

# 不同亚型乳腺癌脑转移临床特点及生存分析

薛伟\*, 严颖, 任军, 宋国红, 宛凤玲, 邸立军

## An Analysis of Clinical Features and Survival for Brain Metastases in Different Subtypes of Breast Cancer

XUE Wei\*, YAN Yin, REN Jun, SONG Guo-hong, WAN Feng-ling, DI Li-jun

Department of Medical Oncology, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China(\*: Present: Cadre ward, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China)

Corresponding Author: DI Li-jun, E-mail: dilijun2006@yahoo.com

**Abstract: Objective** To analyze the clinical characteristics and prognosis of patients with breast cancer brain metastases in different subtypes. **Methods** Retrospective clinical and survival analyses were performed in 90 breast cancer patients with brain metastases. Patients were divided into estrogen receptor (ER) + and/or progesterone receptor (PR) +, human epidermal growth receptor-2 (HER-2) +, and triple negative (ER-, PR- and HER-2-) subtypes. **Results** In the 90 patients, there were 51 patients (56.7%) with ER+ and/or PR+ 12 patients (13.3%) with HER-2+ and 27 patients (30%) with triple negative breast cancer. The median DFS (disease free survival) was 30.9, 25.4 and 16.0 months ( $P=0.001$ ) among ER+ and(or)PR+, HER-2+ and triple negative breast cancer. The median brain disease free survival was 36.0, 38.0 and 22.0 months ( $P=0.008$ ) among the above three types. The median OS (overall survival) was 52.0, 25.5 and 36.6 months ( $P=0.075$ ) among the three types. The median survival from brain metastasis was 11.0, 5.5 and 8.0 months ( $P=0.829$ ) among the three types. **Conclusion** The triple negative subtype was more prone to metastasize to brain with a shorter median disease free survival compared with other two subtypes. The median overall survival and survival from brain metastasis were similar among three subtypes.

**Key words:** Brain metastasis; Breast cancer; Subtype; Clinical characteristics; Survival

**摘要:目的** 探讨不同亚型乳腺癌脑转移的临床特点及预后。**方法** 回顾性分析 90 例乳腺癌脑转移患者的临床资料,分为雌激素受体(ER)和(或)孕激素受体(PR)阳性,人表皮生长因子受体-2(HER-2)阳性和三阴性(ER、PR 及 HER-2 均阴性)三种亚型。**结果** 90 例患者中,ER 和(或)PR 阳性 51 例(56.7%)、HER-2 阳性 12 例(13.3%)、三阴性 27 例(30.0%),中位无病生存期(30.9 月、25.4 月和 16.0 月,  $P=0.001$ )、无脑转移生存期(36.0 月、38.0 月和 22.0 月,  $P=0.008$ )之间差异有统计学意义,但总生存期(52.0 月、25.5 月和 36.0 月,  $P=0.075$ )及确诊脑转移后的生存期(11.0 月、5.5 月和 8.0 月,  $P=0.829$ )之间的差异无统计学意义。**结论** 三阴性乳腺癌无病生存期明显缩短,更易于早期发生脑转移,但总生存期及确诊脑转移以后的生存期无明显差别。

**关键词:** 脑转移; 乳腺癌; 亚型; 临床特点; 生存

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2011)11-1260-04

### 0 引言

脑转移癌是恶性肿瘤患者重要的死亡原因之一,约 15%~25%的脑转移癌来自乳腺癌<sup>[1]</sup>。近年

来乳腺癌脑转移的发生率逐年上升,由早期报道的 10%~16%<sup>[2]</sup> 上升至近年报道的 25%~34%。发生脑转移的乳腺癌患者预后很差,中位生存期只有 3~6 月<sup>[3]</sup>。

不同类型乳腺癌的生物学行为、预后以及对治疗的反应各异, Carey 等<sup>[4]</sup> 等根据乳腺癌基因表达谱的差异将其分为五种亚型,即管腔型(管腔 A 型和管腔 B 型)、HER-2 过表达型、基底细胞样型以及正常乳腺样型,其对应的免疫表型分别为(ER+, HER2-), (ER+, HER2+), (ER-, HER2+),

收稿日期:2010-12-22;修回日期:2011-07-07

作者单位:100142 北京,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 乳腺内科(\*:现工作单位:100123 北京,民航总医院干部病房)

通信作者:邸立军, E-mail: dilijun2006@yahoo.com

作者简介:薛伟(1985-),女,硕士,住院医师,主要从事乳腺癌的临床研究

p53+), (ER-, HER2-, CK5/6+, CK17+, EGFR+, p53+), (ER-, HER2-, CK5/6-, EGFR-), 相对应的分型有非常相似的临床经过和预后, 且免疫组织化学成本低, 操作简单, 因此在临床上应用更广泛。

本研究对 90 例乳腺癌脑转移患者进行了回顾性分析, 分析不同免疫组织化学亚型的乳腺癌脑转移患者的临床特征和预后, 以期为临床诊治乳腺癌脑转移提供一定参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2002 年 1 月—2009 年 12 月北京大学临床肿瘤医院乳腺肿瘤内科收治的 90 例乳腺癌脑转移患者。均经病理组织学确诊为乳腺癌, 分期方法采用美国癌症联合委员会(AJCC)乳腺癌 TNM 分期第 6 版。脑转移的诊断均结合临床症状、体征、头颅计算机断层扫描显像(CT)或核磁共振显像(MRI), 其中 1 例经手术切除颅内肿瘤病理诊断。

### 1.2 免疫组织化学检测及分组标准

ER、PR 和 HER-2 状态均通过对原发灶或转移灶的组织标本进行免疫组织化学方法检测获得。ER、PR “+”、“++”、“+++”为阳性, “-”为阴

性。HER-2 蛋白表达 “+++” 为阳性, “++” 需经荧光免疫原位杂交法(FISH)复核, FISH “+” 视为阳性。根据免疫组织化学结果将患者分为三组: ER 和(或) PR 阳性组[ER 和(或) PR 阳性, 且 HER-2 阴性]、HER-2 阳性组(HER-2 阳性, 且 ER、PR 阴性)、三阴性组(ER、PR、HER-2 均阴性)。

### 1.3 观察与随访

随访自患者确诊为乳腺癌开始, 末次随访时间 2010 年 4 月, 中位随访时间 46 月(6~165 月)。至随访结束, 55 例(61.1%)死亡, 26 例(28.9%)存活, 9 例(10%)失访。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 15.0 分析软件, 患者临床特征采用描述性统计分析进行评价, 频数分布资料比较采用  $\chi^2$  检验, 生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制, Log-rank 检验进行显著性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脑转移患者的临床特征

2.1.1 原发肿瘤情况 三组患者在确诊乳腺癌时的年龄、分期、病理类型以及确诊乳腺癌时的治疗方法之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

表 1 90 例患者诊断乳腺癌时的临床特点

Table 1 Clinical characteristics of 90 patients at initial diagnosis of breast cancer

Items	Total (n = 90)	ER and(or)PR positive (n = 51 6.7%)	HER-2 positive (n = 12 13.3%)	Triple negative (n = 27 0%)	P
Age (years)	45.05	42.93	52.17	47.39	
Median (range)	(23~74)	(23~74)	(36~63)	(28~63)	0.493
AJCC stage					
I	13(14.4%)	7(13.7%)	2(16.7%)	4(14.8%)	
II	30(33.3%)	17(33.3%)	3(25.0%)	10(37.0%)	
III	28(31.1%)	17(33.3%)	3(25.0%)	8(29.6%)	0.959
IV	8(8.9%)	5(9.8%)	1(8.3%)	2(7.4%)	
Unknown	11(12.2%)	5(9.8%)	3(25.0%)	3(11.1%)	
Histology					
IDC	65(72.2%)	35(68.6%)	11(91.7%)	19(70.4%)	
ILC	3(3.3%)	2(3.9%)	0(0.0%)	1(3.7%)	0.941
MC	4(4.4%)	3(5.9%)	0(0.0%)	1(3.7%)	
Others	18(20.0%)	11(21.6%)	1(8.3%)	6(22.2%)	
Treatment modalities					
Surgery	82(91.1%)	46(90.2%)	11(91.7%)	25(92.6%)	1.000
Adjuvant chemotherapy	78(86.7%)	41(45.6%)	11(12.2%)	26(28.9%)	0.126
Adjuvant radiotherapy	46(51.1%)	24(47.1%)	7(58.3%)	15(55.6%)	0.727
Adjuvant endocrine therapy	34(37.8%)	28(54.9%)	2(16.7%)	4(14.8%)	<0.001

表 2 90 例乳腺癌患者确诊脑转移时的临床特点

Table 2 Clinical characteristics of 90 patients at diagnosis of BM

Items	Total (n = 90)	ER and(or)PR positive (n = 51 56.7%)	HER-2 positive (n = 12 13.3%)	Triple negative (n = 27 30%)	P
Age at BM (years)	49.22	44.63	51.58	44.44	
Median (range)	(29~76)	(30~76)	(38~66)	(29~67)	0.687
Number of brain metastasis					
Single	25(29.8%)	16(33.3%)	3(25.0%)	6(25.0%)	
Multiple	59(70.2%)	32(66.7%)	9(75.0%)	18(75.0%)	0.749
Sites of BM					
Parenchymal	84(88.4%)	48(85.7%)	12(100.0%)	24(88.9%)	
Leptomeningeal	11(11.6%)	8(14.3%)	0(0.0%)	3(11.1%)	0.526
Clinical features of BM					
BM as first recurrence	36(40.0%)	22(43.1%)	3(25.0%)	11(40.7%)	
BM after extracerebral metastases	54(60.0%)	29(56.9%)	9(75.0%)	16(59.3%)	0.541
Extracranial metastatic sites at brain metastasis diagnosis					
Bone	44(48.9%)	29(56.9%)	4(33.3%)	11(40.7%)	0.219
Lung	39(43.3%)	23(45.1%)	4(33.3%)	12(44.4%)	0.793
Liver	16(17.8%)	9(17.6%)	2(16.7%)	5(18.5%)	1.000
Others	26(28.9%)	15(29.4%)	3(25.0%)	8(29.6%)	1.000
None	9(10.0%)	7(13.7%)	2(16.7%)	0(0.0%)	0.085
Treatment modalities					
WBRT	52(57.8%)	28(54.9%)	9(75.0%)	15(55.6%)	0.432
$\gamma$ -knife alone	3(3.3%)	3(5.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0.707
Surgery alone	1(1.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0.433
WBRT + $\gamma$ -knife	6(6.7%)	5(9.8%)	1(8.3%)	0(0.0%)	0.210
WBRT + Surgery	2(2.2%)	1(2.0%)	1(8.3%)	0(0.0%)	0.338

表 3 90 例乳腺癌脑转移患者发展至各临床阶段的中位时间(月)

Table 3 Median (range) time spent in each disease progression stage(months)

Items	Total (n = 90)	ER and(or)PR positive (n = 51 56.7%)	HER-2 positive (n = 12 13.3%)	Triple negative (n = 27 30%)	P
Disease free survival (n = 82)	23.5(0~115)	30.9(0~115)	25.4(0~67)	16.0(0~58)	0.001
Diagnosis to distant metastases(n = 82)	24.5(0~115)	28(0~115)	24.5(0~67)	17(0~58)	0.002
Diagnosis to brain metastases	33.5(0~130)	36(0~130)	38(8~90)	22(2~95)	0.008
Brain metastases to death	8(1~46)	11(1~46)	5.5(1~23)	8(1~30)	0.829
Overall survival	43(6~156)	52(6~156)	25.5(12~69)	36(13~73)	0.075

2.1.2 脑转移情况 三组患者在确诊脑转移时的年龄、脑转移的部位及数目、伴发颅外转移的部位、是否初发脑转移以及确诊脑转移后的治疗方法之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

三组患者的中位无病生存期及中位无脑转移生存期间差异有统计学意义,三阴性亚型更易于早期发生复发/转移及早期发生脑转移,见表 3。

### 2.2 脑转移患者的生存状况

三组患者的中位总生存期及确诊脑转移后的中位生存期之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

单因素研究显示,三阴性本身是影响乳腺癌患者复发、远处转移及脑转移的独立因素,三阴性组相

对于非三阴性组发生复发转移、远处复发转移以及脑转移的风险比值分别为 2.067、2.280 和 1.991,并差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

由于肿瘤具有异质性,人们根据乳腺癌的不同临床特点分成不同亚型,便于预测预后以及进行个体化治疗,目前最常用的分型方法是根据原发灶或转移灶的免疫组织化学结果分为 ER 和(或)PR 阳性、HER-2 阳性和三阴性乳腺癌,不同免疫组织化学亚型的患者有不同的治疗方法。针对激素受体阳性的内分泌治疗和针对 HER-2 阳性的曲妥珠单抗

及拉帕替尼靶向治疗,使乳腺癌患者的生存期进一步延长,但三阴性乳腺癌易于早期发生内脏转移和脑转移,因缺乏有效的治疗靶点,预后很差,而日益受到人们的关注。

国外报道三阴性乳腺癌发生率约为 10%~15%<sup>[5]</sup>,发生脑转移的患者所占比例明显增高,已有报道证实三阴性亚型是发生脑转移的危险因素<sup>[6]</sup>。本研究 90 例乳腺癌脑转移患者中三阴性乳腺癌占 30%,与国外报道相似。本研究中三阴性乳腺癌患者的中位无病生存期、无远处转移生存期及无脑转移生存期明显短于其他两组患者,与文献报道一致,这些都与三阴性乳腺癌高度侵袭性的生物学特点有关。另外,治疗手段局限,对于内分泌及曲妥珠单抗等治疗无效,主要以化疗为主。虽然部分报道显示三阴性乳腺癌患者进行新辅助化疗,有较高的病理缓解率<sup>[7]</sup>,但是也有研究发现,这些患者并不能从标准剂量的蒽环类药物的辅助化疗中获益<sup>[8]</sup>。

乳腺癌患者出现脑转移以后则预后很差,因为其多发生在疾病的终末期,且出现脑转移时大部分已经存在其他重要脏器转移,同时缺乏有效的治疗手段。本研究中激素受体阳性、HER-2 阳性和三阴性乳腺癌患者脑转移以后的中位生存期分别为 11.0 月、5.5 月和 8.0 月,激素受体阴性的乳腺癌脑转移生存期较激素受体阳性者有缩短的趋势,但差别无统计学意义( $P=0.829$ ),可能与本研究样本量较少有关。另外即使是预后相对较好的激素受体阳性乳腺癌,往往在发生脑转移时也已经使用过内分泌治疗和有效的化疗,而无有效的针对脑转移的内科治疗。韩国一项回顾性研究已经得出三阴性及 HER-2 阳性乳腺癌患者脑转移生存期明显缩短的结论<sup>[9]</sup>。本研究中三组患者的总生存期之间亦无明显差别,但 HER-2 阳性和三阴性乳腺癌患者的中位总生存时间较激素受体阳性患者呈缩短的趋势,这与三组患者确诊脑转移以后的生存期相关。

不同亚型乳腺癌具有不同的生物学特点和特有的治疗方式,在脑转移患者中,三阴性乳腺癌发生率高、预后差、缺乏有效的靶向治疗手段,日益受到人们重视,如何寻找有效的治疗药物,提高治疗效果、改善患者的生活质量、延长生存期,还有待于进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al. Distribution of brain metastases[J]. Arch Neurol, 1988,45(7):741-744.
- [2] Abali H, Celik I. High incidence of central nervous system involvement in patients with breast cancer treated with epirubicin and docetaxel[J]. Am J Clin Oncol, 2002, 25(6): 632 - 633.
- [3] Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, et al. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(3): 810-817.
- [4] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study [J]. JAMA, 2006, 295(21): 2492-2502.
- [5] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(3): 235-244.
- [6] Chang EL, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer [J]. Oncologist, 2003, 8(5): 398-410.
- [7] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(8): 2329-2334.
- [8] Tan DS, Marchiò C, Jones RL, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 111(1): 27-44.
- [9] Nam BH, Kim SY, Han HS, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases [J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(1): R20.

[编辑:刘红武;校对:杨 卉]