

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.11.014

晚期 Her-2 受体阳性乳腺癌患者的临床特征及生存分析

刘俊彦^{1,2,3}, 王哲海¹

Treatment Outcomes and Clinicopathologic Characteristics of Advanced Her-2 Positive Breast Cancer Patients

Liu Junyan^{1,2,3}, Wang Zhehai¹

1. The Third Medical Department, Shandong Tumor Hospital, Ji'nan 250117, China; 2. Academy of Medical Sciences in Shandong Province and Ji'nan University; 3. Shandong Provincial Academy of Medical Sciences and School of Medicine and Life Sciences

Corresponding Author: Wang Zhehai, E-mail: wzhai8778@sina.com

Abstract: Objective To characterize the sites of distant recurrence and clinical outcomes in a cohort of Chinese patients with metastatic Her-2 positive breast cancer. **Methods** One hundred and fourteen patients with metastatic Her-2 positive breast cancer treated at Shandong Tumor Hospital from January 2002 to December 2008 were included in this study. The clinicopathologic features and long-term survival of the patients were retrospectively analyzed. **Results** The median age of the patients was 46 years. 8 patients presented with stage IV disease, 106 patients presented with I - III stage. By August 15th, 2011, 58 patients were died (51.0%). The median OS of patients with CR/PR was significantly longer than that of patients with SD/PD. Distant metastasis, first-line chemotherapy and clinical response were significantly related with OS by univariate analysis. Furthermore, first-line chemotherapy and clinical response were demonstrated to be independent prognostic factor by multivariate analysis. **Conclusion** Recurrence risk and mortality are considerably higher in advanced Her-2 overexpressed breast cancer patients with the early years follow-up. Advanced Her-2 overexpressed breast cancer is aggressive clinical behavior. Our findings also suggest that chemotherapy can effectively improve the outcome of those patients.

Key words: Breast neoplasms; Prognosis; Drug therapy; Combination

摘要:目的 分析晚期 Her-2 受体阳性乳腺癌的临床特征,探讨影响其预后的因素。**方法** 收集本院 2002 年 1 月—2008 年 12 月间 114 例晚期 Her-2 阳性乳腺癌患者的临床资料,回顾性研究其临床特点、生存状况及预后因素。**结果** 114 例晚期 Her-2 阳性乳腺癌患者中位年龄为 46 岁,8 例为初治 IV 期;106 例为初治 I ~ III 期,术后出现局部复发或远处转移。随访至 2011 年 8 月 15 日,死亡 58 例 (51.0%)。单因素预后分析结果显示,复发年龄、是否绝经、复发转移后是否接受化疗及一线化疗疗效对患者的 OS 有显著影响 ($P < 0.05$)。Cox 比例风险模型分析结果显示,复发年龄、是否接受一线化疗以及一线化疗疗效是影响晚期 Her-2 高表达乳腺癌预后的独立因素。**结论** 晚期 Her-2 高表达乳腺癌患者早期易出现局部复发和远处转移,可能与其侵袭性较高有关。晚期 Her-2 高表达乳腺癌患者化疗能够改善其预后。

关键词: 乳腺肿瘤; 预后; 药物疗法; 联合

中图分类号: R737.9; R730.7 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2012)11-1337-04

0 引言

表皮生长因子受体 (Her-2) 阳性乳腺癌患者指经过 IHC 法检测 (+++)、FISH 法 (+) 的患者。这部分患者预后较差,本研究通过对 114 例晚期 Her-2 受体阳性乳腺癌患者的临床资料进行回顾性分析,以为患者的治疗提供依据。

收稿日期: 2012-01-30; 修回日期: 2012-03-09

作者单位: 1. 250117 济南, 山东省肿瘤医院内科三病区; 2. 山东省医学科学院和济南大学; 3. 山东省医学科学院医学与生命科学学院

通信作者: 王哲海, E-mail: wzhai8778@sina.com

作者简介: 刘俊彦 (1983-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事肿瘤内科治疗工作

1 资料与方法

1.1 临床资料、判定方法及随访

收集 2002 年 1 月—2008 年 12 月间本院收治的经病理学检查证实为晚期 Her-2 受体阳性乳腺癌患者 114 例,所有患者均为女性。疗效评价根据世界卫生组织实体瘤疗效评价标准。

所有患者均随访至 2011 年 8 月 15 日。局部或区域复发指临床或组织学显示同侧胸壁、乳腺或区域淋巴结复发。远处转移指临床及影像学检查显示远处器官脏器转移。总生存期(overall survival, OS)指从确诊晚期至死亡或末次随访的时间。至疾病进展时间(time to progression, TTP)指从根治性手术开始至出现复发或转移的时间。

1.2 临床病理特征

全组患者确诊晚期 Her-2 受体阳性乳腺癌的中位年龄为 46 岁,其中 8 例为初治 IV 期;106 例为初治 I ~ III 期,手术治疗后出现局部复发或远处转移。初治时 32 例(28.1%)患者已绝经。12 例患者有卵巢癌或乳腺癌家族史。114 例 Her-2 阳性的晚期乳腺癌患者中,浸润性导管癌 93 例,浸润性小叶癌 8 例,浸润性导管癌合并 Peget 病 4 例,导管内原位癌 4 例,浸润性导管癌合并粉刺导管癌 5 例。ER 受体阴性率 70.9%,PR 受体阴性率 56.4%,两受体同时阳性率 20.1%。腋窝淋巴结数目 4 个以上者 61 例(53.5%)。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。临床资料采用百分比或中位数。临床病理指标(复发转移时的年龄、是否绝经、至疾病复发时间、是否有远处转移、远处转移器官数目、复发转移后是否接受化疗、一线化疗疗效、是否使用赫赛汀治疗等)的单因素分析采用卡方检验;患者生存情况采用 Kaplan-Meier 进行分析;生存率比较采用 Log rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 局部和远处转移情况

至随访结束,全组中位随访时间为 24.1 月(2.1~84.6),其中失访 2 例,死亡 58 例。

114 例 Her-2 阳性的晚期乳腺癌患者中,仅局部复发及区域淋巴结转移 22 例(19.3%),远处转移 92 例(80.7%),其中 32.6%(30/92)的患者同时出现 2 个部位的转移,62.0%(57/92)的患者同时出

现局部复发和远处转移。按照转移部位分肝转移 61 例(66.3%),骨转移 54 例(58.7%),肺转移 45 例(48.9%),对侧乳腺转移 21 例(22.8%),同时肝和骨转移 19 例,脑转移 7 例,肾上腺转移 3 例,多肿瘤原发 2 例。8 例为初治即为晚期患者,106 例初治 I ~ III 期患者中,有 54 例 2 年内复发,有 52 例 2 年以上复发转移。

2.2 赫赛汀使用情况

全部患者中有 12 例(10.5%)患者在复发后一线使用过赫赛汀。

2.3 生存状况

本组患者中位 OS 为 37.3 月(95%CI 为 31.7~41.8 月),1、3、5 年预期生存率分别为 89.1%、56.0%和 33.3%,见图 1。晚期接受一线方案化疗的患者 89 例,其中位 OS 为 31.6 月;未接受化疗的患者 25 例,中位 OS 为 12.5 月,明显低于化疗患者($P = 0.000$)。一线化疗有效(CR + PR)33 例,SD 31 例,PD 22 例(89 例患者接受一线化疗,86 例可以评估疗效)。化疗有效患者中位 OS 为 35.8 月,明显高于疾病稳定患者(30.8 月)和疾病进展患者(21.75 月),差异具有统计学意义($P = 0.005$)。

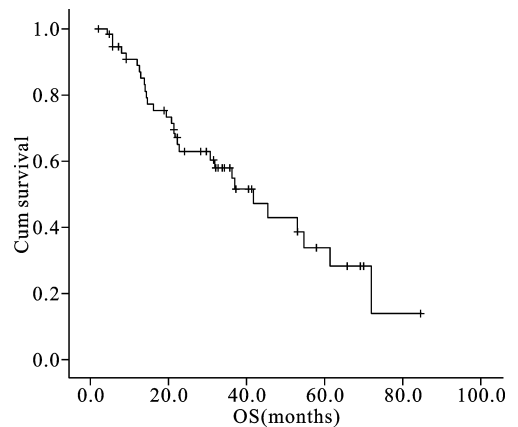


图 1 Her-2 阳性乳腺癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线
Figure 1 Kaplan-Meier survival curves of Her-2 positive breast cancer

2.4 影响预后的单因素分析

将可能影响预后的 9 个病理因素(复发年龄、复发转移时绝经否、至复发的时间、是否远处转移、远处转移的数目、一线化疗和疗效、复发后是否曲妥珠单抗及内分泌治疗)纳入单因素分析,结果显示复发年龄、复发转移时绝经否、至复发的时间、一线化疗和疗效对患者的 OS 具有显著影响,见表 1。

表 1 影响晚期 Her-2 阳性乳腺癌患者预后的单因素分析

Table 1 Single-factor analysis of Her-2 positive advanced breast cancer prognosis

Factors	Cases	OS(months)	P
Age(years)			
≤35	12	16.80	0.004
35~60	94	31.80	
≥60	8	17.80	
Menopause			
Yes	42	35.80	0.002
No	72	22.25	
TTP(years)			
≤2	54	32.70	0.024
>2	52	21.90	
Distant metastasis			
Yes	92	29.00	0.188
No	22	19.40	
Distant metastasis (number)			
1	41	28.30	0.677
2	30	29.70	
≥3	21	28.30	
The first-line chemotherapy			
Yes	89	31.60	0.000
No	25	12.50	
Response of the first-line chemotherapy			
CR+PR	33	35.80	0.005
SD	31	30.80	
PD	22	21.75	
The use of Trastuzumab			
Yes	12	27.95	0.588
No	102	22.80	
Endocrine therapy			
Yes	34	31.70	0.460
No	80	28.70	

Note: 89 patients apply the first-line chemotherapy, 86 patients can be evaluated; TTP: time to progression; OS: overall survival; CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progression disease

2.5 影响预后的多因素分析

将单因素分析中明显影响预后的 5 个临床病理因素(复发转移年龄、绝经状态、疾病进展时间、是否进行一线化疗及疗效)引入 Cox 比例风险模型,结果显示,是否接受一线化疗、一线化疗的疗

效及复发年龄是影响晚期 Her-2 阳性乳腺癌患者预后的独立因素,见表 2。其 Kaplan-Meier 生存曲线,见图 2~4。

表 2 影响晚期 Her-2 阳性乳腺癌患者预后的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of influencing factors for Her-2 positive advanced breast cancer prognosis

Factors	P	Exp(B)	95% CI for Exp(B)
Age of recurrence and metastasis	0.027	0.270	0.085~0.862
Menopause	0.466	1.318	0.627~2.770
The first-line chemotherapy	0.009	0.179	0.049~0.654
Response of the first-line chemotherapy	0.000	2.302	1.462~3.626
TTP	0.246	1.573	0.732~3.381

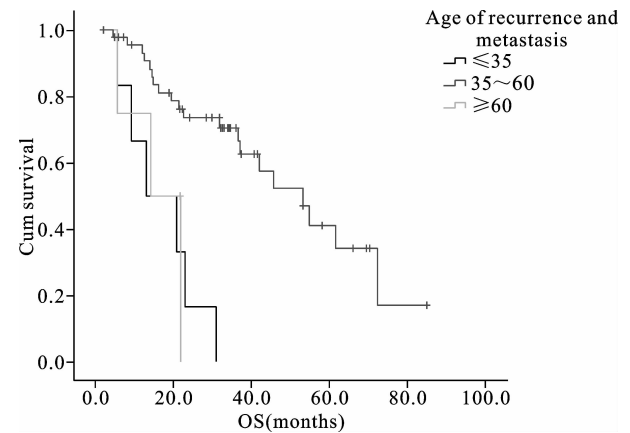


图 2 不同复发年龄组乳腺癌患者的 OS 曲线

Figure 2 The Kaplan-Meier survival curves of different ages breast cancer patient

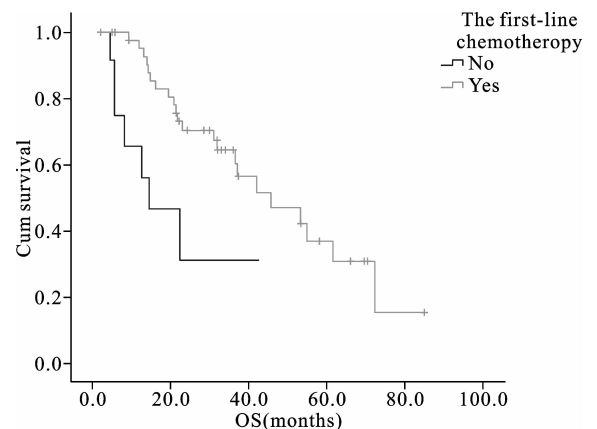


图 3 化疗与未化疗乳腺癌患者的 OS 曲线

Figure 3 The Kaplan-Meier survival curves of breast cancer patient with or without chemotherapy

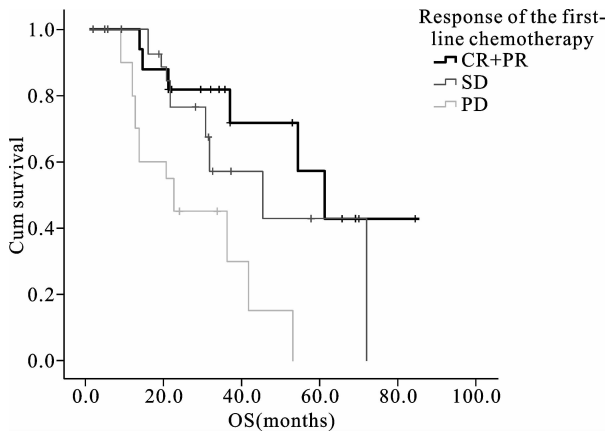


图 4 不同疗效乳腺癌患者的 OS 曲线
Figure 4 The Kaplan-Meier survival curves of response of the first-line chemotherapy

3 讨论

Her-2 过表达的乳腺癌恶性程度及侵袭性均较高,对化疗药物易产生耐药性,对内分泌治疗和放疗亦不敏感,因此预后较差^[1]。

从疾病病理特征来看,Her-2 过表达与 ER、PR 受体表达呈负相关,该部分患者腋窝淋巴结易受累,且转移复发时间早,局部复发比例高^[2-4]。本研究中患者的 ER、PR 阴性率分别高达 70.9% 和 56.4%,两者同时阳性率仅 7.2%,腋窝淋巴结受累达 4 个及以上的患者比例达到 53.5%,2 年内复发转移者也达到 50% 以上,这些都与前期研究结果相符。

从复发的状态看,乳腺癌中 ≤35 岁及未绝经为高危因素,本研究的单因素分析显示 ≤35 岁患者的中位 OS 明显低于 35~60 岁的患者,未绝经的患者中位 OS 也明显低于绝经患者。而 2 年内复发的患者中位 OS 明显长于 2 年之后复发的患者,这可能与随访时间不够长和患者的最终生存状态有关系。

从治疗方面看,化疗仍是治疗 Her-2 阳性乳腺癌患者的首选治疗方式,主要选择 Her-2 阳性患者较敏感的含多柔比星的化疗方案^[5]。本研究中复发转移后接受一线化疗的患者中位 OS 要明显长于未接受化疗的患者,且化疗的疗效对患者的中位 OS 的影响也十分明显,一线化疗有效的患者 OS 明显长于疾病稳定和疾病进展的患者。这说明 Her-2 阳性的患者复发转移后应行积极的全身化疗。其次,赫赛汀作为第一个以 Her-2 为靶点的分子靶向药物,

通过多种机制发挥作用,晚期一线应用能够明显延长 Her-2 阳性乳腺癌患者的疾病进展时间和总生存期^[6]。本组患者中仅有 12 例使用过赫赛汀,仅占 10.5%,所以未得出阳性结果。另外,本研究结果也受到了内分泌治疗等治疗方式的影响,有分析^[7]认为内分泌治疗联合化疗能够显著延长乳腺癌患者的总生存,该组 Her-2 阳性乳腺癌患者内分泌治疗与未行内分泌治疗相比,患者的 OS 差异无统计学意义。这主要是因为患者的激素受体表达阴性率较高,限制了内分泌药物的应用。

Lee 等^[8]分析发现复发年龄可以影响总生存,本组多因素分析支持这一结果。总之 Her-2 受体高表达是乳腺癌独立的预后因素,这部分患者 1~2 年内复发率极高,所以要密切关注 1~2 年内的复查情况,以早期发现进展,合理选择化疗药物,进行综合性个体化治疗,延长患者的生存时间。

参考文献:

- [1] Dent S, Verma Sh, Latreille J, et al. The role of HER2-targeted therapies in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2009, 16(4): 25-35.
- [2] Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, et al. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer[J]. *J Pathol*, 2003, 200(3): 290-7.
- [3] Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(10): 2705-10.
- [4] Gabos Z, Thoms J, Ghosh S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(1): 187-94.
- [5] Koo JS, Jung W, Shin E, et al. Impact of grade, hormone receptor, and HER-2 status in women with breast cancer on response to specific chemotherapeutic agents by in vitro adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay[J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(6): 1150-7.
- [6] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-92.
- [7] Saad ED, Katz A, Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11): 1958-62.
- [8] Lee CK, Hudson M, Stockler M, et al. A nomogram to predict survival time in women starting first-line chemotherapy for advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(2): 467-76.

[编辑校对:周永红]