

390例原发性乳腺癌远处转移与分子分型 关联性的10年回顾性分析

崔世恩¹, 储兵², 凌飞海¹

1. 中山市人民医院乳腺外科, 广东 中山, 528400;
2. 中山市人民医院病理科, 广东 中山, 528400

[摘要] **背景与目的:** 根据肿瘤的分子标志物不同, 乳腺癌可以被分为几种亚型。不同亚型转移模式的区别对患者治疗方式的选择有很大临床意义, 但目前探讨较少。本研究探讨了不同分子亚型的乳腺癌易首转移的部位以及时间。**方法:** 1998—2004年间在中山市人民医院接受手术治疗的早期原发性浸润性乳腺癌患者共390例纳入该研究。肿瘤分为Luminal A、Luminal B、HER-2过表达型和三阴性型4种亚型。随访这些患者, 记录初次远处转移部位及时间, 采用Kaplan-Meier法进行生存分析。**结果:** 390例患者中, Luminal A型215例(55.1%)、三阴性型80例(20.5%)、HER-2型52例(13.3%)、Luminal B型43例(11.0%)。中位随访118个月(11~163个月), 72例(18.5%)出现远处转移: 其中Luminal A型37例, Luminal B型8例, HER-2过表达型10例和三阴性型17例。骨是最常见的首次转移部位(39/72, 54.2%), 其次是肺(25/72, 34.7%)、肝(22/72, 30.6%)、脑(7/72, 9.7%)。Luminal型(Luminal A型70.2%, Luminal B型50.0%)患者的骨转移比例显著高于HER-2过表达型(30.0%)及三阴性型(35.3%)乳腺癌($P=0.03$)。Luminal B型(37.5%)和三阴性(17.6%)乳腺癌的脑转移比例显著高于Luminal A型和HER-2过表达型($P=0.01$)。生存分析显示不同亚型乳腺癌的9年无远处转移生存率差异无统计学意义, 但是HER-2过表达型和三阴性型乳腺癌转移出现显著早于Luminal型乳腺癌。**结论:** 不同亚型乳腺癌的初次远处转移模式不同。Luminal型转移出现较早、易发生骨转移; 三阴性乳腺癌和Luminal B型乳腺癌转移出现较晚, 并易发生脑转移。

[关键词] 乳腺癌; 分子亚型; 转移模式

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.10.003

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)10-0774-06

Subtypes of breast cancer show different patterns of metastasis: a 10-year survival analysis of 390 patients with primary breast cancer CUI Shien¹, CHU Bing², LING Feihai¹ (1.Department of Breast Surgery, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528400, Guangdong, China; 2.Department of Pathology, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528400, Guangdong, China)

Correspondence to: LING Feihai E-mail: maillfh@21cn.com

[Abstract] **Background and purpose:** Breast cancer can be divided into several molecular subtypes according to its biomarkers. The pattern of distant metastasis has a great clinic significance but was rarely investigated. This study investigated the impact of molecular subtype of breast cancer on initial sites of metastasis. **Methods:** All the patients with operable invasive breast cancer diagnosed in Zhongshan People's Hospital between 1998 and 2004 were recruited. Subtypes were defined as Luminal A, Luminal B, human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) enriched, and triple negative (TN) according to the expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and HER-2 status. The first distant metastatic sites and the time of their appearances were recorded. Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier technique. **Results:** Among 390 eligible patients, there were 215(55.1%) with Luminal A, 43 (11.0%) with Luminal B, 52 (13.3%) with HER-2 enriched, and 80 (20.5%) with TN. The median follow-up time was 118 months (11-163 months). Seventy-two (18.5%) distant metastases occurred during follow-up: 37 metastases in Luminal A, 8 in Luminal B, 10 in HER-2, 17 in TN. Bone was the most common site of the first distant metastasis (39/72, 54.2%) followed by lung (25/72, 34.7%), liver (22/72, 30.6%), and brain (7/72, 9.7%). Among all the metastases, tumors of Luminal type (Luminal A 70.2%, Luminal B 50.0%) had a higher chance of bone involvement than that of HER-2 enriched (30.0%) and TN (35.3%),

$P=0.03$). Both Luminal B (37.5%) and TN (17.6%) subtypes had a higher percentage of brain involvement than Luminal A and HER-2 enriched ($P=0.01$). The survival analysis showed no significant difference among the four subtypes in 9-year distant metastasis-free survival. However, distant metastasis appeared earlier in HER-2 enriched and TN breast cancer than in Luminal type. **Conclusion:** Organ-specific metastasis may depend on the molecular subtype of breast cancer. Bone metastasis occurs more in luminal type than in other types. Luminal B and TN types of tumors had more chance of brain metastasis than Luminal A and HER-2 enriched type of tumors.

[**Key words**] Breast cancer; Molecular subtype; Metastasis pattern

近年来, 乳腺癌分子分型研究不断取得进展。最近, 研究人员通过全基因表达谱扫描的帮助, 对乳腺癌细胞的分子标志物进行分析, 根据患者ER、PR、HER-2和Ki-67的表达情况, 将乳腺癌大致分为4个亚型: Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性型。乳腺癌的分子分型对于临床的诊断和治疗具有相当重要的意义^[1-2], 不同亚型的乳腺癌具有不同的预后。

乳腺癌术后的远处转移, 通常被认为预示着疾病已无法治愈, 预后差。临床中, 我们观察到, 一些肿瘤易于在特定的靶器官形成转移灶; 而另一些肿瘤, 很少在某些器官转移。随着循环肿瘤细胞检测技术的不断发展, 医师发现, 许多肿瘤在术后外周血中都可以检测到大量循环肿瘤细胞, 但随访中患者并没有出现肿瘤的远处转移。肿瘤转移, 通常有以下几个步骤: 肿瘤细胞浸润、侵入血管、肿瘤细胞脱落进入全身循环系统、循环系统内游离肿瘤细胞随血流到达靶器官、在靶器官停留、增殖、形成转移灶。这个远处转移灶形成的过程, 被公认为可以用“种子和泥土(seed and soil)”的理论加以解释。循环肿瘤细胞就是种子, 靶器官就是泥土。不同的种子成长能力不同, 不同的种子适合生长的土壤也不同; 同理, 不同的肿瘤细胞可能有不同的转移模式, 其倾向转移的靶器官也不同。由于乳腺癌的局部复发通常被认为是可治愈的, 而远处转移灶的出现被认为是临床IV期、不可治愈。因此比较不同亚型乳腺癌远处转移模式的不同很有意义。本研究探讨不同亚型乳腺癌的转移模式, 了解其是否有不同转移倾向的靶器官以及初次转移最常见发生的时间。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取1998—2004年间在中山市人民医院接受原发性乳腺癌手术的患者。患者入组条件: ①都接受了原发灶的根治手术(包括单纯乳房切除或保留乳房手术且切缘阴性); ②病理证实为浸润性肿瘤; ③接受腋淋巴结清扫并至少获得了6个以上淋巴结, 或接受前哨淋巴结活检, 如前哨淋巴结为阳性, 接受补充腋窝清扫; ④术没有接受新辅助化疗或内分泌治疗; ⑤术没有远处转移; ⑥既往无恶性肿瘤病史。本研究经伦理委员会审核同意。

大多数患者在术后都接受辅助治疗及例行随访。调阅患者的病史及术后随访资料, 如果资料不全, 则通过电话或登门拜访等方式对患者进行随访。主要记录患者有无远处转移、初次远处转移部位及出现的时间。远处转移的定义是乳腺癌术后, 除外同侧乳房、对侧乳房、胸壁、区域淋巴结(同侧腋窝淋巴结、锁骨上淋巴结、内乳淋巴结)等其他部位出现的复发病灶。

1.2 肿瘤分型

所有的HE切片、免疫组织化学切片和蜡块都被调出。蜡块重新切片进行免疫组织化学分析, 记录肿瘤的病理类型和分级。免疫组织化学染色分析检测肿瘤的雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)以及肿瘤增殖指数Ki-67的表达情况。如果患者的HER-2免疫组织化学检测为“+++”, 则认

为该患者为HER-2阳性; 如果该患者HER-2免疫组织化学指标为阴性或“+”, 则认为该患者为HER-2阴性; 如果该患者HER-2为“++”, 加做原位荧光杂交法, 如有扩增, 则认为该患者HER-2阳性, 如无扩增则为阴性。由于导管内癌常为无意义的HER-2过表达, 故本研究中对HER-2的分析都是基于对浸润性成分的分析而言。如果该患者的蜡块无法获得, 则被排除在此研究之外。研究中抗体ER(7047, 克隆1D5)、PR(M3569, 克隆636)、HER-2(A0485)及Ki-67(M7240, 克隆MIB-1)皆购自丹科上海公司。

乳腺癌亚型的定义依据2013年St Gallen的乳腺癌共识: ER和PR阳性 (PR大于等于20%)、HER-2阴性、Ki-67小于14%为Luminal A型; Luminal B型有2种: 一种是ER阳性、HER-2阴性并至少满足下列1项: Ki-67大于等于14%, PR阴性或低表达(小于20%); 另一种Luminal B是ER阳性、HER-2阳性肿瘤; HER-2阳性、激素受体阴性的肿瘤为HER-2型; 剩下的ER、PR、HER-2皆阴性的肿瘤为三阴性乳腺癌。

1.3 统计学处理

所有的临床数据收集完毕后采用SPSS 17.0进行统计分析。采用 χ^2 检验对不同亚型乳腺癌各参数进行比较。采用Kaplan-Meier法进行生存分析, 并绘制生存曲线, 使用Log-rank法对生存差异进行统计学分析。

2 结 果

1998—2004年间共有390例符合入组条件的浸润性乳腺癌患者纳入本研究。年龄31~69岁, 中位年龄52岁。随访时间11~163个月, 中位随访时间118个月。这些患者中最常见的肿瘤亚型为Luminal A(215/390, 55.1%), 其次是三阴性型(80/390, 20.5%)、HER-2过表达型(52/390, 13.3%)及Luminal B型(43/390, 11.0%)。患者的临床与病理资料详见表1。不同亚型乳腺癌中所有的变量差异均无统计学意义($P>0.05$)。

72例(18.5%)患者在随访中出现了远处转

移。其中37例为Luminal A型, 占全部Luminal A型的17.2%; 8例为Luminal B型, 占全部Luminal B型的18.6%; 10例为HER-2过表达型, 占全部HER-2过表达型的19.2%; 三阴性型转移率最高, 有17例, 占全部三阴性型的21.3%。骨是最常见的首次复发转移部位(39/72, 54.2%), 其次是肺(25/72, 34.7%)、肝(22/72, 30.6%), 脑(7/72, 9.7%)。有21例患者在初次发现远处转移时已出现多器官的转移(表2)。Luminal型, 特别是Luminal A型患者初次转移时以骨转移最为常见, 骨转移比例显著高于HER-2过表达型和三阴性乳腺癌。尽管初次转移时就出现脑转移的患者不多, 只有7例, 但Luminal B型患者中出现脑转移的概率显著高于其他类型。肺转移在HER-2过表达型和三阴性乳腺癌中出现比例较高(50.0%、52.9%), 但和Luminal型乳腺癌比较(27.2%、12.5%), 差异无统计学意义($P=0.10$)。初次转移灶为肝在Luminal A型乳腺癌中比较少见(18.9%), 但和其他亚型乳腺癌比较(Luminal B型37.5%, HER-2过表达型40.0%, 三阴性型47.1%), 差异亦无统计学意义($P=0.16$, 表3)。

进一步的生存分析显示: 不同亚型乳腺癌的9年疾病无远处转移生存率差异无统计学意义($P=0.81$), 分别为: Luminal A型82.8%, Luminal B型81.4%, HER-2过表达型80.8%, 三阴性型78.8%(图1)。不过尽管不同亚型的无远处转移生存率差异无统计学意义, 但是4个亚型的转移出现时间显著不同: 在术后的最初36个月内, Luminal A型患者群中有19例新发转移, 占8.8%; Luminal B型患者中有2例(4.7%)出现新发转移; HER-2过表达型乳腺癌患者的新发转移率为19.2%、三阴性型患者为20%。统计学检验结果显示, 后2种亚型的新发转移率显著高于Luminal型。在术后第2个3年(第3~6年)中, 4个亚型中分别有14、2、0和1例发生转移, 占36个月后无转移生存患者的7.1%、4.9%、0.0%和1.6%, 4个亚型间差异无统计学意义($P=0.13$)。在术后第3个3年(第6~9年), 4例(2.2%)Luminal A型乳腺癌发生转移, 6例(15.4%)Luminal B型出现

转移，而三阴性型及HER-2过表达型乳腺癌中无远处转移。Luminal型乳腺癌的远处转移发生

比例显著高于HER-2过表达型和三阴性型，差异有统计学意义($P < 0.05$, 表4)。

表 1 不同亚型乳腺癌的临床及病理资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical and pathological features of breast cancer among different breast cancer subtypes

Item	Luminal A (N=215)	Luminal B (N=43)	HER-2 (N=52)	Triple negative (N=80)	P value [n(%)]
Age/year					0.48
≤40	14 (6.5)	3 (7.0)	1 (1.9)	7(8.8)	
>40	201 (93.5)	40 (93.0)	51 (98.1)	73(91.2)	
Tumor size //cm					0.21
≤2	132 (61.4)	25 (58.1)	27(51.9)	39(48.8)	
>2	83 (38.6)	18 (41.9)	25(48.1)	41(51.2)	
Tumor stage					0.13
I	9 (4.2)	2 (4.7)	1(1.9)	3(3.8)	
II	177 (82.3)	29 (67.4)	37(71.1)	59(73.8)	
III	29 (13.5)	12 (27.9)	14(26.9)	18(22.5)	
Lymph node					0.68
Negative	133 (61.9)	24 (55.8)	34(65.4)	53(66.3)	
Positive	82 (38.1)	19 (44.2)	18(34.6)	27(33.8)	

表 2 不同亚型乳腺癌初次远处转移部位

Tab. 2 Sites of first distant metastasis of different subtypes

	Luminal A (N=37)	Luminal B (N=8)	HER-2 (N=10)	Triple negative (N=17)	(n)
Bone	19	3	2	2	
Lung	5	/	3	3	
Liver	3	1	2	2	
Brain	/	2	/	2	
Others	2	/	/	/	
Bone, lung	3	/	/	1	
Bone, liver	2	1	/	1	
Bone, liver, lung	1	/	/	2	
Lung, others	/	/	/	1	
Liver, lung	1	/	2	2	
Bone, brain	1	/	/	/	
Brain, liver, lung	/	1	/	/	
Bone, other	/	/	1	/	
Brain, liver	/	/	/	1	

表 3 不同亚型乳腺癌初次远处转移部位比较

Metastasis	Luminal A (n=37)	Luminal B (n=8)	HER-2 (n=10)	Triple negative (n=17)	P value
Bone metastasis	26 (70.2%)	4 (50.0%)	3 (30.0%)	6 (35.3%)	0.03
Lung metastasis	10 (27.2%)	1 (12.5%)	5 (50.0%)	9 (52.9%)	0.10
Liver metastasis	7 (18.9%)	3 (37.5%)	4 (40.0%)	8 (47.1%)	0.16
Brain metastasis	1 (2.7%)	3 (37.5%)	0 (0%)	3 (17.6%)	0.01

表 4 各亚型乳腺癌术后3、6及9年后出现的远处转移事件数

Time after surgery t/ month	Metastasis	New metastasis number					Accumulated number of metastasis				
		L-A	L-B	HER-2	TN	P value	L-A (n=215)	L-B (n=43)	HER-2 (n=52)	TN (n=80)	P value
36	Yes	19	2	10	16	<0.05	19	2	10	16	<0.05
	No	196	41	42	64		196	41	42	64	
72	Yes	14	2	0	1	0.13	33	4	10	17	0.33
	No	182	39	42	63		182	39	42	63	
108	Yes	4	6	0	0	<0.05	37	8	10	17	0.88
	No	178	35	42	63		178	35	42	63	

L-A: Luminal A; L-B: Luminal B; TN: Triple negative

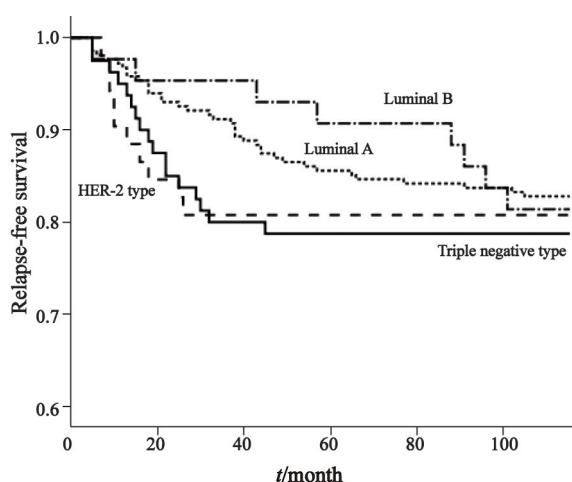


图 1 不同亚型乳腺癌的无转移生存率

Fig. 1 Relapse-free survival for breast cancer of different molecular subtypes

3 讨 论

乳腺癌的分子亚型分析最初是由Perou在2000年在《自然》杂志上提出的^[3], 随后迅速成为研究热点, 全世界各学者对其进行了大量的研究。研究者发现乳腺癌不同的亚型在临床表现、病理结果、基因表达及预后上都有很大

差异。在2013年召开的St Gallen乳腺癌大会上, 乳腺癌的分型被写进了共识中, 专家组建议临床医师依据乳腺癌的不同亚型对患者进行危险评估并选择治疗方法^[4]。本研究中Luminal A型最常见, 占55%, 其他依次为三阴性型(20%)、HER-2过表达型(13%)、Luminal B型(11%)乳腺癌。这个乳腺癌亚型分布与大多数的国内外文献报道是相似的^[5-7]。

自从乳腺癌的分子亚型被推出以来, 已有许多关于乳腺癌亚型的临床研究被报道^[5-9]。然而, 大多数文章都集中在不同亚型之间临床病理或生物学指标的比较或复发率、化疗疗效不同的比较上。只有少数几篇文献报道了不同亚型的转移部位不同^[7-8]。本研究回顾性分析了不同分子分型下的乳腺癌在长期预后及转移灶上的区别。

绝大多数的三阴性乳腺癌是基底细胞样(basal-like)乳腺癌。曾有文献报道, 基底细胞型乳腺癌易于出现肺转移和脑转移^[7,9], 其中48%转移至肺和(或)胸膜, 这与我们的研究比较接近。本研究中三阴性乳腺癌患者的转移灶

中,肺转移占了52.9%。同时,基底细胞样乳腺癌被认为是最容易发生脑转移的肿瘤,有57.1%的转移灶是脑部。本研究中三阴性乳腺癌的脑转移比率也高于Luminal A型和HER-2过表达型。但该文献报道中所涉及的远处转移事件并非初次转移,而是累积(临终前)转移事件。这和我们报道的初次远处转移灶有所不同。事实上,初次转移即出现脑转移的患者比例是较低的。

本研究中Luminal B型乳腺癌的脑转移率是4种亚型中最高的,甚至高于HER-2过表达型乳腺癌。这与目前学界认为的HER-2过表达型最易出现脑转移不相符,考虑原因是:对于HER-2过表达型乳腺癌,发达国家的诸如曲妥珠单抗这样的靶向治疗开展较早、普及率高。曲妥珠单抗可以大幅减少患者颅外转移的发生率,使脑成为HER-2过表达患者的初次转移好发部位。而本回顾性研究入组患者的原发乳腺癌发病时间在20世纪90年代末和21世纪初,当时曲妥珠单抗并未进入中国市场,本研究中HER-2过表达型患者没有接受任何靶向治疗,以致颅外转移出现较早、发生更多。如果使用含靶向药物的辅助治疗,是否可能对脑转移的发生有所影响,这将留待将来的研究分析。

有报道称激素受体阳性(即Luminal型)的患者易出现骨转移^[9],本研究也得出相似的结果。与30%左右的HER-2过表达型和三阴性乳腺癌出现骨转移率相比,Luminal A型的转移灶中,有超过70%是骨转移;而Luminal B也有50%的初次转移部位是骨。这提示临床医师,如果对Luminal型患者早期即开始使用双氢二磷酸盐之类的药物,可能降低转移率或延迟远处转移的出现。但这需要大规模临床试验来证实。

有研究分析了不同亚型乳腺癌远处转移出现时间的差异,称激素受体阴性乳腺癌转移出现较早,但在术后5年后转移出现减少,术后10年后复发罕见^[10]。而激素受体阳性乳腺癌的患者在前几年的转移率低于受体阴性的患者,但转移持续发生,术后5年后仍有转移出现可能。不同亚型在术后10年时生存率接近。本研

究的结果也与这些文献报道一致:HER-2过表达型和三阴性乳腺癌的转移高峰为术后的前3年,3年后转移率急剧降低;而虽然Luminal型的转移出现较晚,但在术后9年内持续有转移患者出现。这提示我们必须给予Luminal型患者足够长时间的连续的内分泌治疗以降低患者的转移风险。

本研究结果也给临床医师提供了新的临床思路:在一些情况下,当患者的原发灶和转移灶的病理标本都无法获得时,肿瘤科医师可以通过转移的时间和部位反推出肿瘤的分型,从而积极给予适当的经验性治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 张 剑, 胡夕春. 分子分型时代乳腺癌的内科治疗---辅助治疗和姑息治疗在探索中前行 [J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(10): 796-800.
- [2] 杨文涛. 个体化诊治时代的乳腺癌病理诊断 [J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(7): 556-560.
- [3] PEROU C M, SØRLIE T, EISEN M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
- [4] GOLDHIRSCH A, WINER E P, COATES A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013 [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [5] PARK S, KOO J S, KIM M S, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry [J]. Breast, 2012, 21(1): 50-57.
- [6] RIBELLES N, PEREZ-VILLA L, JEREZ J M, et al. Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index [J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(5): R98.
- [7] KENNECKE H, YERUSHALMI R, WOODS R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20): 3271-3277.
- [8] ZAHA D C, LAZĂR E, LĂZUREANU C. Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer [J]. Rom J Morphol Embryol, 2010, 51(1): 85-89.
- [9] 周淑玲, 杨文涛. 三阴性乳腺癌的临床病理特征及分子研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 603-608.
- [10] KENNECKE H F, OLIVOTTO I A, SPEERS C, et al. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen [J]. Ann Oncol, 2007, 18(1): 45-51.

(收稿日期: 2015-07-09 修回日期: 2015-09-07)