

• 国外医学报道 •

三阴性乳腺癌患者远处复发转移的位置及临床结果:高发的脑转移率

三阴性乳腺癌患者出现转移后预后较差,脑转移较多见,而脑转移直接导致的死亡却不常见。多年来,临床医师一致认为乳腺癌患者病史及治疗反应都存在个体差异性。现在乳腺癌根据基因表达特征分为 4 个亚型:luminal A、luminal B、HER-2 过表达、basal-like 型。其中 basal-like 型特征为:表达细胞角蛋白(CK)5/6 和 17,ER、PR 和 HER-2 表达缺失。约 80% 的肿瘤(ER、PR 和 HER-2 阴性)为 basal-like 型。相比其他亚型,早期基底样或三阴性乳腺癌患者无病生存期和总生存期较短。Haffty 等的一项回顾性研究表明:三阴性乳腺癌亚型是早期乳腺癌患者远处转移和短生存期的独立预后因子。CALGB 研究组的 9342 研究表明:三阴性乳腺癌患者较其他患者其总生存期较短。现在,有关三阴、转移乳腺癌患者转移位置和临床发展过程的数据较少。Tsuda 等比较了 20 例高分化肿瘤(有着大、中央无细胞的区域)与 40 例无此特征的肿瘤,发现这种表现与肌上皮样免疫表型密切相关,且这些肿瘤更容易转移到脑和肺。非洲、美洲人群的 BRCA1 突变基因携带者,脑转移率明显增加,而这两种人群三阴性乳腺癌发生率较高。最后,在一项对 55 例脑转移患者的研究中,大部分为 ER 阴性、细胞角蛋白 5/6 阳性、表皮生长因子受体(EGFR)阳性肿瘤。由于 HER-2 阳性转移性乳腺癌治疗方法提高,脑转移已成为死亡的主要原因。然而,三阴性乳腺癌转移的特性是否决定脑转移和非脑转移仍不清楚。Lin 等在 2008 年 113 期 Cancer 上发表了题为“Sites of Distant Recurrence and Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer——High Incidence of Central Nervous System Metastases”的文章。文章首先回顾性研究三阴性乳腺癌转移性患者远处转移部位和临床结果的特征,进一步阐述及探索了脑转移患者的临床进展过程及脑转移的预后因子。

纳入标准:2000 年 1 月 1 日至 2006 年 6 月 30 日在 Dana-Farber 癌症研究所(DFCI)治疗的患者,至少使用以下一种药物化疗:紫杉醇、多西他赛、比柔

比星、2,2-二氟脱氧胞嘧啶核苷、长春瑞滨、卡铂、贝伐单抗克隆抗体。多柔比星加环磷酰胺(AC)或 AC 序贯紫杉醇(转移性乳腺癌治疗中少见)及接受曲妥珠治疗均排除。初始入组患者为 1042 例,回顾原发肿瘤和(或)转移灶活检的 ER、PR、HER-2 状态,原发肿瘤三项指标均为阴性或转移灶活检三项指标均为阴性者入组。免疫组化染色和(或)FISH 检测在 0~1 间,HER-2 为阴性,三项指标中任何一项为阳性或数据丢失者($n=851$ 或 $n=6$)均排除。再根据下列情况排除:(1)进一步医疗文件检查为非转移性乳腺癌($n=43$);(2)罕见癌($n=2$,化生癌);(3)非乳腺癌的第二恶性肿瘤($n=7$);(4)随访不充分(确诊转移性乳腺癌年后随访时间 <6 月, $n=17$)。最后剩余的入组患者为 116 例。

入组患者均回顾以下医疗记录:原发肿瘤诊断的日期及分期,转移灶诊断的日期,确诊转移时原发肿瘤的分期,化疗方案,原发肿瘤和转移灶的位置,确诊脑转移时转移灶的状况及治疗,主要状况,死亡日期(或医生最后一次见患者的时间),死亡时中枢神经系统和非中枢神经系统状况,死亡原因。7 例双侧乳腺癌患者,初始诊断的日期定义为接近远处转移的乳腺癌确诊日期。脑转移定义为影像学检查到的脑实质转移和(或)临床或影像学检查到的脑膜转移。孤立的椎管内或硬膜外转移不包含在脑转移内(因为回顾性研究中,脑转移与骨性疾病的局部延长很难区分)。脑转移的一线治疗定义为长期连续治疗期内单个分离的治疗计划。例如,颅骨切开术后序贯全颅放射治疗的患者归类于接受了一线治疗。相反,先行全颅放射治疗数月后行立体定向放射外科被认为是脑转移的二线治疗。治疗反应根据最初肿瘤医师体格检查和影像检查的结果进行评估,必要时根据放射学报告进行补充。没有根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评估疾病缓解或进展情况。诊断脑转移时,肿瘤评价为缓解、稳定或疾病进展。最初研究结果的变量为数年后死亡的时间。对离散变量行卡方或 Fisher 精确检测,对连续变量行 t 检验,对比个案病例。用 Kaplan-Meier 法评估生存概率,用 Wilcoxon 对数秩检验进行比较。Cox 比例危险率模型计算风险率,并根据年龄及种族进行调整。所有分析均采用 SAS 系统软件处理。

纳入人群平均年龄 47.5 岁(标准差为 9.9 年)。85% 为白种人,大约 60%

的患者为 I 期或 II 期患者(根据美国肿瘤分期联合委员会标准分期);11% 的患者在最初诊断乳腺癌时有远处转移,大部分为 III 期浸润性导管癌患者。最初诊断无远处转移的患者,81% 接受化疗。仅 12 例知道 BRCA 状态,其中 5 例证实 BRCA 突变基因携带者。大约 2/3 患者在确诊癌转移前在 DFCI 治疗。从最初确诊乳腺癌开始,平均随访时间为 34.1 月。最后一次随访时,104 例死亡,11 例生存,1 例失访。从最初确诊乳腺癌到确诊远处转移平均时间为 19.9 月。这些患者最初确诊乳腺癌时为 I ~ III 期患者,75% 的患者复发发生在确诊乳腺癌后的 3 年内。死亡前,患者平均接受三线方案化疗;约 30% 的患者接受贝伐单抗克隆抗体治疗。远处转移最常见的位置为肺(41%)、肝(29%)、骨(24%)、胸壁(22%)。肺和肝仍是最常见的转移部位。53 例患者(46%)出现脑转移,其中 16 例(14%)在最初发现转移灶时为脑转移,4 例单独出现脑转移。

脑转移特征:大部分脑转移为脑实质的转移,不伴脑实质转移的脑膜转移少见。77% 患者在最初诊断时就出现脑转移症状;其他患者在筛选研究中无中枢神经系统(CNS)症状。诊断脑转移时,仅有 9 例(17%)治疗后全身性疾病(非 CNS)稳定或缓解。83% 患者确诊脑转移时并发全身新发或转移癌灶。大部分患者行全颅放射治疗,或单独放射治疗或联合手术切除放射治疗,立体定向放射外科或鞘内化疗。仅 13% 患者接受一线以上脑转移治疗。由于该研究为回顾性研究,难以明确研究期间 53 例脑转移患者中 11 例患者死亡的原因。其余 42 例患者中,有 11 例死于脑转移,17 例死于系统性疾病及脑转移。死亡前最后一次随访时,总结脑转移和非脑转移患者状况的特征。据此分析,仅有 3 例患者治疗后疾病稳定或缓解。

总生存率的预后因子:确诊转移后平均总生存期为 13.3 月。生存期在年龄、种族、原发疾病分期、首次入 DFCI 治疗的时间方面无明显差异。脑转移患者与非脑转移患者生存期在以上方面也无明显差异。首次转移为脑转移的患者在统计学或上述疾病特征方面无差异,但其生存期较无脑部转移的患者明显缩短。发生转移时,脑部转移较非脑部转移的患者死亡率高 3.4 倍(95% 可信区间为 1.9 ~ 6.1)。无脑转移的患者其 1 年、2 年、3 年的生存率分别为 61.6% (标准差为 4.9%)、21.8% (标准差为 4.3%)、14.4% (标准差为

3.8%), 而脑转移患者为 18.8% (标准差为 9.8%)、0%、0%。脑转移的 53 例患者中, 第 1 次确诊转移后(脑转移和非脑转移)平均生存期分别为 11.6 月和 4.9 月。脑转移患者个人生存期与性别、种族、肿瘤分期、进入 DFCI 的时间方面差异性不大。

晚期乳腺癌患者脑转移发生率为 10% ~ 16%。最近, Fulford 等报道了一项 CK14(肌上皮/基底细胞标志物)阳性乳腺癌回顾性研究结果, 443 例患者中, 20% CK14 阳性, 其中 37 例出现复发转移。与 CK 阴性肿瘤相比, CK 阳性肿瘤发生脑转移的几率较高($HR = 1.92, P = 0.05$)。该研究支持并扩展了这些结论: 三阴性乳腺癌或基底样乳腺癌患者脑转移几率明显增高。

目前研究表明, HER-2 阳性为与脑转移显著相关的风险因子。HER-2 阳性脑转移患者病史及三阴性乳腺癌患者间存在着异同点。首先, 晚期的 HER-2 阳性患者脑转移常见, 大约 1/3 患者死亡前确诊脑转移。这与生物因素扩散到中枢系统及曲妥珠单抗引起的病史改变相关, 患者通过脑外给药, 延长了疾病控制时间。例如, Bendell 等的系列研究表明: 确诊脑转移时, 半数患者疾病稳定或缓解。相反, 三阴性乳腺癌患者中, 脑转移常发生于新发和(或)进展性全身转移, 而稳定性全身疾病脑转移发生率较低。当前研究数据表明三阴性乳腺癌易发生脑转移。一些回顾性研究显示脑转移后平均生存期 HER-2 阳性患者较阴性患者好。许多研究显示曲妥珠单抗治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者, 平均生存期较预期长 13 ~ 23.5 月, 半数患者死于顽固性中枢神经系统疾病。当前的研究及 Nam 等的一项最新研究显示, 脑转移的三阴性乳腺癌患者预后都很差。而孤立的脑转移导致的死亡不常见。经常检查 CNS 以避免发生脑转移, 同时还需改进三阴性乳腺癌的治疗方法。

接受化疗的转移性三阴性乳腺癌初始转移和继发转移及临床研究结果显示, 大部分患者都接受化疗, 且约 1/3 的患者接受曲妥珠单抗治疗。研究初期, 除 1 例患者外, 其余患者均记录存档了胸部、腹部、骨盆 CT 和(或) PET-CT 检查结果, 原发病灶的评估比较准确。现在头颅扫描筛选应用较多, 但 77% 患者脑转移诊断主要在就诊神经症状时发现。除 12 例患者外, 其他患者均随访直至死亡。

该研究有一些局限及偏倚。首先, 进入 DFCI 治疗的时间与中枢神经系

统转移或总生存率间未发现有任何关系。其次,绝大多数病例,三阴性乳腺癌的确诊建立在原发肿瘤特征的基础上。最新研究表明,原发肿瘤与转移灶的激素受体及 HER-2 状态可能不一致。该研究并未对大部分患者的转移灶进行活检,所以不能完全排除错误分类的可能。最后,由于患者是根据化疗记录筛选,患者可以在转移灶发生过程的任意时间进入本研究。所以,该研究并不是严格的队列研究(对列研究要求所有患者在确诊转移时入组)。转移灶化疗周期的不同是根据肿瘤亚型决定的。而每种化疗方案都无法估计疾病进展的时间。

由于中枢神经系统所处的重要位置,该研究中三阴性转移性乳腺癌患者很少发生孤立的脑转移。此外,系统疾病稳定的情况下,脑转移引起的死亡并不常见,脑转移患者生存期普遍较短。不论有无脑转移,以上数据都强调了三阴性乳腺癌患者需要更好的治疗措施。而且,改进脑转移治疗措施需要考虑非脑转移肿瘤治疗方法的局限性,脑转移的大部分患者伴有身体其他部位的转移。

(王姝姝 摘译 范林军 审校)

(收稿日期:2009-01-19)

(本文编辑:明佳)

王姝姝. 三阴性乳腺癌患者远处复发转移的位置及临床结果:高发的脑转移率[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009,3(1):113-117.