

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.05.023

• 临床研究 •

晚期乳腺癌脑转移危险因素分析

张杰, 李淑芬, 史业辉, 郝春芳, 董国雷, 佟仲生

Risk Factors for Brain Metastases from Advanced Breast Cancer

ZHANG Jie, LI Shufen, SHI Yehui, HAO Chunfang, DONG Guolei, TONG Zhongsheng

Department of Breast Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Tianjin Medical University, Ministry of Education, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Corresponding Author: TONG Zhongsheng, E-mail: tonghang@medmail.com.cn



Abstract: Objective To analyze the risk factors for brain metastasis from advanced breast cancer and provide clinical guide to screen high risk patients for brain metastasis. **Methods** T test and Chi-square Test were used for univariate analysis to find out the risk factors for brain metastasis, and these factors were analyzed by multivariable logistic regression analysis. **Results** Univariate analysis showed that 9 risk factors, such as tumor diameter, number of involved positive lymph nodes, molecular typing, HER2, adjuvant chemotherapy, disease-free survival, lung metastasis, local recurrence and lymph node metastasis, were statistically significant for brain metastasis ($P < 0.05$). Multivariable logistic regression analysis showed nonstandard adjuvant chemotherapy ($P < 0.001$), lung metastasis ($P = 0.003$) and HER2 positive ($P = 0.003$) were high risk factors for brain metastasis from advanced breast cancer. The accuracy of prediction based on logistic regression equation for the brain metastases was 73.9%. **Conclusion** Risk factors for brain metastasis from advanced breast cancer are nonstandard adjuvant chemotherapy, lung metastasis and HER2 positive.

Key words: Breast neoplasm; Brain metastasis; Risk factors; Logistic regression analysis

摘要: 目的 分析晚期乳腺癌脑转移危险因素, 指导临床筛选脑转移高危患者。方法 应用卡方检验及t检验进行单变量分析, 对筛选出的脑转移危险因素进行多变量Logistic回归分析。结果 单变量分析显示, 肿瘤最长径、阳性淋巴结数目、分子分型、人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、辅助化疗、无病生存时间、肺转移、局部复发、淋巴结转移9项因素有统计学意义 ($P < 0.05$)。多变量Logistic回归分析显示, 术后辅助化疗不标准 ($P < 0.001$)、存在肺转移 ($P = 0.003$) 及HER2阳性 ($P = 0.003$) 为晚期乳腺癌脑转移的高危因素; 所得Logistic回归方程对脑转移的预测正确率为73.9%。结论 晚期乳腺癌脑转移高危因素为术后辅助化疗不标准、存在肺转移及HER2阳性。

关键词: 晚期乳腺癌; 脑转移; 危险因素; Logistic回归分析

中图分类号: R737.9 文献标识码: A

0 引言

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤, 已经成为脑转移发生率最高的肿瘤之一^[1]。乳腺癌大多进展较缓慢, 脑转移常发生在肺、肝、骨转移之后, 约10%~16%的IV期患者发生脑转移, 但尸检结果可

达30%^[2-3]。

脑转移是临床工作中的难题, 其严重降低了乳腺癌患者的生存质量, 缩短了生存时间, 只有20%~40%的患者生存长于1年^[4]。目前预防性全颅放疗已经常规应用于小细胞肺癌, 如果可以识别乳腺癌中脑转移高危的患者, 便有可能应用此疗法使这部分患者获益。

1 资料和方法

1.1 入选病例

天津医科大学肿瘤医院2002年1月—2004年12月收治的乳腺癌患者, 随访截至2012年10月。选取病历资料完整且截至末次随访已存在复发或

收稿日期: 2013-02-16; 修回日期: 2013-06-20

基金信息: 天津市抗癌重大专项攻关计划资助项目
(12ZCDZSY16200)

作者单位: 300060天津, 天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心乳腺内科, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市“肿瘤防治”重点实验室

通信作者: 佟仲生, E-mail: tonghang@medmail.com.cn

作者简介: 张杰(1985-), 女, 硕士, 住院医师, 主要从事乳腺癌基础与临床研究

转移的乳腺癌病例，需除外首发转移为脑转移病例。共入选病例253例，其中脑转移79例，无脑转移174例。

1.2 研究因素及其判断标准

根据文献报道^[5-6]及临床经验，入选24项临床病例特征作为研究因素，包括：初诊年龄、家族史、月经状态、肿瘤最长径、病理类型、组织学分级、局部淋巴结、阳性淋巴结数目、淋巴结数目分层、雌激素受体（estrogen receptor, ER）、孕激素受体（progesterone receptor, PR）、HER2、受体三阴、分子分型、辅助化疗、术后放疗、辅助内分泌治疗、无病生存时间、肺转移、肝转移、骨转移、局部复发、淋巴结转移、脑外转移数。其判断标准如下：(1)家族史：三代以内血亲是否有恶性肿瘤病史；(2)月经状态：确诊乳腺癌时的月经状态；(3)病理分型：根据2001年中国肿瘤病理学分类中的乳腺癌病理组织分类^[7]进行分类；(4)组织学分级：根据2003年WHO分级标准进行分级^[8]；(5)局部淋巴结累及：以术后病理报告为准；(6)ER、PR、HER2：均采用免疫组织化学方法检测。ER、PR检测为细胞核内出现黄色颗粒为阳性细胞。阳性标准：阳性细胞大于≥1%；阴性标准：阳性细胞<1%^[9]。HER2蛋白表达结果使用ASCO/CAP指南推荐的评分系统^[10]，若结果为++则进行FISH检测。(7)标准辅助治疗：参照2010年NCCN乳腺癌治疗指南；(8)脑外转移数：除脑转移以外，复发转移累及器官总数。

1.3 统计学方法

应用SPSS 16.0进行统计分析。对24个研究因素行t或卡方检验单变量分析，筛选出有统计学意义的危险因素。再对这些因素行多变量Logistic回归分析，得出Logistic回归方程，验证方程的预测正确率，以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单变量分析结果

对分层变量进行卡方检验，以P≤0.05为标准，筛选出6项有统计学意义的因素，见表1。

对连续变量进行t检验，以P≤0.05为标准，筛

选出3项有统计学意义的因素，见表2。

2.2 多变量Logistic回归分析结果

以单变量分析筛选出的9项因素为自变量，以是否发生脑转移为应变量，进行多变量Logistic回归分析，采用“Backward: LR向后逐步法”，入选变量的标准为P<0.05。最终筛选出3项因素，建立Logistic回归方程： $\ln[P/(1-P)] = 1.375 * \text{HER-2} + 0.916 * \text{肺转移} - 1.258 * \text{辅助化疗}$ ，P为脑转移发生概率，见表3。

表3 晚期乳腺癌患者脑转移多变量Logistic回归分析结果

Table3 Multivariable logistic regression analysis results of brain metasases from advanced breast cancer

Factors	Partial regression coefficient(B)	P	Odd ratio (95% CI)
HER2	1.357	0.003	3.883(1.595-9.452)
Lung metastasis	0.916	0.003	2.498(1.378-4.530)
Adjuvant chemotherapy	-1.258	<0.001	0.284(0.144-0.561)

程序可将样本数据带入Logistic回归方程，预测正确率为73.9%；其中无脑转移组预测正确率较高，为92.5%；脑转移组预测正确率较低，仅为32.9%。

3 讨论

3.1 术后辅助治疗与脑转移

术后辅助治疗分为全身治疗及局部治疗。全身治疗包括术后辅助化疗、内分泌治疗和分子靶向治疗；局部治疗主要为放疗。入选病例依据2010年NCCN乳腺癌治疗指南统一评价是否标准。目前一些国际大型临床试验数据（HERA、NSABP B-31、NCCTG N9831、BCIRG 006）均提示HER2阳性乳腺癌术后辅助曲妥珠靶向治疗可以显著延长患者无病生存时间，但由于入选病例为2002年1月—2004年12月期间住院患者，此时术后辅助靶向治疗未普及，所入选病例中无术后辅助靶向治疗使用，故本文无术后辅助靶向治疗与脑转移相关性的结论与讨论。

3.1.1 术后辅助化疗

化疗为乳腺癌术后的基本辅助治疗。在淋巴

表2 晚期乳腺癌患者脑转移危险因素：连续变量的单因素分析结果

Table2 Univariate analysis of risk factors for brain metastases from advanced breast cancer: continuous variables

Factors	Brain metastases($\bar{x} \pm s$)	Non-brain metastases($\bar{x} \pm s$)	P
Age of onset(years)	47.96±10.11	48.67±10.19	0.95
Longest diameter of tumor(cm)	3.12±1.61	3.41±2.03	0.05
No. of positive lymph nodes	9.66±11.71	6.30±9.43	0.00
Disease free survival(month)	26.46±20.26	24.74±14.45	0.01
No. of metastasizing organs except brain	1.66±0.80	1.64±0.87	0.42

表1 晚期乳腺癌患者脑转移危险因素: 分层变量的单因素分析结果

Table1 Univariate analysis of risk factors for brain metastases of advanced breast cancer: stratified variables

Factors	Brain metastases [n(%)]	Odd ratio (95% CI)	P
Family history			
Negative	63/195(32.3)		
Positive	16/58(27.6)	0.798(0.417-1.528)	0.496
Menstruation			
Negative	41/146(28.1)		
Positive	38/107(35.5)	0.709 (0.415-1.212)	0.208
Invasive ductal cancer			
No	6/21(28.6)		
Yes	73/232(31.5)	1.148 (0.428-3.078)	0.784
Histological grade			
I - II	66/209(31.6)		
III	13/69(18.8)	0.909 (0.447-1.849)	0.791
Positive lymph nodes			
No	25/66(37.9)		
Yes	54/187(28.9)	0.666 (0.369-1.200)	0.175
Positive lymph nodes			
≤4	44/130(33.8)		
>4	35/123(28.5)	0.777 (0.456-1.326)	0.355
Estrogen Receptor			
Negative	45/124(36.3)		
Positive	34/129(26.4)	0.628(0.368-1.074)	0.088
Progesterone Receptor			
Negative	54/151(35.8)		
Positive	25/102(24.5)	0.583 (0.333-1.022)	0.058
HER2			
Negative	51/185(27.6)		
Positive	28/68(41.2)	1.839(1.029-3.287)	0.038
Molecular Typing			
ER(-)HER2(-)	32/91(35.2)	-	
ER(-)HER2(+)	13/33(39.4)	-	
ER(+)HER2(-)	19/94(20.2)	-	
ER(+)HER2(+)	15/35(42.9)	-	0.027
ER(-)PR(-)HER2(-)			
Yes	47/163(28.8)		
No	32/90(35.6)	1.362 (0.787-2.357)	0.269
Adjuvant chemotherapy			
Non-standard	28/52(53.8)		
Standard	51/201(25.4)	0.291 (0.155-0.548)	<0.001
Post-operation radiotherapy			
Non-standard	4/25(16.0)		
Standard	75/228(32.9)	2.574(0.853-7.765)	0.084
Adjuvant endocrine therapy			
Non-standard	18/69(26.1)		
Standard	61/184(33.2)	1.405(0.757-2.609)	0.280
Lung metastasis			
No	36/155(23.2)		
Yes	43/98(43.9)	2.584(1.497-4.462)	0.001
Liver metastasis			
No	61/196(31.1)		
Yes	18/ 57(31.6)	1.021(0.541-1.928)	0.948
Bone metastasis			
No	42/146(28.8)		
Yes	37/107(34.6)	1.309(0.766-2.237)	0.324
Local relapse			
No	60/167(35.9)		
Yes	19/86(22.1)	0.506(0.278-0.921)	0.024
Lymph node metastasis			
No	64/184(34.8)		
Yes	15/69(21.7)	0.521(0.273-0.995)	0.046

Notes:-not applicable

结阴性的低危患者中, 可以考虑仅应用内分泌治疗; 而在淋巴结阳性或具有其他高危因素的患者中, 均应考虑辅助化疗。目前化疗的基本药物有紫杉类、蒽环类及环磷酰胺等。

本研究中辅助化疗不标准病例共52例, 占总体20.6%。大部分为未完成6周期化疗(30/52, 57.7%)或化疗药物剂量不足(16/52, 30.8%), 少数病例使用化疗方案未在治疗指南之中(6/52, 11.5%)。化疗不标准病例在脑转移组中占35.4%, 而在无脑转移组中仅占13.8%, 经单变量分析具有统计学意义($P<0.001$), 可知以2010年NCCN乳腺癌治疗指南为标准, 治疗不标准会增加乳腺癌脑转移发生的可能性。

有研究中并未提到术后辅助化疗与脑转移相关, 而本研究中术后辅助化疗不标准是脑转移相关性最高的危险因素。结论的差异可能由于先前大部分研究数据来自欧美国家的医疗机构, 其人种对化疗耐受性与国人有差异, 普遍可以按指南完成足量足疗程化疗。近年来, 随着中国医疗条件的改善, 辅助用药的加强, 癌症患者基本可以按指南完成化疗, 从而避免此危险因素。但仍有少数患者因化疗不良反应(严重消化系统反应及骨髓抑制)不能完成6周期化疗或减量应用, 这就要求临床医师化疗前应全面评价患者身体状况及其对化疗耐受性, 选择不良反应最小且能获得最大受益的方案; 在化疗过程中还应及时给予粒细胞集落刺激因子、止吐、护肝及保护胃黏膜等对症治疗, 尽量减轻化疗不良反应, 提高患者治疗过程的生活质量, 使患者完成标准治疗。

3.1.2 辅助内分泌治疗

内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌患者非常重要的治疗手段, 辅助内分泌治疗效果的决定因素为激素受体状态。1974年在美国Bethesda国际会议上综合了世界上各国400多份各种方式的激素治疗报告, 表明未经激素受体测定的乳腺癌病例应用内分泌治疗的有效率只有30%; 而激素受体阳性内分泌治疗有效率达50%~60%, 阴性患者只有5%~8%。

他莫昔芬(Tamoxifen, TAM)和芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)是乳腺癌术后辅助治疗最常用的内分泌治疗药物, 由于作用机制不同, AI主要应用于绝经后患者, TAM在绝经前后的患者均可应用。术后辅助内分泌治疗对早期乳腺癌术后患者有效性均有相应临床试验数据证明, 但最佳治疗时间仍不是十分明确, 目前考虑为至少5年。

本研究中辅助内分泌治疗不标准病例共69例, 占总体27.3%。大部分未标准治疗病例为治

疗时间不足5年(62/69); 余7例病例为激素受体阳性但未接受内分泌治疗。未标准辅助内分泌治疗病例在脑转移组中占22.8%, 无脑转移组中占29.3%, 单变量分析显示差异无统计学意义。虽然是否进行标准辅助内分泌治疗对脑转移发生影响不大, 但基于以上临床试验数据, 内分泌治疗在激素受体阳性早期乳腺癌治疗中疗效明确, 且不良反应小, 故应努力提高患者依从性, 按照指南完成足疗程内分泌治疗, 以延长无病生存时间, 提高患者生活质量。

3.1.3 术后放疗

放疗是重要的乳腺癌术后辅助局部治疗手段, 但其对有高危因素患者的生存率改善均是在与全身综合治疗情况下取得的, 单纯术后放疗对生存率的影响尚不得而知。其不良反应为胃肠道反应、骨髓抑制、脱发等。是否进行放疗主要根据腋窝阳性淋巴结、手术切缘及肿瘤大小等情况。

本研究中辅助放疗不标准病例较少, 共25例, 占总体9.9%。未标准辅助放疗病例均为腋窝淋巴结阳性但未行放疗, 这些病例在脑转移组占5.1%, 无脑转移组占12.1%。单变量分析显示差异无统计学意义, 提示放疗作为重要的局部治疗手段, 可能对远处转移预防能力较小。

3.2 乳腺肿瘤自身相关因素与脑转移

3.2.1 免疫组织化学表型与脑转移

随着人类生物医学的进步, 人们发现传统的病理形态学诊断及分期不能精确的反应乳腺癌治疗敏感度及预后的差异, 乳腺癌的异质性提示乳腺癌可能存在不同的分子亚型。到目前为止, 乳腺癌分子分型还不统一。Perou等^[11]最早提出根据ER、PR及HER2将乳腺癌大致分为5型: Luminal A型、Luminal B型、HER2(+)型、Basal-like型及Normal breast-like型。

目前分子分型主要依据激素受体ER、PR, 上皮分子标志物HER2、CK5/6、CK14、CK17、CK8/18及EGFR等, 增殖相关分子Ki-67、p53等。本研究因入选病例年份较早, 仅有ER、PR及HER2报告结果, 依据Perou等^[11]的思路, 将免疫组化表型按照不同组合分为4型: (1)ER(-)、HER2(-); (2)ER(-)、HER2(+); (3)ER(+)、HER2(-); (4)ER(+)、HER2(+). 单变量分析显示分子分型及HER2状态差异具有统计学意义, 而多变量Logistic回归分析排除了分子分型这个因素, 可能是由于参与分型的因子过少, 导致分型不够精确, 比如ER(-)、HER2(-)型包括Basal-like型及Normal breast-like型, 而这两型乳腺癌的病程进展及预后相去甚远。

本研究中HER2状态差异不论在单变量及多变

量分析中均具有统计学意义, HER2阳性为较统一的脑转移危险因素。

3.2.2 肿瘤一般特征与脑转移

本研究中的肿瘤一般特征包括:肿瘤病理类型、组织学分级、最长径、淋巴结累及、阳性淋巴结数目。经单变量分析,肿瘤最长径、阳性淋巴结数目差异具有统计学意义,此两项因素为乳腺癌分期的重要指标,肿块越大、阳性淋巴结数目越多的肿瘤分期越晚,恶性度越高,越易发生远处转移。而此两项危险因素在多变量分析中被剔除,可能由于其与选入方程的危险因素之间存在交互,造成此两项危险因素是否纳入回归方程、对脑转移发生概率的计算结果不再产生有统计意义的影响。

3.3 患者自身因素与脑转移

3.3.1 患者一般情况与脑转移

本研究中患者一般情况包括:初诊年龄、家族史、月经状态,但在单变量分析中差异均无统计学意义。有研究认为发病年龄小于35岁是脑转移高危因素^[12],对家族史及月经状态的相关报告很少。月经状态和发病年龄有一定相关性,低发病年龄的患者大部分为绝经前,但目前还没有研究报道月经状态对乳腺癌预后的影响。

肿瘤的发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果,其中一些有明显家族遗传倾向。但肿瘤家族史或遗传因素在肿瘤发病中仅是一种“易感性”,作为环境致癌因素作用的基础。本研究中也纳入了家族史的统计,家族史统计的是三代以内血亲是否有恶性肿瘤病史。具有恶性肿瘤家族史患者占总体22.9%,脑转移组和无脑转移组间无显著差别。综上,患者初诊年龄、家族史、月经状态均与脑转移无显著相关。

3.3.2 患者复发转移情况与脑转移

本研究中患者复发转移情况包括:无病生存时间、肺转移、肝转移、骨转移、淋巴结转移、局部复发、脑外转移数目。经单变量分析,其中无病生存时间、肺转移、淋巴结转移及局部复发差异具有统计学意义。单变量分析剔除了肝和骨转移,可能由于肝转移患者一般病情较重,进展较快,发生脑转移之前就已死亡;而骨转移患者一般病情进展较慢,因随访时间不足不能发现其中发生脑转移的部分患者。另外有研究发现,EGFR配体和COX2与乳腺癌脑及肺转移有关,而与骨、肝转移无关^[13-14],本研究中肺转移与脑转移正相关,有可能与上述分子机制有关。

3.4 后续完善之处

本研究还存在一些不足有待改进。其一,本研究样本量小。其二,可能遗漏部分隐匿性脑转

移病例,隐匿性脑转移指没有临床症状或有临床症状但现有检测手段无法发现的微转移,有研究显示无症状的脑转移大约占晚期乳腺癌患者的14.8%^[15]。其三,本研究确定的仅是临床、病理方面的危险因素。脑转移应该是在一系列分子信号相互作用下,使癌细胞穿透血脑屏障并进入脑实质定殖生长的过程。今后的研究重点还应该在探索脑转移的发生机制上,从根本上筛选出危险因素并给予针对性预防性措施。

参考文献:

- [1] Lassman AB, DeAngelis LM. Brain metastases[J]. *Neurol Clin*,2003,21(1):1-23,vii.
- [2] Weil RJ, Palmieri DC, Brondum JL, et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system[J]. *Am J Pathol*,2005,167(4):913-20.
- [3] Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*,2004,22(17):3608-17.
- [4] Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status[J]. *Ann Oncol*,2008,19(7):1242-8.
- [5] Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for central nervous system (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG)[J]. *Ann Oncol*,2006,17(6): 935-44.
- [6] Graesslin O, Abdulkarim BS, Coutant C, et al. Nomogram to predict subsequent brain metastasis in patients with metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*,2010,28(12):2032-7.
- [7] Liu FS. *Pathological classification of tumors in China*[M]. Shanghai: Scientific Technical Documentation Press,2005,9,400-1.[刘复生.中国肿瘤病理学分类[M].上海:科学技术文献出版社,2005,9,400-1.]
- [8] Fattaneh A, Tavassoli, Peter Devilee. *World Health Organization classification of tumours pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*[M]. Lyon, IARC Press,2003:10.
- [9] Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Oncol Pract*,2010,6(4):195-7.
- [10] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer [J]. *Arch Pathol Lab Med*,2007,131(1):18-43.
- [11] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors[J]. *Nature*,2000,406(6797):747-52.
- [12] Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for central nervous system (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG)[J]. *Ann Oncol*,2006,17(6):935-44.
- [13] Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung[J]. *Nature*,2005,436(7050):518-24.
- [14] Gupta GP, Nguyen DX, Chiang AC, et al. Mediators of vascular remodelling co-opted for sequential steps in lung metastasis[J]. *Nature*,2007,446(7137):765-70.
- [15] Miller KD, Weathers T, Haney LG, et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: Prevalence, predictive factors and impact on overall survival[J]. *Ann Oncol*,2003,14(7):1072-7.