

• 综述 •

乳腺癌局限性转移的研究进展

秦允生 黄楚坚 马长春

乳腺癌局限性转移一词,源于英文 oligometastases(也有称作 oligorecurrence),是指乳腺癌患者发生了区域淋巴结以外的组织器官的细小转移或复发。严格地说,是指局限于单一组织器官的单一转移灶,约占全部乳腺癌患者的 3%~4%。虽然乳腺癌局限性转移与广泛性转移(wide spread)癌同属晚期乳腺癌的范畴,但它们的生物学特性和治疗效果却很不相同。经过适当的针对性治疗,部分乳腺癌局限性转移患者可以获得相当长的时间生存,甚至“治愈”。然而,有关乳腺癌局限性转移的诊断和治疗,还未引起广泛的认识和足够的重视,国外只有少量的研究,国内还未见相关报道。因此,有必要对乳腺癌局限性转移进行深入的研究和探讨。

1995 年, Hellman^[1]首次描述了癌症患者发生远处器官局限性转移的情况(oligometastatic state),并提倡对其进行积极的放化疗。随后,研究者们逐渐发现多种恶性肿瘤,如骨肉瘤、肾母细胞瘤、黑色素细胞瘤等都存在局限性转移瘤(癌)的现象^[2],也不断有乳腺癌患者发生局限性转移癌的报道^[2-6]。恶性肿瘤的发生、发展和转移的过程相当复杂,是肿瘤细胞与特定组织、器官微环境相互作用的结果(“种子和土壤”学说)^[7],受多种基因及其产物的调节^[8]。有的肿瘤在早期阶段即可发生转移,有的肿瘤在很长一段时间内并不发生增长或转移,即使转移的肿瘤细胞进入全身血液循环,也并不都是形成广泛的病变^[2,8-9]。转移灶的大小受到肿瘤的解剖位置、生物学因素、血管浸润情况等多种因素的影响^[2]。Demicheli 等^[10]认为,局限性转移癌的形成源于微转移癌(micrometastases)的进一步生长。进一步研究发现,只有具备“转移潜能”的肿瘤干细胞发生转移才能形成临床上可以观察到的转移病灶,而不具备“转移潜能”的肿瘤细胞只能形成一些微小的转移灶,但不进一步发展成为临床上可以观察到的转移癌^[11]。乳腺癌细胞是否发生转移和转移灶的大小取决于其基因表型^[12-13]。某些基因的过度表达或下调引起对应的信息通路的激活,促使乳腺癌细胞更易发生转移,导致较差的预后;而某些基因的表达则意味着乳腺癌细胞相对比较“稳定”,即使发生了转移,也比较容易局限于

作者单位:515031 广东 汕头,汕头大学医学院附属肿瘤医院外科(秦允生、黄楚坚),内科(马长春)

通信作者:秦允生, E-mail: yesqin@21cn.com

某个位置。局限性转移癌的形成是癌症发展的特定阶段,处于这个时期的肿瘤细胞可以暂时“休眠”一段时间,肿瘤暂时不再进展。这时,适时地给予恰当的治疗,肿瘤患者可以获得比较长的生存时间。

比起其他的恶性肿瘤,乳腺癌患者更容易发生局限性转移。文献报道,约 6% 的新诊断乳腺癌患者伴有明确的远处转移^[14],其中一半以上是单一转移灶的局限性转移癌。最常见的转移部位依次是骨骼系统、内脏(肺及肝脏)、中枢神经系统等。ER、PR、HER-2 三阴性乳腺癌最常发生脑和肺的转移。癌细胞中 CXCR4、结缔组织生长因子(CTGF)、基质金属蛋白酶 1(matrix metallo-proteinase 1, MMP 1)、IL-11 基因的表达异常容易引发骨转移的发生^[11];MMP1、表皮调节素(EREG)、环氧合酶 2(COX2) 基因的过度表达则较多发生肺转移^[15]。不同肿瘤、不同转移部位所形成的局限性转移癌对治疗的反应和对生存的影响是不同的,到目前为止,为数不多的研究得出模糊的结论。可以肯定的是,继发于乳腺癌的局限性转移癌治疗效果好^[16],发生于骨骼系统的局限性转移癌治疗效果好^[17]。这可能与发生骨骼系统转移的乳腺癌多数是激素敏感型细胞,对治疗的反应较好有关^[18]。也因为局限性转移癌是全身疾病的一部分,全身治疗的结果也影响到局限性转移癌的疗效。

恶性肿瘤一旦发生远处转移,即被认为是癌症晚期的表现,意味着较差的治疗效果和较低的治疗价值,传统的治疗常常被认为是姑息性的,包括全身治疗和局部治疗。全身治疗(化疗、内分泌治疗和生物治疗)只能略为延长患者的生存时间,但却常常带来各种严重的不良反应;局部治疗也被认为只是改善了症状,减轻了并发症,对生存的影响作用不大。一般而言,发生广泛性转移的乳腺癌患者的中位生存时间只有 2~3 年,5 年生存率不足 10.0%。然而,近年来来自多个国家、多个中心的数据显示,对伴有远处转移,特别是有较小单一转移病灶的局限性转移癌患者,进行积极的治疗,能显著提高其总的生存率^[19-20],其 2 年生存率已经超过 50.0%,5 年生存率超过 30.0%,部分患者已有 10 年以上^[21]、甚至 20 年以上生存^[22]。进一步分析表明,获益最大的往往是那些比较年轻、全身情况比较好、转移病灶较小和较少的患者^[21]。因此,当乳腺癌的诊断一旦确立之后,需要对患者进行必要的检查(全身 CT 或 MRI),全面了解患者的体质状况、肿瘤情况以及有无发生转移和转移灶的大小、部位和数量,以帮助临床医师制订积极有效的治疗措施。

转移性乳腺癌是一种全身性疾病。尽管也有学者担心,切除原发肿瘤会刺激转移病灶加速生长,但是,近年来在全身治疗的基础上,对局限性转移癌患者的原发肿瘤(包括区域淋巴组织)的手术切除,却能明显提高患者的生存期,使死亡的风险减少 30%~39%^[23-24]。Khan 等^[23]分析了“国家癌症数据

库(美国)”16 023 例转移性乳腺癌患者的治疗情况,发现原发肿瘤能完整切除、肿瘤残留切缘阳性、未接受肿瘤切除的患者 3 年生存率分别为 35.0%、26.0%、17.3% ($P < 0.0001$)。来自欧洲的资料也得出同样的结果^[24],接受原发肿瘤切除且切缘阴性、肿瘤切除切缘阳性、未接受肿瘤切除的 5 年生存率分别为 27.0% (95%CI=16.0%~39.0%)、16.0% (95%CI=3.0%~28.0%) 和 12.0% (95%CI=1.0%~23.0%) ($P = 0.0002$)。对患者的年龄、肿瘤大小、病理类型及分级、受体情况、辅助治疗情况进行分层分析,也得出同样的结论。腋窝淋巴结的彻底清扫与否对提高患者的总生存率也有帮助,但由于病例较少,未能达到统计学上的显著差异^[19]。其他研究同样显示^[19,24-26],原发肿瘤的完整切除、保证切缘阴性,对生存率的提高至关重要。究其原因,可能是原发肿瘤的切除减少了患者的肿瘤负荷,减少了转移扩散的源头和增强了后续治疗(化疗等)的疗效。有研究认为,原发肿瘤可能是转移发生的惟一源头,而继发的转移病灶很少发生再次转移,因此,当原发肿瘤被彻底治疗之后,只有少量转移病灶的局限性转移癌患者就可以获得比较长的生存时间^[23]。也有学者认为原发肿瘤只是另一个转移病灶,当所有的转移灶都得到有效治疗时,患者的生存时间就得到延长。新近的研究发现,原发肿瘤和转移灶的治疗和控制可能是通过有效地减少患者全身肿瘤负荷,减少血液循环中肿瘤细胞的数目,达到改善预后的作用^[27-28]。

乳腺癌是一种高度异质性的恶性肿瘤,不同的基因表达,导致不同的临床表现和不同的治疗效果,因此,需要采取不同的治疗策略。虽然到目前为止,对乳腺癌局限性转移的研究还比较少,而且都是回顾性的,但是,越来越多的证据显示,乳腺癌局限性转移灶的生物学特性和临床表现明显不同于广泛性转移癌,提示:(1)必须明确局限性转移癌的定义,对转移灶的大小、数量进行严格的界定;(2)有必要对乳腺癌的 TNM 分期作进一步的扩展,设立单独的局限性转移癌目录,以鼓励和规范对局限性转移癌进行更多的研究和临床试验;(3)有必要发展一种更加简便、快捷、准确的诊断方法,将不同生物学特性的乳腺病患者区别开来,进行更具针对性的治疗。

【关键词】 局限性转移癌;乳腺肿瘤

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Hellman S, Weichselbaum R R, Oligometastases. J Clin Oncol, 1995, 13: 8-10.
- [2] Tait C R, Waterworth A, Lancaster J, *et al.* The oligometastatic state in breast cancer: hypothesis or reality. Breast, 2005, 14: 87-93.
- [3] Ludwig C, Stoelben E, Hasse J. Disease-free survival after resection of lung metastases in patient with breast cancer. Eur J Surg Oncol, 2003, 29: 532-535.

- [4] Vlastos G, Smith D L, Singletary S E, *et al.* Long-term survival after an aggressive surgical approach in patient with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11: 869—874.
- [5] Rades D, Veninga T, Stalpen L J, *et al.* Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patient with oligometastases. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 50—56.
- [6] Durr H R, Muller P E, Lenz T, *et al.* Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop*, 2002, 396: 191—196.
- [7] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 1889, 1: 571—573.
- [8] Weinberg R A. Mechanisms of malignant progression. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 1092—1095.
- [9] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signature in breast cancer. *N Engl J Med*, 2009, 360: 790—800.
- [10] Demicheli R. Tumour dormancy : findings and hypotheses from clinical research on breast cancer. *Semin Cancer Biol*, 2001, 11: 297—305.
- [11] MacDermid D M, Weichselbaum R R, Salama J K. A rationale for the targeted of oligometastases with radiotherapy. *J Surg Oncol*, 2008, 98: 202—206.
- [12] Sparano J A, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinic trials. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 721—728.
- [13] Cardoso F, van't veer L, Rutgers E, *et al.* Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 729—735.
- [14] Ries L A, Eisner M P, Cosary C L, *et al.* Seer cancer statistics review 1975—2002. Bethesda, MD, National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/csr/1975—2002>.
- [15] Minn A J, Gupta G P, Siegel P M, *et al.* Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*, 2005, 436: 518—524.
- [16] Milano M T, Kats A W, Muhs A G, *et al.* A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer*, 2008, 112: 650—658.
- [17] Rodrigues L R, Teixeira J A, Schmi H F L, *et al.* The role of osteopontin in tumor progression and metastasis in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16: 1087—1097.
- [18] 徐海滨, 胡组建, 胡望华. 乳腺癌骨转移综合治疗初探. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2007, 1: 182.
- [19] Rapti E, Verkooijen H M, Vlastos G, *et al.* Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 2743 — 2749.
- [20] Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Solitary metastases: illusion versus reality. *Semin Radiat Oncol*, 2006, 16: 120—130.
- [21] Gradishar W J, Bellon J R, Gtadd M A, *et al.* A 47-year-old woman with a mass in the breast and a solitary lesion in the spine. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1382—1391.
- [22] Greenberg P A C, Hortobagyi G N, Smith T L, *et al.* Long-term follow up of patients with completeremission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1996, 14: 2197—2205.
- [23] Khan S A, Stewart A K, Morrow M. Dose aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*, 2002, 132: 620—626.
- [24] Clarke M, Collins R, Darby S, *et al.* Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 366: 2087—2106.

- [25] Babiera G V, Rao R, Feng L, *et al.* Effects of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13:776—782.
- [26] Blanchard D K, Shetty P B, Hilsenbeck S G, *et al.* Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*, 2008, 247:732—738.
- [27] Cristofanilli M, Hayes D F, Budd G T, *et al.* Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23:1420—1430.
- [28] Cristofanilli M, Budd G T, Ellis M J, *et al.* Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351:781—791.

(收稿日期:2009-04-27)

(本文编辑:陈莉)

秦允生,黄楚坚,马长春. 乳腺癌局限性转移的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009, 3(5):559—563.