

不同亚型乳腺癌脑转移患者的临床特征和生存分析

白冰^{1,2}, 袁中玉^{1,2}, 刘冬耕^{1,2}, 滕小玉^{1,2}, 王树森^{1,2}

Clinical features and survival analysis of different subtypes of patients with breast cancer brain metastases

Bing Bai^{1,2}, Zhong-Yu Yuan^{1,2}, Dong-Geng Liu^{1,2},

Xiao-Yu Teng^{1,2}, Shu-Sen Wang^{1,2}

[Abstract] **Background and Objective:** The brain is one of the most common metastatic sites of breast cancer. Brain metastases develop in 10%–15% of patients with breast cancer and are associated with poor prognosis. The purpose of this retrospective study was to analyze the clinical characteristics and survival of patients with brain metastases due to breast cancer of different subtypes and to identify the prognostic factors that affect clinical outcome. **Method:** A total of 89 patients with breast cancer brain metastases diagnosed between October 1997 and July 2008 at Sun Yat-sen University Cancer Center were included in this study. Among the 89 patients, the number of luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), and triple-negative (TN) subtypes were 30, 20, 16, and 14, respectively; 9 patients had an unknown subtype. The clinical characteristics, pathologic features, and prognostic factors were analyzed both at the initial diagnosis and at the diagnosis of brain metastases. Endocrine therapy for patients with luminal subtypes was further studied. **Result:** The median age of patients was 46 years (range 28–74 years). The median survival time was 8.0 months (range 0–80 months), the 1-year survival rate was 32% and the 5-year survival rate was 4%. The time to brain metastasis differed according to clinical stage at initial diagnosis, and the time for patients with the luminal A subtype was the longest ($P < 0.001$). Multivariate analysis demonstrated that performance status score >1 , multiple brain metastases and without whole brain radiotherapy (WBRT) in combination with chemotherapy were associated with poor prognosis. Compared with the luminal A subtype, features of the HER-2 and TN subtypes included early metastases, rapid progression after first-line treatment (8.0 months vs. 11.0 months), and poor overall survival (25.0 months vs. 63.0 months). The luminal A subtype showed a tendency for good prognosis and slow growth. Tamoxifen could improve the survival of luminal A/B subtypes (median survival 24.0 months vs. 7.0 months, respectively, $P = 0.002$). **Conclusions:** The prognosis of brain metastases from breast cancer was poor, especially in patients with HER-2 and TN subtypes. Generally, WBRT in combination with chemotherapy was the standard treatment modality. Patients with the luminal subtypes could benefit from tamoxifen.

Key words: Breast cancer, brain metastases, prognosis, HER-2, triple negative

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060

2. 中山大学肿瘤防治中心内科,
广东 广州 510060

1. *State Key Laboratory of Oncology
in South China,
Guangzhou, Guangdong 510060,
P. R. China*

2. *Department of Medical Oncology,
Sun Yat-sen University Cancer Center,
Guangzhou, Guangdong 510060,
P. R. China*

通讯作者: 王树森

Correspondence to: Shu-Sen Wang

Tel.: 86. 20. 61639754

Fax: 86. 20. 61639754

Email: wangshs@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2009-11-05

接受日期: 2009-12-21

【摘要】背景与目的:脑是乳腺癌常见转移部位之一,乳腺癌脑转移发生率在 10% ~ 15%,伴脑转移的乳腺癌患者预后较差。本研究目的在于分析 4 种不同亚型乳腺癌脑转移患者的临床特征及预后因素。**方法:**回顾分析 1997 年 10 月至 2008 年 7 月中山大学肿瘤防治中心收治的 89 例脑转移患者的资料,包括导管 A 型 30 例,导管 B 型 20 例,HER-2 型 16 例,三阴型 14 例,另 9 例免疫组化结果不详。分析 4 种乳腺癌脑转移患者初诊时的临床病理特征、复发特点、影响复发后患者预后的因素等,并进一步对导管型乳腺癌患者的内分泌治疗进行研究。**结果:**全组患者中位年龄 46 岁(28 ~ 74 岁),出现脑转移的时间与初诊时的病理分期密切相关,Ⅰ期患者最长($P < 0.001$)。中位随访时间 41.0 个月(6.0 ~ 141.0 个月),全组中位生存时间 8.0 个月(0 ~ 80.0 个月),1 年生存率 32.0%,5 年生存率 4.0%。多因素分析显示,PS 评分大于 1 分、多发转移灶、未进行全脑放疗联合化疗均是不良预后因素。与导管 A 型乳腺癌相比,HER-2 型和三阴型乳腺癌脑转移具有发生时间早、一线治疗后进展快(8.0 个月 vs. 11.0 个月)、总生存期短(25.0 个月 vs. 63.0 个月)等特点,导管 A 型具有进展缓慢、预后好的倾向,他莫昔芬能改善导管 A 型和导管 B 型患者的生存(中位生存时间 24.0 个月 vs. 7.0 个月, $P = 0.002$)。**结论:**乳腺癌脑转移生存期较短,其中 HER-2 型和三阴型预后更差。治疗以全脑放疗联合化疗为主。导管型患者接受他莫昔芬治疗有生存获益。**关键词:**乳腺癌;脑转移;临床特征;预后;HER-2;三阴型
中图分类号:R733 **文献标识码:**A
文章编号:1000-467X(2010)04-0453-09

乳腺癌是妇女的高发癌,具有较高的病死率。随着诊断技术的进步、新治疗方法的应用(如针对 HER-2 扩增的靶点治疗等),使全身疾病控制率改善以及患者总生存期延长,乳腺癌脑转移越来越多见。有症状的脑转移占全部乳腺癌患者的 10% ~ 16%,而经尸检证实有脑转移的患者约占 30%^[1-4]。乳腺癌发生脑转移后病死率高,为乳腺癌患者生存率下降的主要因素之一。乳腺癌有不同亚型,研究提示,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(HER-2)同时阴性和 HER-2 过表达是乳腺癌患者发生脑转移的危险因素^[5-11]。全脑放疗、外科手术、立体定向放射外科、化疗、靶向治疗是乳腺癌脑转移的治疗手段。本研究目的在于分析不同亚型乳腺癌脑转移患者的临床病理特点及影响脑转移患者预后的因素,为进一步提高乳腺癌脑转移的预防和诊治水平提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 1997 年 10 月至 2008 年 7 月中山大学肿

瘤防治中心收治的 89 例乳腺癌脑转移患者的临床资料,包括一般情况、病理诊断、肿瘤分期、治疗情况、转移的时间和部位,以及 ER、PR、HER-2 状态等。89 例患者均为女性,初诊时的中位年龄 44 岁(26 ~ 67 岁)。65 例(73.0%)为绝经前患者。78 例(87.6%)为浸润性导管癌,2 例(2.2%)为浸润性小叶癌,9 例(10.1%)病理类型不详。80 例(89.9%)组织学分级为Ⅱ/Ⅲ级。在初诊Ⅳ期 12 例患者中,9 例有包括骨或内脏器官在内的多发转移,2 例有脑转移,1 例有单纯远处淋巴结转移。

所有患者的原发肿瘤均有病理学诊断,分期方法采用美国癌症联合委员会(AJCC)乳腺癌 TNM 分期第 6 版。HER-2 基因过表达定义为:免疫组化+++ ,或荧光免疫原位杂交法(FISH) + ,或色素原位杂交法(CISH) + 。根据免疫组化指标将乳腺癌分为 4 个亚型:导管 A 型(luminal A)定义为 ER 阳性和/或 PR 阳性和 HER-2 阴性;导管 B 型(luminal B)定义为 ER 和/或 PR 阳性和 HER-2 阳性;HER-2 过表达型定义为 ER 和 PR 阴性,HER-2 阳性;三阴乳腺癌定义为 ER、PR 和 HER-2 均阴性。由于有 9 例免疫组化结果不明,故根据以上定义将有免疫组化结果的 80 例患者进行分型,其中导管 A 型 30 例(37.5%),导管 B 型 20 例(25.0%),HER-2 过表达型 16 例(20.0%),三阴型 14 例(17.5%)。脑转移诊断结合临床症状、体征、头颅磁共振显像(MRI)或计算机断层扫描显像(CT)。

1.2 治疗情况

89 例患者中初诊时Ⅳ期的 12 例患者均一线接受了含蒽环类和紫杉类等药物方案的化疗,5 例接受了乳腺姑息切除术,6 例接受了放疗。77 例Ⅰ ~ Ⅲ期患者中 62 例(80.5%)接受了改良根治术,15 例(19.5%)接受肿块切除术;73 例(94.8%)患者接受了辅助/新辅助化疗,以蒽环类为基础的化疗 41 例(56.2%),蒽环类联合紫杉类 19 例(26.0%),13 例(17.8%)接受了氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤、卡培他滨、长春瑞滨、铂类等其他药物治疗;40 例(51.9%)接受了辅助放疗,放射野为胸壁 + 锁骨上区;33 例(42.9%)患者接受了辅助内分泌治疗;1 例 HER-2 阳性患者接受了辅助性曲妥珠单抗治疗。

确诊脑转移后,89 例脑转移患者中有 21 例患者(23.6%)出现中枢神经系统压迫症状,给予激素、甘露醇等对症支持治疗,以减轻脑水肿、缓解颅内高压症状。65 例(73.0%)患者接受了全脑放射治疗(whole brain radiation therapy, WBRT),采用高

能 X 射线全脑对穿照射,总量 30 ~ 40 Gy/10 分次。1 例患者采用 γ 刀治疗。42 例(47.2%)患者接受了全身化疗,采用的化疗药物包括紫杉类(20 例,22.5%)、卡培他滨(20 例,22.5%)、蒽环类(13 例,14.6%)、长春瑞滨(16 例,17.9%)、吉西他滨(12 例,13.5%)和铂类(7 例,7.9%),化疗 2 ~ 8 个周期。19 例患者(21.3%)接受了内分泌治疗,其中 15 例接受他莫昔芬治疗,4 例接受芳香化酶抑制剂(阿那曲唑、来曲唑或依西美坦)治疗。13 例患者(14.6%)接受了靶向治疗,其中 6 例接受了曲妥珠单抗治疗,2 例接受了拉帕替尼治疗,2 例接受了贝伐单抗治疗,3 例接受了厄洛替尼/吉非替尼治疗。本研究中无脑转移患者采用手术治疗。

1.3 观察与随访

随访自患者确诊为乳腺癌开始,所有患者均随访至 2009 年 7 月 31 日。生存期与生存率计算从脑转移诊断日开始。

1.4 统计学分析方法

采用 SPSS17.0 软件包进行统计分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法并进行 log-rank 检验,多因素分析通过比例风险模型(Cox 模型)进行研究,连续性变量采用 t 检验或方差分析,非参数检验采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑转移患者的临床特征

89 例脑转移患者均为女性,占同期 780 例复发/转移乳腺癌患者的 11.4%。全组患者自初诊至首次复发/转移的中位无病间隔时间为 20.0 个月(0 ~ 127.0 个月)。首次复发/转移最多的部位是骨(43 例,48.3%),其次是肺/胸膜(41 例,46.1%),25 例(28.1%)转移至脑。初诊至出现确诊脑转移的中位时间为 30.0 个月(0 ~ 128.0 个月)。除 2 例初诊脑转移的患者外,初诊时 I 期患者有 9 例(10.3%)出现脑转移,中位时间 66.5 个月(95% CI:33.0 ~ 131.2 个月);II 期患者 36 例(41.4%),出现脑转移中位时间 34.0 个月(95% CI:31.4 ~ 51.2 个月);III 期患者 32 例(36.8%),出现脑转移中位时间 34.0 个月(95% CI:29.4 ~ 55.4 个月);IV 期患者有 10 例(11.5%),出现脑转移中位时间 10.0 个月(95% CI:6.5 ~ 16.1 个月),差异具有统计学意义($P < 0.001$)。确诊至出现脑转移的中位年龄 46 岁(28 ~ 74 岁),中位 PS 评分 1 分(0 ~ 3 分)。复发一线、二线、三线、四线及以后出现脑转移的患

者分别有 23 例(25.8%)、38 例(42.7%)、14 例(15.7%)和 12 例(13.5%)。诊断脑转移后伴随转移部位最多的是肺/胸膜(57 例,占 64.0%),其次是骨(55 例,占 61.8%),其他转移部位包括局部/远处淋巴结(43 例,48.3%)、肝脏(34 例,38.2%)、局部复发(28 例,31.5%)、皮肤/软组织(18 例,20.2%)、对侧乳腺(10 例,11.2%)及其他(4 例,4.5%)。不同亚型乳腺癌患者初次诊断乳腺癌年龄、初诊至出现脑转移的时间、一线治疗后进展时间等差异均有统计学意义(表 1)。

2.2 脑转移患者的生存情况

所有患者均随访至 2009 年 7 月 31 日,中位随访 41.0 个月(6.0 ~ 141.0 个月)。至随访截止,74 例患者(83.1%)已死亡,生存 13 例(14.6%),2 例失访。患者脑转移后的中位生存时间 8.0 个月(0 ~ 80.0 个月,95% CI:6.57 ~ 9.42 个月),1 年生存率为 32.0%,2 年生存率为 17.0%,5 年生存率 4.0%(图 1)。导管 A 型患者总生存期与其他亚型相比差异有统计学意义(图 2),但各亚型脑转移后

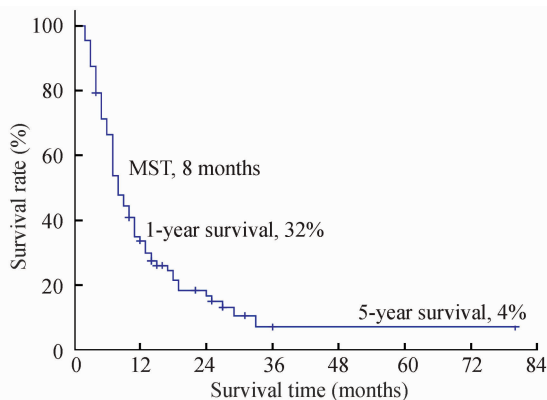


图 1 全组 89 例乳腺癌患者的总生存曲线

Figure 1 Overall survival of all patients

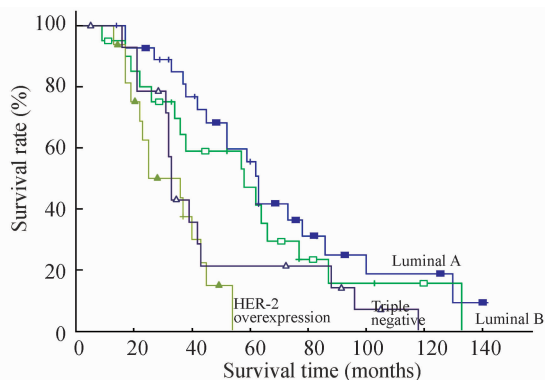


图 2 不同亚型乳腺癌患者的总生存曲线

Figure 2 Overall survival of patients with different subtypes of breast cancer

表 1 80 例乳腺癌脑转移患者中 4 种亚型的临床特征和生存情况^a

Table 1 Analysis of clinical characteristics and survival of 4 subtypes of breast cancer with brain metastases in 80 patients^a

Group	Patient No.	Age at initial diagnosis (years)	BM age (years)	Disease free interval (months) ^b	PFS after 1st line treatment (months)	Interval from initial diagnosis to BM (months)	Survival after BM (months)	Overall survival (months)
Overall	80	44.5	48.5	20.0	9.0	30.0	8.0	41.5
Luminal A	30	41.0	46.0	25.5	11.0	46.5	8.0	63.0
Luminal B	20	45.5	49.0	24.5	10.5	34.5	8.0	58.0
HER-2	16	50.0	52.0	9.0	8.0	20.5	7.0	25.0
TN	14	44.5	48.0	11.5	8.0	27.0	8.0	33.0
P		0.027	0.293	0.064	0.049	0.025	0.156	0.001

^a Excluding 9 patients without immunohistochemistry results; ^b excluding patients of stage IV at initial diagnosis. BM, brain metastasis; PFS, progression-free survival; TN, triple negative.

的生存时间差异无统计学意义(表 1)。这提示,HER-2 过表达型和三阴型患者病情进展迅速、治疗有效时间短且患者总生存期短,尤其 HER-2 过表达型预后差。

2.3 脑转移患者预后影响因素

单因素分析显示,PS 评分、诊断脑转移时间、初诊至脑转移时间、脑转移灶数目、有无伴随颅外转移、脑转移的治疗方式、有无内分泌治疗、是否用了紫杉类和卡培他滨化疗等因素对生存期有影响。而对年龄和不同亚型的分析提示,年龄小于 55 岁、导管 A 型患者有预后好的倾向,差异无统计学意义。

多因素分析显示,PS 评分、脑转移灶数目、脑转移的治疗方式、有无内分泌治疗对生存期有影响。PS 评分 0~1 分、单发脑转移灶、接受全脑放疗联合化疗和接受内分泌治疗的患者预后较好(表 2)。

2.4 导管型患者的内分泌治疗分析

内分泌治疗对激素受体阳性的患者有重要意义。本研究对导管型患者(包括 A 型和 B 型)进行了单独的治疗与预后分析。结果提示:PS 评分为 0~1 分的导管型乳腺癌脑转移患者预后较好,接受放疗和他莫昔芬治疗能改善生存。单发转移灶与接受化疗的患者预后有较好的趋势,是否接受芳香化酶抑制剂治疗对生存期无明显影响。见表 3。

本研究对既往接受他莫昔芬辅助治疗的 30 例患者进一步进行了分析。30 例患者接受他莫昔芬治疗的中位时间为 25.0 个月(2.0~60.0 个月),其中 25 例患者还曾接受过芳香化酶抑制剂的序贯治疗。14 例在辅助内分泌治疗中出现复发/转移,中位进展时间 18.0 个月(2.0~54.0 个月);16 例停止辅助内分泌治疗后一段时间出现复发/转移,停药

至复发/转移中位时间 15.0 个月(2.0~50.0 个月)。发生脑转移后,接受过他莫昔芬治疗的患者中位生存期较未接受他莫昔芬治疗的患者明显延长(25.0 个月 vs. 6.0 个月)(图 3)。多因素分析显示,内分泌治疗是影响患者预后的独立因素。提示在既往辅助治疗中用过他莫昔芬的导管型患者,继续使用他莫昔芬仍然有生存获益(表 4)。

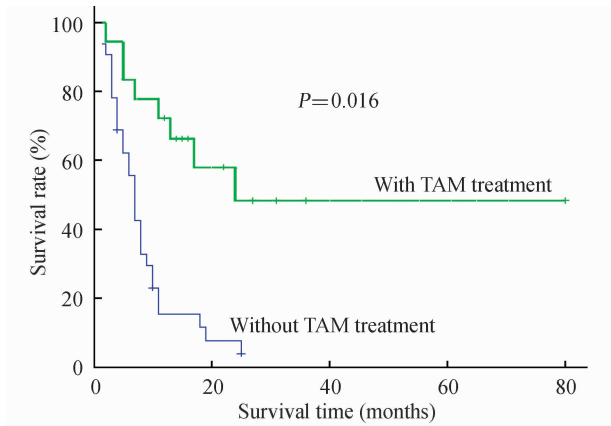


图 3 既往用过他莫昔芬的导管型脑转移患者继续应用他莫昔芬的生存曲线

Figure 3 Tamoxifen treatment in patients with brain metastases of luminal subtypes with previously used adjuvant tamoxifen

3 讨论

2000 年 Perou 等^[12]通过 cDNA 微阵列技术将乳腺癌分为 5 个亚型:导管 A 型(luminal A)、导管 B 型(luminal B)、HER-2 过表达型(HER-2 overexpressing)、基底细胞样型(basal-like)和正常乳腺样型(normal breast like),不同亚型预后存在显著

差异。由于基因分型需要新鲜标本、技术要求高,目前还不能常规进入临床,因此临床上往往用免疫组化方法进行分型。大量研究提示,HER-2 基因高表达使肿瘤细胞增殖、存活、抗凋亡的能力增加,迁移和浸润的能力增加,是乳腺癌发生脑转移的一个重要的危险因子^[8-11],而三阴型乳腺癌则具有早期复发率高、发展快、内脏转移率高、易向中枢神经系统转移等特点^[5-7]。本研究结果也显示,HER-2 过表达型和三阴型乳腺癌患者预后差,早期出现脑转移,治疗后疾病进展快。

表 2 87 例乳腺癌患者的生存分析^a
Table 2 Univariate and multivariate prognostic analysis of 87 patients^a

Prognostic factor	Patient No.	Median survival (months)	95% CI	P	
				Univariate	Multivariate
Age (years)				0.159	
>55	39	7.0	5.9-8.1		
≤55	48	9.0	6.0-11.9		
Performance status score				<0.001	<0.001
0-1	67	10.0	7.5-12.3		
>1	22	3.0	0.3-4.8		
Subtype ^b				0.156	
Luminal A	30	8.0	3.9-12.0		
Luminal B	20	8.0	4.8-11.2		
HER-2	16	7.0	4.4-9.6		
TN	14	8.0	5.6-10.4		
Metastatic time				0.019	0.677
Initial or first line	24	11.0	7.8-14.2		
Second line or later	63	7.0	5.7-8.3		
Interval from initial diagnosis to BM				0.046	0.143
>2 years	52	9.0	6.4-11.6		
≤2 years	35	7.0	5.4-8.6		
Other sites of metastases				0.026	0.355
Bone or visceral	70	7.0	5.8-8.2		
None	8	18.0	4.1-31.9		
Other site except bone or visceral	9	13.0	0.0-30.8		
Number of BM sites				0.023	0.034
Isolated	40	11.0	8.5-13.5		
Multiple	47	7.0	6.2-7.8		
Treatment				<0.001	<0.001
Symptomatic	21	5.0	2.8-7.2		
CT or WBRT alone	29	7.0	5.5-8.5		
CT and WBRT	39	11.0	8.5-13.6		
Capecitabine				0.032	0.448
Yes	20	11.0	6.7-15.3		
No	67	7.0	5.9-8.1		
Taxane				0.036	0.463
Yes	20	15.0	7.4-22.7		
No	67	7.0	5.9-8.1		
Endocrine therapy				<0.001	<0.001
Yes	19	24.0	25.5-60.1		
No	68	7.0	7.6-11.3		

^a Two patients were lost to follow-up; ^b excluding 9 patients without immunohistochemistry results. CT, chemotherapy; WBRT, whole brain radiation therapy; BM, brain metastasis; TN, triple negative.

表 3 50 例导管型乳腺癌脑转移患者的治疗和预后分析

Table 3 Prognostic analysis of clinical characteristics and treatment in luminal subtypes of breast cancer with brain metastases in 50 patients					
Prognostic factor	Patient No.	Median survival (months)	95% CI (months)	P	
				Univariate	Multivariate
Performance status score				<0. 001	<0. 001
0-1	38	11. 0	3. 6-18. 4		
> 1	12	3. 0	1. 9-4. 1		
Number of BM sites				0. 089	
Isolated	20	11. 0	8. 8-13. 2		
Multiple	30	7. 0	5. 3-8. 7		
WBRT				<0. 001	0. 004
Yes	37	11. 0	6. 7-15. 3		
No	13	4. 0	2. 9-5. 1		
Chemotherapy				0. 167	
Yes	21	11. 0	9. 5-12. 5		
No	29	7. 0	4. 5-9. 5		
TAM				<0. 001	0. 002
Yes	14	24. 0	None		
No	36	7. 0	5. 4-8. 6		
AI				0. 738	
Yes	6	7. 0	0-18. 6		
No	44	8. 0	4. 8-11. 2		

WBRT, whole brain radiation therapy; BM, brain metastasis; Tam, tamoxifen; AI, aromatase inhibitor.

表 4 30 例用过他莫昔芬辅助治疗的导管型脑转移患者的生存情况

Table 4 Prognostic analysis of clinical characteristics and treatment in patients with brain metastases of luminal subtypes with previously used adjuvant tamoxifen					
Prognostic factor	Patient No.	Median suvival (months)	95% CI (months)	P	
				Univariate	Multivariate
Performance status score				<0. 001	0. 004
0-1	23	13. 0	0. 0-31. 9		
> 1	7	1. 0	0. 4-5. 6		
Number of BM site				0. 011	0. 062
Isolated	12	25. 0	None		
Multiple	18	6. 0	3. 2-8. 8		
WBRT				<0. 001	0. 075
Yes	20	13. 0	0. 0-38. 3		
No	10	4. 0	3. 1-4. 9		
Chemotherapy				0. 415	
Yes	12	10. 0	4. 9-15. 1		
No	18	6. 0	3. 9-8. 1		
TAM				0. 001	0. 016
Yes	8	25. 0	None		
No	22	6. 0	3. 7-8. 3		

WBRT, whole brain radiation therapy; BM, brain metastasis; Tam, tamoxifen.

在本研究中,PS 状态、转移灶数量 and 治疗方法是乳腺癌脑转移的独立预后因素。PS 评分是多种肿瘤的预后因子,它反映了患者整体的生存情况,是临床上评估患者情况和决定治疗方案的重要参考。而多发转移灶则提示肿瘤细胞增殖比率高、侵袭性强,或是机体抗肿瘤免疫力弱;相比多发转移灶来说,单发转移灶往往能够进一步行手术或立体定向放射治疗,有更大的机会获得根治。

本研究显示,年龄和转移部位对预后的影响无统计学差异。一般来说,年龄是乳腺癌患者重要的预后指标。就初治乳腺癌患者而言,年龄小于 35 岁是高复发因素之一。但对已发生脑转移的乳腺癌患者而言,年轻并不一定代表生存期短。有研究提示,年龄不是乳腺癌转移患者的一个独立预后因素^[5,6]。本研究也未发现不同年龄患者间的生存存在差异,但年龄小于 55 岁的患者有较好的趋势,其原因可能在于:年龄大的患者体能状况和免疫功能较差,往往合并高血压、糖尿病等慢性疾病,而且 PS 状态也相对较差,这也一定程度影响了患者的预后。有学者报道在伴有颅外转移的患者中,伴内脏转移的患者预后差^[2,13],但本研究中相应多因素分析无统计学意义。

乳腺癌脑转移的主要治疗方法有全脑放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗、外科手术、立体定向放射外科等。本研究显示,就整体而言,全脑放疗联合全身化疗效果最佳($P < 0.001$)。近五十年来,全脑放疗一直被认为是脑转移癌的标准治疗手段,它可以延缓或阻止神经损害的进展,缓解神经损害的症状,改善患者的生活质量。接受全脑放疗的局部控制率可达 90% ~ 100%。而化疗的作用仍有争议。目前认为化疗的局限在于:首先,由于血脑屏障的存在,能进入脑的化疗药物较少;其次,大脑毛细血管内皮细胞高表达 P-糖蛋白,后者可将结构及功能各不相同的化疗药物运出细胞外^[14];再次,对于能通过血脑屏障的药物,又往往对肿瘤本身不敏感,或者在之前的治疗中已使用过并耐药。目前认为化疗联合放疗的好处在于放疗后血脑屏障被破坏,药物更容易进入颅内,且化疗是控制全身其他病灶的有效手段。在化疗药物中,卡培他滨是近年来研究的热点^[15-18],但在本研究中未发现它能改善患者的生存。

由于病例数较少,本研究未对靶向治疗、立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)和手术治疗进行分析,这些方法对特定人群也有一定疗效。

据报道:小分子酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼(Lapatinib)对 HER-2 阳性乳腺癌脑转移患者治疗效果较好^[19,20]。SRS 治疗乳腺癌脑转移患者中位生存可达 10.5 ~ 13.0 个月^[21,22],而本研究也有 1 例患者接受了伽马刀治疗后获得了全组最长的生存时间(80.0 个月)。

目前认为,内分泌治疗起效慢,并不是乳腺癌脑转移患者的首选治疗。在常用的药物中,他莫昔芬可以穿过血脑屏障,对乳腺癌脑转移有一定疗效^[23]。芳香化酶抑制剂通过进一步降低绝经后患者的雌激素水平而起到抗肿瘤效果,但其本身并不直接作用于肿瘤细胞。已有学者报道来曲唑在治疗过程中显示了一定的活性^[24]。在早期的研究中发现抗雌激素的新药氟维司群(Fulvestrant)并不能穿过血脑屏障。令人感兴趣的是,本研究结果显示,他莫昔芬能改善导管型乳腺癌脑转移患者的预后,无论辅助治疗中是否应用他莫昔芬。但由于病例数较少,且是回顾性分析,以上结论有一定的局限性。考虑到在临床工作中,确诊脑转移后患者首先接受全脑放疗和全身化疗,然后才接受内分泌治疗,经过 2 ~ 5 个月的化疗和放疗后,治疗敏感的患者肿瘤病灶缩小或消失,一般情况改善,有条件接受进一步的治疗,而治疗不敏感的患者往往情况迅速恶化。因此,接受他莫昔芬治疗的患者通常是一般情况较好,对之前的治疗敏感者;未接受他莫昔芬治疗患者中有很多是因为放化疗控制不佳,在接受他莫昔芬治疗前就死亡的,这可能是一个偏倚因素。另外,在本研究中有将近一半的患者(14 例)是在内分泌治疗中进展的,临床上姑息治疗进展的患者也不少见,进展后患者是否仍然能够从他莫昔芬中获益?而另一方面,参照内分泌治疗优先原则,激素受体阴性的患者(包括三阴型和 HER-2 型)是否也能从他莫昔芬治疗中获益?期待前瞻性研究进一步观察他莫昔芬的疗效。

目前已有研究证实对小细胞肺癌患者化疗后评价完全缓解的进行预防性全脑照射可改善总生存率^[25];而在临床上预防性鞘内注射,对某些高危的淋巴瘤和白血病也成为常用治疗手段。对于那些高危发生脑转移的乳腺癌患者,是否可以借鉴小细胞肺癌和淋巴瘤的治疗经验,进行预防性放疗和预防性鞘内注射,以避免或延缓脑转移的发生,改善总生存,仍有待进一步研究。

综上所述,乳腺癌脑转移生存期短,其中 HER-2 型和三阴型预后尤其不良。对乳腺癌脑转移患者

要根据具体情况采取有针对性的多学科综合治疗,全脑放疗联合化疗是目前合适的治疗方法,对激素受体阳性的患者,他莫昔芬内分泌治疗能够延长生存。而靶向治疗、SRS 和手术治疗对特定的人群也有一定的作用。如能进行进一步前瞻性的随机对照研究,对乳腺癌脑转移的高危因素、预后因素和治疗方法定能有进一步的认识。而对发生脑转移的高危患者,是否常规定期进行颅脑筛查,是否进行预防性治疗以避免或延缓脑转移的发生,改善总生存,仍需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(14):2865-2872.
- [2] Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(17):3608-3617.
- [3] Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: Metastatic patterns and their prognosis [J]. *South Med J*, 1988,81(9):1109-1112.
- [4] Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study [J]. *Cancer*, 1983,52(12):2349-2354.
- [5] Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of Distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Cancer*, 2008,113(10):2638-2645.
- [6] Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases [J]. *Ann Oncol*, 2009,20(4):621-627.
- [7] Nam BH, Kim SY, Han HS, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases [J]. *Breast Cancer Res*, 2008,10(1):R20.
- [8] Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(36):5658-5663.
- [9] 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):935-944.
- [10] Hicks DG, Short SM, Prescott NL, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and over express HER2 or EGFR [J]. *Am J Surg Pathol*, 2006,30(9):1097-1104.
- [11] Tham, YL, Sexton K, Kramer R, et al. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases [J]. *Cancer*, 2006,107(10):2521-2522.
- [12] Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. *Nature*, 2000,406(6797):747-752.
- [13] 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):1072-1077.
- [14] Fenner MH, Possinger K. Chemotherapy for breast cancer brain metastases [J]. *Onkologie*, 2002,25(5):474-479.
- [15] Ekenel M, Hormigo AM, Peak S, et al. Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer [J]. *Neurooncol*, 2007,85(2):223-227.
- [16] Chargari C, Kirova YM, Diéras V, et al. Concurrent capecitabine and whole-brain radiotherapy for treatment of brain metastases in breast cancer patients [J]. *J Neurooncol*, 2009,93(3):379-384.
- [17] Fabi A, Vidiri A, Ferretti G, et al. Dramatic regression of multiple brain metastases from breast cancer with Capecitabine. another arrow at the bow [J]. *Cancer Invest*, 2006,24(4):466-468.
- [18] Wang ML, Yung WK, Royce ME, et al. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2001,24(4):421-424.
- [19] Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(12):1993-1999.
- [20] Lin NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009,15(4):1452-1459.
- [21] Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, et al. Application of the recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000,47(4):993-999.
- [22] Firlik KS, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2000,7(5):333-338.

[23] Carey RW, Davis JM, Zervas NT. Tamoxifen-induced regression of cerebral metastases in breast carcinoma [J]. Cancer Treat Rep, 1981,65(9-10):793-795.

[24] Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer-a case report. [J]. Breast, 2006,15(3):440-442.

[25] Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2007,357(7):664-672.

[编辑:张菊]