶性肿瘤肺转移的治疗，不论是射频消融^[11]、微波消融^[12]还是冷冻消融^[13]均取得了令人满意的肿瘤完全消融率和 OS 率。目前有文献报道，当原发肿瘤控制良好时，对于乳腺癌肺内寡转移采用根治性消融的治疗方式更好^[14]。我们报道的这名患者虽然没有接受消融治疗，但是当恶性肿瘤肺转移的患者无法耐受手术治疗时，消融治疗可以作为一种替代方案来帮助患者达到更好的预后。

表1：患者术前检查情况

项目		结果
PET-CT		右肺上叶后段胸膜下结节及小片影，FDG 代谢增高，考虑恶性，肺癌可能，请结合临床； 右肺多枚小结节影，纵隔内淋巴结，均未见 FDG 代谢增高，建议随诊； 3. 双侧蝶窦炎症；右肺尖放疗后改变；右侧坐骨小致密灶
头增强 MRI		右侧顶叶深部白质异常信号，考虑腔隙性脑梗死； 双侧额顶叶血管源性白质高信号可能，Fazekas 1 级； 颅底凹陷，颈髓与延髓成角，请结合临床； 所示双侧筛窦及上颌窦、左侧蝶窦粘膜增厚；所示左侧眶内壁凹陷；
胸部 HRCT		右肺结节、粟粒，转移可能，请结合临床； 纵隔及左侧腋窝淋巴结轻度肿大，较前相仿；双肺散在粟粒灶； 右乳术后改变； 右肺尖、右中叶胸膜下索条影。
颈部淋巴结彩超		双颈部未见异常淋巴结
心脏彩超		心内结构及血流大致正常； 左室收缩功能正常。
双下肢静脉彩超		双侧股、腘静脉未见明显异常； 双侧小腿肌间静脉未见明显异常。
肿瘤标志物	癌胚抗原	1.67ng/ml
	细胞角蛋白 19 片段	1.72ng/ml
	神经元特异性烯醇化酶	8.40ng/ml
	胃泌素释放肽前体	36.51pg/ml
	鳞癌抗原	0.44ng/ml
肺功能与心肺运动试验	用力肺活量（FVC）	预测值 2.63L，实测值 2.77L，105%
	1 秒量（FEV1）	预测值 2.23L，实测值 2.03L，91%
	1 秒率（FEV1/FVC）	73%
	最大通气量（MVV）	127%
	心肺运动试验	阴性
	呼吸储备（静态）	93%
	呼吸储备（动态）	70%

表2：病灶石蜡病理及基因检测结果

	石蜡病理	免疫组化	基因检测	
			基因突变	突变频率
病灶1	低分化癌，大小为2*2*1.6cm，结合病史、组织学形态及免疫组化结果考虑为乳腺癌转移来源。	Napsin-A（-），TTF-1（-），CDX-2（-），CK20（-），CK5/6（少许弱+），CK7（+），GATA3（+），P40（-），TRPS1（+）	TP53 p.R337C exon 10	18.90%

病灶 2	肺浸润腺腺癌（高分化，贴壁生长型60%，腺泡型40%），大小为1.2*1*0.7cm，未累及胸膜，未见明确脉管神经侵犯。	CK20（-）、CK5/6（-）、CK7（+）、Ki-67（+3%），Napsin-A（+）、P40（-）、P63（-）、TTF-1（+）	EGFR p.G719A exon 18	11.50%
			PIK3CA p.H1047R exon 21	17.30%
			EGFR p.E709A exon 18	11.40%

参考文献

[1]Kurniawan BN, Ferianto D, Pieter J Jr. Evaluation of breast cancer metastasis and mortality rates based on molecular subtype: A description study. Breast Dis. 2022. 41(1): 427–432.

[2]Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. Cancer Res. 2008. 68(9): 3108–14.

[3]Dan Z, Cao H, He X, et al. A pH-Responsive Host-guest Nanosystem Loading Succinobucol Suppresses Lung Metastasis of Breast Cancer. Theranostics. 2016. 6(3): 435–45.

[4]Tao Z, Li T, Feng Z, et al. Characterizations of Cancer Gene Mutations in Chinese Metastatic Breast Cancer Patients. Front Oncol. 2020. 10: 1023.

[5]Oliveira AM, Ross JS, Fletcher JA. Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. Am J Clin Pathol. 2005. 124 Suppl: S16–28.

[6]Mehdi A, Attias M, Arakelian A, Piccirillo CA, Szyf M, Rabbani SA. Co-Targeting Luminal B Breast Cancer with S-Adenosylmethionine and Immune Checkpoint Inhibitor Reduces Primary Tumor Growth and Progression, and Metastasis to Lungs and Bone. Cancers (Basel). 2022. 15(1): 48.

[7]Nishiyama N, Iwata T, Nagano K, et al. Lung metastases from various malignancies combined with primary lung cancer. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2010. 58(10): 538–41.

[8]Shih J, Bashir B, Gustafson KS, et al. Cancer Signature Investigation: ERBB2 (HER2)-Activating Mutation and Amplification-Positive Breast Carcinoma Mimicking Lung Primary. J Natl Compr Canc Netw. 2015. 13(8): 947–52.

[9]Wang W, Belosay A, Yang X, et al. Effects of letrozole on breast cancer micro-metastatic tumor growth in bone and lung in mice inoculated with murine 4T1 cells. Clin Exp Metastasis. 2016. 33(5): 475–85.

[10]Fuke A, Tabei I, Okamoto T, Takeyama H. Complete remission from peritoneal metastasis of late recurrent breast cancer by endocrine therapy: a case report. Surg Case Rep. 2020. 6(1): 313.

[11]de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. Ann Oncol. 2015. 26(5): 987–991.

[12]Vogl TJ, Naguib NN, Gruber-Rough T, Koitka K, Lehnert T, Nour-Eldin NE. Microwave ablation therapy: clinical utility in treatment of pulmonary metastases. Radiology. 2011. 261(2): 643–51.

[13]de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients--Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial--Interim Analysis at 1 Year. J Thorac Oncol. 2015. 10(10): 1468–74.

[14]Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol. 2011. 8(6): 378–82.