

对于划分同、异时性双侧原发性乳腺癌 间隔时间的探讨

王昊天, 段晶晶, 毛洁飞, 曹旭晨

天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤一科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津 300060

[关键词] 双侧原发性乳腺癌; 同时性; 异时性; 时间间隔

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.02.013

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)02-0193-03

A study of time interval to distinguish synchronous bilateral primary breast cancer from metachronous bilateral primary breast cancer WANG Haotian, DUAN Jingjing, MAO Jiefei, CAO Xuchen (The First Department of Breast Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Ministry of Education, Tianjin 300060, China)

Correspondence to: CAO Xuchen E-mail: CXC@medmail.com.cn

[Key words] Bilateral primary breast cancer; Synchronous; Metachronous; Time interval

双侧原发性乳腺癌(bilateral primary breast cancer, BPBC)指双侧乳腺同时或先后发生独立的癌症病灶, 是多发癌的一种类型。根据发病间隔时间的长短又分为同时性双侧乳腺癌(synchronous bilateral primary breast cancer, sBPBC)和异时性双侧乳腺癌(metachronous bilateral primary breast cancer, mBPBC), 但是到底以多长的发病间隔时间为标准进行同、异时性双侧乳腺癌的划分, 国内外尚未统一。目前国内多以6个月为界^[1], 而国外报道的分界点则覆盖0~60个月^[2-3]。本研究通过回顾性分析天津医科大学肿瘤医院2005年1月—2008年12月收治的133例BPBC患者, 对划分sBPBC和mBPBC的间隔时间进行探讨。

1 资料和方法

1.1 研究对象

2005年1月—2008年12月天津医科大学肿

瘤医院共收治乳腺癌患者6 394例。其中确诊为BPBC的共133例, 占同期乳腺癌的2.08%, 均为女性。发病年龄30~78岁, 中位年龄50岁。均接受包括手术在内的综合治疗。截至随访结束, 40例出现复发转移, 其中26例死亡。

1.2 诊断

本组病例均严格符合Robbins等^[4]于1964年所提出并经阚秀^[5]等后来补充所形成的BPBC诊断标准, 可保证分期为N₃或IV期的晚期患者其对侧乳腺癌为原发癌, 而非转移癌。

1.3 研究方法

首先利用二元Logistics的方法筛选出受发病间隔时间影响的研究指标, 随后按照发病间隔1、6、12和24个月和60个月将患者分为sBPBC和mBPBC两组, 在不同的分组中分别研究筛选出的指标在两癌间的一致性和一致率, 以此选择最适宜划分sBPBC和mBPBC的时间界点。

1.4 资料收集

主要采取病例查阅和门诊、电话回访患者的方式对相关临床资料进行收集。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件, 应用二元Logistic回归分析BPBC的ER、PR、HER-2、病理类型及组织学分级表达的相关性, 应用Kappa检验两癌间生物学行为一致性, 并使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算划分sBPBC和mBPBC的最佳时间界点。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 发病间隔时间对于sBPBC与mBPBC生物学指标相关性的影响

结果显示, sBPBC和mBPBC的ER与PR的表达相关性受发病间隔时间的影响, 且为负相关,

即间隔时间越长, 两癌间ER与PR的相关性就越差(表1)。

2.2 不同时间间隔下sBPBC与mBPBC生物学指标一致性的分析

本研究按照发病间隔时间1、6、12、24和60个月将患者分为sBPBC和mBPBC两组, 分别研究不同分组情况下sBPBC与mBPBC的ER与PR的一致率及一致性变化(Kappa值), 具体结果见表2。

2.3 使用ROC计算划分sBPBC与mBPBC的最佳时间界点

结果显示, ER组的最佳时间界点为24.50个月(曲线下面积为0.625, $P = 0.016$); PR组的最佳时间界点为27.50个月(曲线下面积为0.631, $P = 0.010$)。

表 1 发病间隔时间对BPBC两癌间生物学指标相关性影响的分析

Tab. 1 The effect of time interval on the correlation of biological factors between two cancers in BPBC

Biological factor	B value	P value	OR	95%CI
ER	-0.007	0.033	0.993	0.986-0.999
PR	-0.007	0.037	0.993	0.986-1.000
HER-2	-0.006	0.094	0.994	0.988-1.001
Pathologic types	-0.007	0.051	0.993	0.986-1.000
Histological grade	-0.003	0.446	0.997	0.990-1.004

表 2 不同时间间隔下sBPBC与mBPBC两癌间ER及PR表达的一致性分析

Tab. 2 The consistency analysis of ER and PR expressions between two cancers in sBPBC and mBPBC at different time intervals

Time interval t/month	Group	ER (first)	ER (second)		Consistent rate/%	Kappa	P value	PR (first)	PR (second)		Consistent rate/%	Kappa	P value
			+	-					+	-			
1	sBPBC	+	29	4	74.0	0.376	0.006	+	30	5	72.0	0.278	0.044
		-	9	8				-	9	6			
	mBPBC	+	24	18	53.0	0.059	0.588	+	22	28	47.0	0.042	0.688
		-	21	20				-	16	17			
6	sBPBC	+	29	5	71.7	0.347	0.010	+	31	5	69.8	0.236	0.070
		-	10	9				-	11	6			
	mBPBC	+	24	17	53.8	0.073	0.514	+	21	28	47.5	0.021	0.840
		-	20	19				-	14	17			
12	sBPBC	+	31	7	70.0	0.328	0.010	+	32	7	68.3	0.264	0.037
		-	11	11				-	12	9			
	mBPBC	+	22	15	53.4	0.067	0.565	+	20	26	46.6	0.042	0.699
		-	19	17				-	13	14			
24	sBPBC	+	35	9	71.4	0.378	0.002	+	33	10	68.6	0.328	0.006
		-	11	15				-	12	15			
	mBPBC	+	18	13	49.2	0.013	0.916	+	19	23	42.9	0.149	0.212
		-	19	13				-	13	8			
60	sBPBC	+	40	15	63.9	0.255	0.012	+	40	20	60.0	0.152	0.133
		-	20	22				-	19	18			
	mBPBC	+	13	7	52.8	0.025	0.877	+	12	13	47.2	0.056	0.717
		-	10	6				-	6	5			

3 讨 论

本研究探讨了以多长的发病间隔时间为标准划分sBPBC和mBPBC更为合理。

随着对肿瘤生物学行为的探索,学者们^[6]逐渐发现虽然双侧病灶是独立的单克隆性质,由于双侧起病时间不同,各自发病时的生物学指标水平存在差异,mBPBC尤其明显。Shi等^[7]、Verkooijen等^[8]和Kheirleiseid等^[9]的研究虽然划分sBPBC和mBPBC的标准均不同,但均证实了sBPBC和mBPBC的肿瘤生物学行为是不一致的。

对于预后的研究,Kheirleiseid等^[9]认为sBPBC两癌间隔时间短,肿瘤负荷大,预后差。Schwentner等^[10]认为这种争议与划分sBPBC和mBPBC的分界点尚无有关标准,故确定一个统一的划分sBPBC和mBPBC的标准对于预后研究很有必要。

乳腺癌细胞倍增时间较长,单个癌细胞生长到1 cm的病灶,大约需要2~3年^[9],即使现在在肿瘤检测的水平很高,要长到可探知的体积至少也要1年。因此以6个月及以下的间隔时间进行划分不够合理。对于采用何种方法来探讨划分sBPBC和mBPBC的最佳时间界点,Huo等^[6]的研究给了我们提示,BPBC在同一患者体内受到相同的基因、激素以及环境影响,以ER、PR和HER-2为代表的生物学指标在两癌之间有明显的关联性,这种相关性即使sBPBC和mBPBC的间隔时间在10年以上依然存在,但是相关性的强度会随着间隔时间的延长而减弱。因此,我们按照不同的间隔时间将患者分组,在每一组中分析sBPBC和mBPBC之间生物学指标的相关性差异是否有统计学意义,以此筛选出最佳时间界点。

本研究首先利用二元Logistic的方法,分析两癌间的ER、PR、HER-2、病理类型及组织学分级的相关性是否受发病间隔时间的影响,筛选出ER与PR做为评判两癌间相关性的生物学指标。然后通过分组分析,发现ER的一致率和一致性在任何分组中都要高于PR;sBPBC分组中任何指标的一致率和一致性明显高于该指标在mBPBC组中的水平。在以1、12和24个月为标准的分组

中,ER与PR在sBPBC组中的两癌间高度相关,差异有统计学意义。而在另外两组中,只有ER在sBPBC组中表现出两癌间明显的一致性。最后,我们采用ROC进行筛选确定划分标准,对于ER来讲,最好的分界点是24.50个月;对于PR来讲,最佳的分界点是27.50个月。因此,本研究最终推荐的sBPBC和mBPBC的划分标准是24个月,与Kollias等^[2]通过研究得出的分界时间相同。

本研究得出以24个月为标准划分同、异时性双侧原发性乳腺癌较为合理,但本研究样本量有限,仍需更多循证医学证据支持。

[参 考 文 献]

- [1] 张涛,张保宁. 双侧原发性乳腺癌临床与预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(12): 756-758.
- [2] KOLLIAS J, PINDER S E, DENLEY H E, et al. Phenotypic similarities in bilateral breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 85(3): 255-261.
- [3] WEITZEL J N, ROBSON M, PASINI B, et al. A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(6): 1534-1538.
- [4] ROBBINS G F, BERG J W. Bilateral primary breast cancer: A prospective clinicopathological study [J]. Cancer, 1965, 17(12): 1501-1527.
- [5] 阚秀. 乳腺癌临床病理学[M]. 北京: 北京医科大学·中国协和医科大学联合出版社, 1993: 98-102.
- [6] HUO D, MELKONIAN S, RATHOUZ P J, et al. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers [J]. Cancer, 2011, 117(5): 907-915.
- [7] SHI Y X, XIA Q, PENG R J, et al. Comparison of clinicopathological characteristics and prognoses between bilateral and unilateral breast cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(4): 705-714.
- [8] VERKOOIJEN H M, CHATELAIN V, FIORETTA G, et al. Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 105(3): 347-357.
- [9] KHEIRLEISEID E A, JUMUSTAFA H, MILLER N, et al. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 126(1): 131-140.
- [10] SCHWENTNER L, WOLTERS R, WISCHNEWSKY M, et al. Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: a multi-centre cohort study of 5292 patients [J]. Breast, 2012, 21(2): 171-177.

(收稿日期: 2015-07-28 修回日期: 2015-09-25)