

• 论著 •

乳腺癌分子分型与远处转移时间及部位的分析

章乐虹 彭艳华 查中青 胡以则

【摘要】 目的 探讨乳腺癌分子分型与远处转移时间及部位的关系。方法 回顾性分析2000年1月至2009年1月693例在我院确诊为乳腺癌的患者,收集并完善所有病例的雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)的免疫组化检测结果,追踪了解患者有无远处转移及发生的时间和部位,将发生远处转移的患者依首发转移部位分为内脏转移和非内脏转移两组,分析乳腺癌各分子亚型患者首次远处转移部位和时间的风险分布。结果 129例远处转移的患者中内脏转移78例,非内脏转移51例。HER2过表达型和basal-like型患者内脏转移率高($P=0.01$, $P=0.001$);复发风险函数曲线显示:luminal A型曲线低平,且高峰出现时间较晚,basal-like型第一高峰出现时间早,峰值高。结论 乳腺癌分子分型作为患者预后评估的重要工具,在准确评估患者术后远处转移的时间和部位分布方面是TNM分期法的重要补充,有助患者术后随访的个体化筛查。

【关键词】 乳腺肿瘤; 肿瘤转移; 分子分型

The analysis of breast cancer molecular typing for time and location of distant metastasis ZHANG Le-hong, PENG Yan-hua, ZHA Zhong-qing, HU Yi-ze. Department of Breast Surgery, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, China

Corresponding author: ZHANG Le-hong, Email: lehongzh88@tom.com

【Abstract】 Objective To find out the risk distribution of breast cancer for time and location of distant metastasis in molecular typing. **Methods** We studied retrospectively the female patients who were diagnosed as invasive ductal breast cancer in our hospital from January 2000 to January 2009, detected the ER, PR, HER2 expressed in the paraffin sections. The patients with distant metastasis were divided into visceral metastasis and non-visceral metastasis with the first transfer site as standard, for analysing the distribution in molecular typing and the time of the first site of distant metastasis. **Results** There were 129 patients encountered distant metastasis, including 78 patients with visceral metastasis, and 51 patients with non-visceral metastasis. The rates of visceral metastasis for patients who belonged to HER2 type and basal-like type were higher than that of non-visceral metastasis ($P=0.01$, $P=0.001$). The risk function curve of molecular types showed that, the peak of luminal A type was lowest, delayed, and the basal-like's was highest, advanced. **Conclusions** As an important tool for assessing the prognosis of patients, molecular typing of breast cancer is an important complement for TNM method in accurately assessing the patients of distant metastasis for time and location, and helpful for the individual screening of patients for distant metastasis.

【Key words】 Breast neoplasms; Neoplasm metastasis; Molecular typing

乳腺癌作为全身性的疾病,术后复发转移仍然是治疗失败的主要原因^[1],且发生不同部位的转移其预后是不同的。分子分型作为一种新的乳腺癌分型是TNM分型的重要补充,有研究表明,不同分子分型患者的无病生存率和总生存率是有差异的。

资料与方法

一、一般资料

收集2000年1月至2009年1月在我院接受标准

治疗的可随访女性患者共693例,所谓标准治疗为以乳腺癌根治或改良根治术+化疗为基础,以患者免疫组化和临床病理特征为依据而接受放疗及2年以上内分泌治疗。按初诊时肿瘤最大径(T)大小分三组:(1)T1:≤2 cm;(2)T2:2~5 cm;(3)T3~4:≥5 cm或肿瘤侵犯胸壁或皮肤。按淋巴结转移状态(N)分两组:(1)无淋巴结转移组;(2)有淋巴结转移组。按雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)免疫组化结果分四组:luminal A[ER(+)(或)PR(+),HER2(-)]型,luminal B[ER(+)(或)PR(+),HER2(+)]型,HER2过表达型[ER(-),PR(-),HER2(+)]以及basal-like型[ER

(-), PR(-), HER2(-)]。以首次转移部位为依据将患者分为两组:(1)以肝肺脑转移为主的内脏转移组;(2)以骨、软组织为主的非内脏转移组。

二、方法

1. 观察指标:首次远处转移的部位及时间。定义:首次远处转移是指在临床治愈的情况下,术后3个月以后首次发现的,发生在除胸壁复发及同侧腋窝淋巴结以外其他部位的,经影像学或组织活检等可靠诊断方法为确诊依据的转移灶。检查方法:所有患者每3个月行乳腺超声、肝胆超声、胸部X线片、骨扫描等影像学检查,当患者有相应临床症状或上述影像学检查发现异常时,行头颅CT/MRI、上腹部CT、骨显像等检查。

2. 研究方法:收集并完善所有病例的ER、PR、HER2的免疫组化检测结果,追踪了解患者有无远处转移及发生的时间和部位。以发生远处转移为随访终点,将发生远处转移的患者依首发转移部位分为两组:(1)主要包括肝肺脑在内的内脏转移组;(2)以骨、软组织为主的非内脏转移组。对首次诊断远处转移时即同时合并内脏转移和非内脏转移的,归为预后较差的内脏转移组。分析乳腺癌各分子亚型与首次远处转移部位和时间的关系。全组病例采用电话、发信以及门诊随访相结合的方法,随访截止时间为2009年12月。

三、统计学分析

采用SPSS 13.0软件进行统计学处理。采用非参数检验分析各组间转移率差异和各分子亚型远处转移的部位风险分布;以半年为单位,采用Cox风险函数法,分析各分子亚型远处转移的时间风险分布,评估半年事件风险,并进行平滑曲线拟合。设 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 患者基本特征:患者T、N、分子分型等临床病理资料见表1。患者均为女性,年龄25~91岁,平均年龄49.32岁。随访时间12~120个月,平均(43.2±28.8)个月,中位随访时间为45.2个月,出现远处转移129例。

2. T、N和分子分型患者转移的部位风险分布(表2):HER2过表达型和basal-like型患者内脏转移率高($P=0.01, P=0.001$),luminal A型非内脏转移与内脏转移无统计学差异,但 $P=0.06$ 提示非内脏转移有更高趋势。

3. 分子分型患者远处转移时间分布风险分析(图1,2):luminal A型平均生存时间为(54.93±5.11)个月,40%的患者转移发生在术后3年内,术后3年为第一复发高峰,峰值较低,术后7年形成第二峰。basal-

like型患者平均生存时间(40.35±4.34)个月,62%的患者转移发生在术后3年;首峰出现时间早,峰值高,持续时间长。luminal B型及HER2过表达型患者复发风险函数无明显规律可循。

表1 患者临床病理特征

项目	例数	%
肿瘤大小		
≤2 cm	132	19
2~5 cm	327	47
≥5 cm	234	34
淋巴结状态		
阴性	339	49
阳性	354	51
激素受体 ER/PR		
阴性	265	39
阳性	428	61
HER2		
阴性	489	72
阳性	204	28
分子分型		
luminal A型	344	49
luminal B型	81	12
HER2型	94	14
basal-like型	174	25

表2 远处转移在T、N、分子亚型间的分布(例)

临床病理特征	非内脏转移	内脏转移	P值
分子分型			
luminal A型	27	15	0.060
luminal B型	6	12	0.134
HER2型	6	17	0.010
basal-like型	12	34	0.001
淋巴结状态			
阴性	18	30	0.09
阳性	33	8	0.10
肿瘤大小			
≤2 cm	14	5	0.032
2~5 cm	23	34	0.104
≥5 cm 或 T4	14	39	0.001

讨 论

1. 关于转移部位风险分布的讨论:结果显示,非内脏转移组共51例,首次远处转移部位为骨的有44例,

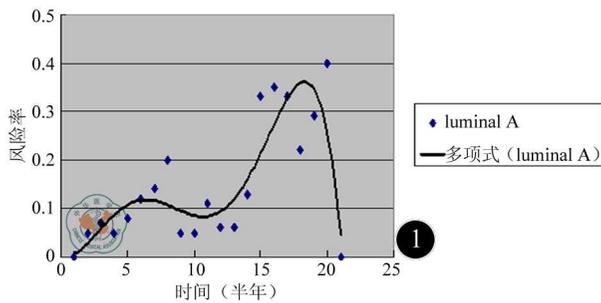


图1 luminal A型风险函数曲线

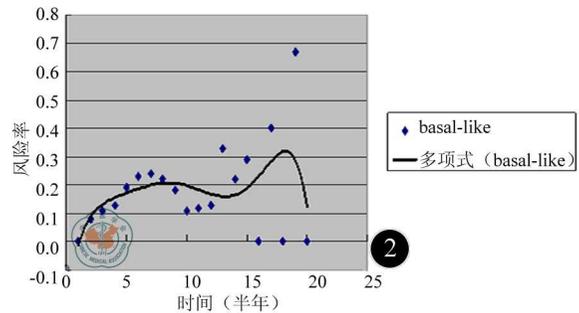


图2 basal-like型风险函数曲线

占 34.1%, 高于肺转移率, 居所有部位之首。由于乳腺癌骨转移一般由脊柱静脉系决定, 脊柱静脉具有无静脉瓣、低静脉压的特点, 故癌细胞在未出现腔静脉系转移之前便可发生脊柱静脉的转移, 我们推测这是首发骨转移率最高的主要原因。另外也有越来越多的证据表明, 乳腺癌细胞所具备的激活破骨细胞的能力类似于正常腺体组织的乳腺上皮细胞在泌乳期间所具备的功能, 因此乳腺癌细胞具有与骨组织互惠互利的内在特性^[2], 我们的前期研究中发现, 不同分子亚型的乳腺癌患者其预后是不同的, luminal A 型患者无病生存率 (DFS) 及总生存率 (OS) 均高, 预后最好, 而 basal-like 型患者及 HER2 过表达型患者预后差, DFS 及 OS 均低。Carey、Turner 等^[3-4]的研究结果表明, luminal A 型转移率低, basal-like 型内脏转移率高于其他亚型, Minn 等^[5]报道, 乳腺癌的肺转移有特定基因表达决定, Bertucci 等^[6]报道显示, 75% 的三阴性乳腺癌转移至肺、肝, 而 90% 的 luminal A 型乳腺癌转移至骨。Haffty 等^[7]回顾分析 482 例行保乳手术患者, 中位随访 7.9 年, 结果显示 basal-like 型的远处转移明显高于其他亚型, 是预测远处转移的独立预后因素, 在 Lin 等^[8]的报道中还认为 HER2 阳性增加了患者中枢神经系统的转移, HER2 阳性是患者预后差的独立预测因素, 上述结果均提示乳腺癌转移是一个非随机过程, 不同分子亚型的乳腺癌患者具有不同的远处转移机制。预后好的 luminal A 型患者不仅 DFS、OS 高, 远处转移率低, 且多发生预后较好的非内脏部位转移, 而预后较差的 HER2 过表达型和 basal-like 型患者不仅 DFS、OS 低, 远处转移率高, 且多发生预后较差的内脏部位转移。究其原因, 可能与不同分子亚型患者的基因表达有关, 早有研究认为^[9], 细胞趋化因子 (CXCR4/CXCL12)、PTHrP、NF- κ B 等是影响患者转移率的重要分子机制; 而基因组研究结果显示^[6], 在 basal-like 分子亚型中, CXCR4/CXCL12、PTHrP、NF- κ B 均为过表达状态, 提示 CXCR4/CXCL12、PTHrP、NF- κ B 过表达的 basal-like 患者应该具有较高的远处转移率, 且不同分子亚型的乳腺癌患者对化疗、内分泌治疗的敏感性不同, basal-like 型患者化

疗敏感, 完全病理缓解率高, 且软组织中的微转移灶容易受到化疗的抑制, 本研究组患者均接受了正规的化学治疗, 可能是导致 basal-like 型患者非内脏转移率低的原因之一。

2. 关于转移时间风险分布的讨论: 报道显示^[10-11], 中国女性和亚洲女性乳腺癌术后复发均呈双峰模式, 术后 3 年和 9 年分别出现首峰和第二峰, 基本与本研究结果一致。报道结果显示^[12], ER 受体状态不同的患者, 术后复发转移的时间分布有差异, 可能与不同分型的转移部位分布倾向有关, 即 basal-like 型患者更容易发生内脏转移, 而 luminal A 型患者更容易发生非内脏转移。luminal B 型患者和 HER2 过表达型患者的风险函数曲线图无明显规律可循, 呈波浪式起伏, 推测: (1) 因为病例数过少 (均小于 30 例) 影响了曲线的形状; (2) 各分子亚型的预后分析中, 以 luminal A 型最好、basal-like 最差, 而 luminal B 型和 HER2 过表达型介于两者之间, 其预后差异较小, 内脏转移和非内脏转移部位的差异亦小, 从而使得两者曲线呈无规律分布状态, 有待进一步随访并完善。

乳腺癌分子分型作为患者预后评估的重要工具, 在准确评估患者术后远处转移的时间和部位分布方面是 TNM 分期法的重要补充, 有助于患者术后随访的个体化筛查。

参 考 文 献

- [1] Brown JM, Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors: opportunities and problems for cancer therapy. *Cancer Res*, 1998, 58: 1408-1416.
- [2] Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature*, 2006, 440: 692-696.
- [3] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 2006, 295: 2492-2502.
- [4] Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of "BRCAness" in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 814-819.
- [5] Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*, 2005, 436: 518-524.
- [6] Bertucci F, Finetti P, Cervera N. How different are luminal A and basal breast cancers? *Int J Cancer*, 2009, 124: 1338-1348.
- [7] Haffty BC, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant me-

- tastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *Clin Oncol*, 2006, 24:5652-5657.
- [8] Lin NU, Winer EP. Brain metastasis; the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:1648-1655.
- [9] Carey LA, Lees EC, Sawyer L, et al. Triple negative paradox; primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:2329-2334.
- [10] Yin W, Di G, Zhou L, et al. Time-varying pattern of recurrence risk for Chinese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116:209-210.
- [11] Gao F, Tan SB, Machin D, et al. Confirmation of double-peaked time distribution of mortality among Asian breast cancer patients in a population-based study. *Breast Cancer Res*, 2007, 9:R21.
- [12] Demicheli R, Beganzoli E, Ardoino L, et al. Recurrence and mortality dynamics for breast cancer patients undergoing mastectomy according to estrogen receptor status; different mortality but similar recurrence. *Cancer Sci*, 2010, 101:826-839.

(收稿日期:2011-10-24)

(本文编辑:马超)

章乐虹, 彭艳华, 查中青, 等. 乳腺癌分子分型与远处转移时间及部位的分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(11):2911-2914.

