



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.20

文章编号: 2095-1264(2024)04-0512-04

他莫昔芬治疗乳腺癌-直肠癌同时性多原发癌 1 例*

黄小辉¹, 唐林², 王紫娟¹, 陈菁菁¹, 连红月³, 谭米多^{1*}

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院¹乳腺外科, ²麻醉科, ³放射影像科, 湖南株洲, 412000)

摘要: **目的** 探讨同时性多原发癌(MPC)的临床特征及治疗方案。**方法** 以 1 例乳腺癌-直肠癌同时性 MPC 的病例报道为切入点, 查阅文献, 总结并分析其临床特征及治疗方案。**结果** 出现乳腺癌-直肠癌同时性 MPC 可能是多种致病因素共同作用的结果, 患者先后接受乳腺全切术与直肠癌根治术, 术后一直口服他莫昔芬(TAM)辅助治疗, 患者恢复良好, 复查未见异常, 病情稳定。**结论** 乳腺癌-直肠癌同时性 MPC 术后采用 TAM 治疗对乳腺癌的疗效显著, 患者病情稳定无进展, 但 TAM 对直肠癌的疗效有待进一步阐明。MPC 的早诊、早治至关重要, 可通过多学科诊疗模式, 制定个体化治疗方案。

关键词: 多原发癌; 同时性; 他莫昔芬; 乳腺癌; 直肠癌; 多学科诊疗

中图分类号: R737.9; R735.3 **文献标识码:** A

A case of simultaneous multiple primary cancers of the breast and rectum treated with tamoxifen*

HUANG Xiaohui¹, TANG Lin², WANG Zijuan¹, CHEN Jingjing¹, LIAN Hongyue³, TAN Miduo^{1*}

(¹Department of Breast Surgery, ²Department of Anesthesiology, ³Department of Radiology and Imaging, Zhuzhou Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University, Zhuzhou, 412000, Hunan, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and treatment options for simultaneous multiple primary cancers (MPC). **Methods** Using a case report of simultaneous MPC of the breast and rectum as an entry point, we reviewed the literature to summarize and analyze its clinical features and treatment programs. **Results** In this case, the development of simultaneous MPC of the breast and rectum may be the result of a combination of pathogenic factors. She underwent total mastectomy and radical rectal cancer surgery successively, and has been taking oral tamoxifen (TAM) as adjuvant therapy after the surgery. The patient has recovered well, and no abnormality has been found in the review, and she has the disease stable. **Conclusion** For simultaneous MPC of breast-rectal cancer, the efficacy of TAM for breast cancer is remarkable. Although in this case the disease was stable and progression-free after postoperative TAM treatment, the efficacy of TAM for rectal cancer needs to be further elucidated. In addition, early diagnosis and treatment are crucial for MPC patients, and individualized treatment plans need to be developed through a multidisciplinary diagnostic and treatment model.

Keywords: Multiple primary cancers; Simultaneity; Tamoxifen; Breast cancer; Rectal cancer; Multidisciplinary treatment

0 前言

多原发癌(multiple primary cancers, MPC)又称重复癌,是指同一患者的同一器官或多个器官、组

织同时或先后发生 2 种或 2 种以上的原发性恶性肿瘤,是肿瘤发生学上的一种相对特殊的现象^[1]。国际癌症注册协会和国际癌症研究机构以 6 个月为限来划分同时性 MPC(≤6 月)和异时性 MPC(>6 月),

*基金项目:湖南省自然科学基金项目(2024JJ7654);湖南省自然科学基金项目(2020JJ5997)。

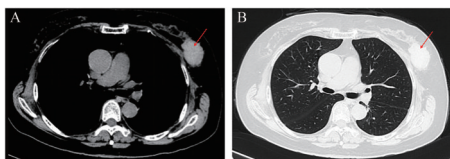
作者简介:黄小辉,男,硕士研究生,研究方向:乳腺癌诊治。

*通信作者:谭米多,男,硕士研究生导师,副主任医师,研究方向:乳腺癌诊治。

美国国家癌症研究则以 2 个月为限^[1-2]。常见的 MPC 有乳腺癌、肝癌、头颈癌、大肠癌等^[1],其中以双原发癌居多。目前,关于乳腺癌-直肠癌同时性 MPC 的病例报道极少,本文就 1 例乳腺癌-直肠癌同时性 MPC 的病例进行报道,以期临床诊治提供参考。

1 病例报告

患者,女,68 岁,因“左乳肿块 2 天”于 2023 年 8 月 13 日就诊于我院。患者 2 天前体检发现左乳肿块,无压痛、瘙痒及乳头溢液,局部皮肤无发红、肿胀,不伴咳嗽与骨痛。入院后 CT 示:左乳外上象限肿块,考虑肿瘤性病变(图 1)。患者于 2023 年 8 月 14 日在局麻下行左乳肿块微创旋切活检术,术后病理示:乳腺浸润性癌(图 2A)。免疫组化结果:ER(强+,>90%)(图 2B),PR(中-强+,15%),Cerb-B2 BC(2+),Ki-67(+,约 7%),AR(强+,>90%),GATA3(+),P53(-),EGFR(-),CK5/6(-)。应患者要求,转湘雅二医院行左侧乳腺全切+前哨淋巴结活检术。术后病理示:多切片未见癌,淋巴结未见癌转移(0/11);术后诊断:左乳浸润性癌(T1N0M0, I 期)。患

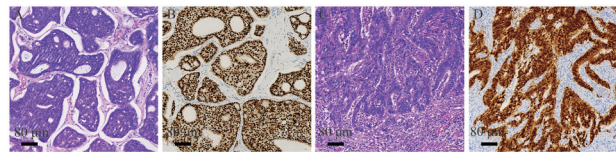


注:(A)左乳外上象限见肿块影,大小约 47 mm×30 mm,边缘可见毛刺及分叶,平扫 CT 值约 72 Hu;(B)增强扫描轻度强化。

Note: (A) A mass shadow is seen in the upper outer quadrant of the left breast, measuring about 47 mm ×30 mm, with burrs and lobes visible at the margins, and a CT value of about 72 Hu on a plain scan; (B) Mild enhancement is seen on enhancement scan.

图 1 乳腺切除前胸部 CT 图像

Fig. 1 Chest CT images before mastectomy



注:(A)乳腺肿块:HE 染色(×200);(B)乳腺肿块:乳腺特异性标记物 ER(+)(×200);(C)直肠肿块:HE 染色(×200);(D)直肠肿块:肠道特异性转录因子 CDX2(+)(×200)。

Note: (A) Breast mass: HE staining(×200); (B) Breast mass: breast-specific marker ER (+)(×200); (C) Rectal mass: HE staining(×200); (D) Rectal mass: gut-specific transcription factor CDX2(+)(×200).

图 2 乳腺肿块、直肠肿块病理图

Fig. 2 Pathologic images of breast mass and rectal mass

者恢复良好,出院后予以口服他莫昔芬(10 mg/次,每天 2 次)内分泌治疗。

患者 2023 年 10 月 17 日因“间断黑便及大便带血半年”就诊于我院。患者曾以马应龙痔疮膏及温水坐浴治疗,症状缓解不明显;2 周前开始出现肛门坠胀不适感,体重减轻约 2 kg。入院完善相关检查。粪便隐血试验(+);肛门指检(左侧卧位):肛门括约肌收缩可,进指约 7 cm 于直肠左侧壁可触及一质硬肿物,活动度一般,退指沾染暗红色液体;结肠镜示:升结肠、横结肠、乙状结肠多发息肉样病变,直肠距肛门 10 cm 处见一大小约 2.5 cm×1.0 cm 息肉样肿物,局部溃烂覆黏液(图 3);组织病理活检示:送检标本(直肠肿物)表浅黏膜上皮高级别异型增生、癌变。遂于 2023 年 10 月 27 日在全麻下行腹腔镜下直肠癌根治术。术后病理结果示:(直肠)中分化腺癌(图 2C),溃疡型,大小 2.3 cm×1.8 cm×0.6 cm,侵犯肠壁深肌层,未见明确脉管内癌栓及神经侵犯,(近、远切缘、放射状切缘)未见癌累及,(肠旁淋巴结)未见明显癌转移(0/12)。免疫组化结果:CDX2(+)(图 2D),PMS2(+),MSH2(+),MSH6(+),MLH1(+),P53(无义突变),Ki-67(>90%),CD31(脉管+),CK20(+),BRAF V600E(弱+)。术后诊断:直肠癌(T2N0M0, I 期)。术后好转出院,定期复查。出院后继续口服他莫昔芬治疗,门诊随访至 2024 年 6 月,复查肿瘤标志物(CEA、CA12-5、CA15-3、CA19-9)均未见异常,患者一般情况良好,生活质量满意。



注:直肠壁息肉样肿物,局部溃烂覆黏液。

Note: Polypoid swelling of the rectal wall, with localized maceration covered with mucus.

图 3 结肠镜图像

Fig. 3 Colonoscopy image

2 讨论

2.1 背景

MPC 早在 1921 年就有报道,自 Owen^[3]发表第一篇关于 MPC 的论文后,相关报道逐渐增多。对于 MPC 的诊断标准,目前公认的是 Warren^[4]提出的标准:(1)每一种肿瘤必须经病理证实为恶性;(2)各

个肿瘤独立存在,排除互为转移的可能性;(3)肿瘤发生在不同部位。MPC 诊断重点强调异位发病且排除肿瘤的继发转移。乳腺癌肠道转移的病例较少,且转移多源于浸润性小叶癌^[5]。直肠癌发生乳腺转移的病例更少,近期国内仅有 1 例报道^[6]。本文患者先后确诊乳腺癌、直肠癌,非同源病理证据支持 MPC 的诊断。

2.2 流行病学特征

MPC 的发病率在人群中呈上升趋势,且随着年龄的增长而增加。MPC 在美国的发病率约为 10%^[7],而在国内的发病率为 0.3%~7.3%^[1,8],明显低于国外。据报道,同时性 MPC 的发病率为 0.48%^[1],而直肠癌患者同时性 MPC 的发生率相对较低,直肠癌双原发癌病例常合并其他消化系统肿瘤,如食管癌、胃癌、结肠癌和肝内胆管癌等^[9],而本文报道的乳腺癌-直肠癌同时性 MPC 的病例极其罕见。

2.3 临床表现及发病机制

MPC 的临床症状不典型,常为隐匿性发作,极易与转移瘤混淆而被误诊^[10]。本例患者在诊治乳腺肿块时未提及便血症状,医生未完善粪便隐血试验筛查直肠癌,导致直肠癌漏诊。乳腺癌的早期症状通常为乳房出现无痛单发的小肿块,肿块质地较硬,表面不光滑,与周围正常组织分界不清。与乳腺癌不同,直肠癌早期并无明显特异性症状,病程发展较慢,一般发展到影响排便或破溃出血时才出现症状。大部分 MPC 肿瘤分期为早期,本病例乳腺癌、直肠癌也皆为早期。关于 MPC 的发病机制及病因至今未明,多数学者认为是多种致病因素共同作用的结果。

2.4 治疗

2.4.1 手术治疗

MPC 的治疗尚无指南,预后一般较转移瘤或复发肿瘤好。因此,尽早取材活检以获得病理学诊断、早期行根治性手术治疗对于 MPC 的患者尤为重要。本例 MPC 为乳腺癌-直肠癌同时性 MPC,且临床分期均为 I 期。当前的 NCCN 指南建议对早期乳腺癌患者进行手术,并对激素受体阳性肿瘤患者进行激素治疗^[11]。目前,早期乳腺癌临床可选择的手术根治方法主要有保乳手术与改良根治术,两种手术方式对早期乳腺癌的根治效果已获临床肯定^[12]。保乳手术现已成为早期乳腺癌患者的主要手术方式^[13],与乳房切除术相比,保乳手术在早期乳腺癌中显示出更高的长期存活率^[14]。本例患者拒绝保乳手术,要求行乳腺切除术。对于直

肠癌,手术治疗被认为是目前最为有效的治疗手段,尤其是对于早期及局部进展期直肠癌。相关指南^[15]建议,对已侵犯固有肌层(T2N0M0)的直肠癌应选择直肠癌根治术,中-低位直肠癌应行全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME),高位直肠癌行广泛系膜切除术(切除肿瘤下缘至少 5 cm 的直肠系膜)。坚持 TME 原则的根治性手术切除是早期直肠癌的标准治疗方法,术前选择性地使用放化疗只适用于局部晚期患者^[16]。

2.4.2 多学科诊疗

同时性 MPC 可选择同时进行根治性手术切除,术前进行多学科讨论是决定根治性手术方案的关键。遗憾的是,本例患者首次就诊仅发现乳腺癌,而漏诊直肠癌,未能在一次手术中切除两个恶性肿瘤,使得患者经历二次手术的痛苦,手术有效性没有得到评估。MPC 如果不能手术切除,应考虑化疗、放疗、生物治疗、中西医结合治疗等多学科诊疗(multidisciplinary treatment, MDT)模式的综合治疗方案,通过 MDT 模式来弥补肿瘤外科手术的局限性。目前,国内外指南(NCCN 和 CSCO)均强调 MDT 对 MPC 诊治的优越性。

2.4.3 药物治疗

本例患者于乳腺癌术后一直口服 TAM 辅助治疗,病情达到稳定。TAM 作为人工合成的非甾体类抗雌激素药物,在体内代谢后可以竞争性地与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合,广泛应用于绝经前后 ER 阳性乳腺癌患者的内分泌治疗,可显著降低 ER 阳性乳腺癌患者的死亡率^[17-18]。TAM 对直肠癌的作用及其机制仍待进一步阐明。Ou 等^[19]研究发现,TAM 可有效抑制 DLD-1 结直肠细胞的活力和迁移能力,并促进细胞凋亡,从而发挥抗癌作用,这可能与 survivin 表达下调有关。张慧敏等^[20]报道 TAM 对结直肠癌细胞株 HCT116 具有抑制作用。在直肠癌的传统治疗中,化疗药物占据着重要地位。然而,随着对肿瘤生物学的深入理解,分子靶向治疗药物已成为当今抗癌药物开发的核心焦点^[21]。研究^[22]显示,靶向药物与化疗药物联合使用的疗效优于单独标准化疗。文献回顾显示,TAM 在结直肠癌的治疗中展现出潜在应用价值,可能为化疗方案提供新的参考选择。此外,Zougros 等^[23]发现 Wnt 信号通路可能为乳腺癌和结直肠癌提供治疗靶点,相关靶向药物正在进行临床试验研究,将可能带来显著的临床获益,为乳腺癌-直肠癌同时性 MPC 的治疗提供新的选择。

3 总结

综上所述,对于乳腺癌-直肠癌同时性 MPC, TAM 治疗直肠癌的疗效待进一步阐明。由于同时性 MPC 尚无系统的治疗指南,临床治疗中面临较大的挑战和不确定性。因此,在临床工作中,不应满足于第一诊断,而应在术前详细询问病史、查体,根据症状体征完善相关的检查,从而减少漏诊率,实现早诊早治及实施个体化治疗,使患者获得最大的临床收益。

参考文献

- [1] TANJAK P, SUKTIPIAT B, VORASAN N, et al. Risks and cancer associations of metachronous and synchronous multiple primary cancers: a 25-year retrospective study [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1045. DOI: 10.1186/s12885-021-08766-9.
- [2] GUO J Q, ZOU J J, ZHU J D, et al. A case report of rectal adenocarcinoma with intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver [J]. J Int Med Res, 2019, 47(11): 5883-5890. DOI: 10.1177/0300060519876751.
- [3] OWEN L J. Multiple malignant neoplasms[J]. JAMA, 1921, 76(14): 1329.
- [4] WARREN S. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study [J]. Am J Cancer, 1932, 93(4): 779.
- [5] MOSIUN J A, IDRIS M S B, TEOH L Y, et al. Gastrointestinal tract metastasis presenting as intussusception in invasive lobular carcinoma of the breast: a case report [J]. Int J Surg Case Rep, 2019, 64: 109-112. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019.10.003.
- [6] XU J W, LIU C, YU C D, et al. Breast mass as the first sign of metastasis from rectal carcinoma: a case report and review of the literature [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1211645. DOI: 10.3389/fonc.2023.1211645.
- [7] DE LUCA A, FRUSONE F, VERGINE M, et al. Breast cancer and multiple primary malignant tumors: case report and review of the literature [J]. In Vivo, 2019, 33(4): 1313-1324. DOI: 10.21873/invivo.11605.
- [8] KIM M, SUNG J, KIM J K, et al. Multiple primary cancers in men with sporadic or familial prostate cancer: its clinical implications [J]. Urol Oncol, 2022, 40(11): 489.e1-489489.e7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.07.016.
- [9] LIU S Y, LI H, DONG Y H, et al. Synchronous multiple primary cancers involving rectal cancer and pelvic classical Hodgkin lymphoma: the first case report [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1295533. DOI: 10.3389/fonc.2023.1295533.
- [10] LIU K, ZHANG X X, CHEN N X, et al. Clinical characteristics, treatments, and prognosis of patients with multiple primary carcinoma of head and neck [J]. Chin Med J, 2020, 133(3): 377-378. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000632.
- [11] MOTEN A S, GRANDE P, HENDRIX A, et al. Early-stage breast cancer treatment disparities in the Midsouth: has anything changed? [J]. Am J Surg, 2023, 226(4): 447-454. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2023.07.009.
- [12] YANG X P, LIN Q, WANG Q F. The impact of breast-

conserving surgery and modified radical mastectomy on post-operative wound complications in patients with early breast cancer [J]. Int Wound J, 2024, 21(2): e14685. DOI: 10.1111/iwj.14685.

- [13] LAVASANI S, HEALY E, KANSAL K. Locoregional treatment for early-stage breast cancer: current status and future perspectives [J]. Curr Oncol, 2023, 30(8): 7520-7531. DOI: 10.3390/currenol30080545.
- [14] LITIÈRE S, WERUTSKY G, FENTIMAN I S, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(4): 412-419. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70042-6.
- [15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 2022[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [16] BACH S P, GILBERT A, BROCK K, et al. Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(2): 92-105. DOI: 10.1016/s2468-1253(20)30333-2.
- [17] FRANCIS P A, FLEMING G F, LÁNG I, et al. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer: 12-year results from SOFT [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(7): 1370-1375. DOI: 10.1200/JCO.22.01065.
- [18] SUKOCHEVA O A, LUKINA E, FRIEDEMANN M, et al. The crucial role of epigenetic regulation in breast cancer anti-estrogen resistance: current findings and future perspectives [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 82: 35-59. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.12.004.
- [19] OU Q J, WU X J, PENG J H, et al. Endocrine therapy inhibits proliferation and migration, promotes apoptosis and suppresses survivin protein expression in colorectal cancer cells [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 5769-5778. DOI: 10.3892/mmr.2017.7375.
- [20] 张慧敏, 王爱军, 王红钰, 等. 他莫昔芬对结直肠癌细胞 HCT116 凋亡的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(2): 197-200. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.02.009.
- [21] XIE Y H, CHEN Y X, FANG J Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer[J]. Signal Transduct Tar, 2020, 5(1): 22. DOI: 10.1038/s41392-020-0116-z.
- [22] KOILAKOU S, PETROU P. Economic evaluation of monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: a systematic review[J]. MolDiagn Ther, 2021, 25: 715-734. DOI: 10.1007/s40291-021-00560-4.
- [23] ZOUGROS A, MICHELLI M, CHATZIANDREOU I, et al. mRNA coexpression patterns of Wnt pathway components and their clinicopathological associations in breast and colorectal cancer [J]. Pathol Res Pract, 2021, 227: 153649. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153649.

校稿: 王娟 刘颖

本文引用格式: 黄小辉, 唐林, 王紫娟, 等. 他莫昔芬治疗乳腺癌-直肠癌同时性多原发癌 1 例[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(4): 512-515. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.20.

Cite this article as: HUANG Xiaohui, TANG Lin, WANG Zijuan, et al. A case of simultaneous multiple primary cancers of the breast and rectum treated with tamoxifen[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(4): 512-515. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.20.