

双侧原发性乳腺癌两癌间隔时间对ER PR HER-2表达一致性及预后的影响

庄新荣 刘红 王彤

摘要 目的:分析两癌发生间隔时间对双侧原发性乳腺癌雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子受体2(HER-2)表达一致性及预后的影响。**方法:**回顾性分析366例双侧原发性乳腺癌(bilateral primary breast cancer, BPBC)患者的病理资料,按照两癌发生的间隔时间进行分组,侧重分析不同组内第一原发癌与第二原发癌ER、PR、HER-2表达的一致性及两癌间隔时间对BPBC预后的影响。**结果:**BPBC第一原发癌与第二原发癌的ER、PR、HER-2表达呈正相关,两癌间隔时间 ≤ 12 个月的BPBC双侧ER、PR、HER-2表达密切相关($P < 0.05$),而两癌间隔时间 > 12 个月的BPBC双侧ER、PR、HER-2表达相关性无统计学意义($P > 0.05$)。两癌间隔时间 ≤ 12 个月较 > 12 个月发生者远期生存率低,预后差。**结论:**12个月内发生的BPBC两癌在ER、PR、HER-2表达方面具有较高的相似性,远期生存率较低,同异时性BPBC以12个月划分更能反映两癌之间的联系及预后。

关键词 双侧原发性乳腺癌 雌激素受体 孕激素受体 人表皮生长因子受体2

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.11.006

Effects of the Time Interval between Bilateral Primary Breast Cancer on the Prognosis and Concordance of Hormone Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Expression

Xinrong ZHUANG, Hong LIU, Tong WANG

Correspondence to: Hong LIU, E-mail: kathy_liu99@yahoo.com

Second Department of Breast Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Ministry of Education; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Abstract Objective: To determine the effect of the time interval between bilateral primary breast cancer (BPBC) on the concordance of hormone receptor and human epidermal growth factor receptor (HER)-2 expression and the prognosis. **Methods:** The medical records of 366 BPBC patients were reviewed. The patients were then grouped according to the time interval between the two cancers. Data analysis focused on the concordance of hormone receptor and HER-2 expression between the first and second primary breast cancers and the prognosis of BPBC in different groups. **Results:** There was a positive association between the hormone receptors and HER-2 of bilateral tumors. The strongest association was found in the group in which the time interval was ≤ 12 months ($P < 0.05$). Although the concordance rate in the group with a time interval > 12 months was high, there was no statistical significance ($P > 0.05$). Patients with a time interval ≤ 12 months had lower overall survival rates than those with a time interval > 12 months. **Conclusion:** The expression levels of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 in BPBC are greatly similar when the time interval is ≤ 12 months. Patients' overall survival rate is also lower when the time interval is > 12 months. Synchronous and metachronous BPBC divided by 12 months can reflect the association and prognosis of bilateral cancers.

Keywords Bilateral breast neoplasm; Estrogen receptors; Progesterone receptors; HER-2

双侧原发性乳腺癌(bilateral primary breast cancer, BPBC)指两侧乳腺同时或先后发生独立的原发癌灶^[1]。两侧乳腺在体内受到相同致癌因素的影响,其生物学行为可能具有一定的相似性。目前研究表明^[1-3]双侧乳腺癌在雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)表达方面存在一定的相关性,而两癌间隔时间对BPBC生物学行为的一致性亦有不同程度的影响^[4]。目前对BPBC生物学行为一致性程度的研究较少,对同异时性BPBC的划分亦存在较大争议。本研究对

366例BPBC两癌ER、PR及人表皮生长因子受体2(HER-2)表达一致性进行分析,为认识双侧乳腺癌之间的联系及同异时性BPBC的划分提供参考。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集1972年4月至2010年12月双侧均于本院手术治疗的双侧原发性乳腺癌患者366例,均为女性。双侧乳腺癌中位间隔时间为23个月(0~432个月)。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 BPBC的诊断标准依据Robbins等^[5]1964年提出并由阚秀^[6]补充归纳的诊断标准:1)部位:位于对侧外上象限乳腺实质内可为原发癌,而转移癌常位于乳腺内侧象限或近胸骨中线的脂肪组织内;2)组织类型:两侧乳腺癌组织类型完全不同,或核分化程度明显差异,可作为第二原发癌的诊断标准;3)原位性病变:原位癌或原位癌演变成浸润癌状态,多数作者认为是第二原发癌最可靠的证据;4)生长方式:原位癌多为单发,浸润性生长;转移癌多为多发,呈膨胀性生长;5)首发乳腺癌术后5年以上,无局部复发或远处转移证据,对侧多属原发性乳腺癌。

不同时间发现的BPBC第一癌指首发乳腺癌,同一时间发现的BPBC第一癌指癌肿直径较大侧的乳腺癌,第二癌则为对侧乳腺癌。

ER、PR阳性指免疫组织化学染色阳性细胞在10%以上者;HER-2的判定标准参照《乳腺癌HER2检测指南》^[7];双侧乳腺癌ER、PR、HER-2表达一致指双侧受体同为阳性或同为阴性表达;其一致率指两侧受体表达一致者占两侧均检测该受体者的比例。

1.2.2 随访 采用门诊复查和电话联系的方式对患者进行随访,全部患者均从第二癌手术之日开始计算生存时间,末次随访时间为2010年12月31日,随访率为90.7%,中位随访时间为51个月。

1.3 统计学方法

采用SPSS18.0软件进行统计学分析,应用 χ^2 检验进行计数资料分析,应用二元Logistic回归分析双侧乳腺癌ER、PR及HER-2表达的相关性,其中第一侧乳腺癌的ER、PR及HER-2作为协变量,第二侧的作

为因变量,生存分析采用Kaplan-Meier方法并做Log Rank检验比较组间预后差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BPBC两癌分组及受体表达情况

本研究首先按照两癌的间隔时间将366例BPBC划分为3组以分析第一癌与第二癌ER、PR、HER-2表达的一致性,其中两癌间隔时间 ≤ 12 个月158例(43.2%)、13~60个月106例(29.0%)、 > 60 个月102例(27.9%)。第一侧乳腺癌行ER、PR、HER-2检测分别为273、265、137例,其阳性表达率分别为56.0%、51.3%、19.0%;第二侧乳腺癌行ER、PR、HER-2检测分别为307、302、209例,其阳性表达率分别为59.3%、47.7%、19.6%,两侧乳腺癌的ER、PR、HER-2表达差异无统计学意义($P > 0.05$)。第一侧乳腺癌术后行内分泌治疗者占27.4%,与第二侧乳腺癌的激素受体(HR)表达无关联(ER: $\chi^2 = 0.343, P = 0.558$;PR: $\chi^2 = 1.437, P = 0.231$)。

2.2 BPBC两癌ER的相关性

双侧乳腺癌均检测ER者共236例,其中双侧ER表达一致者167例(70.8%),两癌的ER表达呈正相关(OR=5.63,95%CI:3.20~9.91, $P < 0.001$)。两癌间隔时间 ≤ 12 个月的BPBC双侧均行ER检测者104例,ER表达一致者85例,ER表达一致率为81.7%,双侧ER表达具有高度相关性(OR=18.14,95%CI:6.56~50.14, $P < 0.001$)。两癌间隔时间13~60个月的BPBC双侧均行ER检测者75例,ER表达一致者45例(60.0%);间隔时间 > 60 个月双侧均行ER检测者57例,ER表达一致者37例(64.9%),双侧ER表达的相关性无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 双侧原发性乳腺癌ER表达的相关性分析 例

Table 1 Association of estrogen receptor status between bilateral primary breast cancers

两癌间隔 时间/月	ER(第一癌)	ER(第二癌)		合计	χ^2	P	OR(95%CI)
		阴性	阳性				
总体	阴性	66	37	103	35.84	< 0.001	5.63(3.20~9.91)
	阳性	32	101	133			
≤ 12	阴性	28	11	39	31.20	< 0.001	18.14(6.56~50.14)
	阳性	8	57	65			
13~60	阴性	27	15	42	2.63	0.105	2.16(0.85~5.48)
	阳性	15	18	33			
> 60	阴性	11	11	22	3.40	0.065	2.89(0.94~8.93)
	阳性	9	26	35			

2.3 BPBC两癌PR的相关性

双侧均检测PR者共228例,其中双侧PR表达一致者148例,一致率为64.9%,双侧PR表达具有相关性(OR=3.43,95%CI:1.99~5.91, $P < 0.001$)。两癌间

隔时间 ≤ 12 个月的BPBC双侧均检测PR者102例,PR表达一致者76例,其一致率为74.5%,两者呈正相关(OR=8.46,95%CI:3.43~20.85, $P < 0.001$)。两癌间隔时间13~60个月和 > 60 个月的BPBC双侧均检测

PR者分别为72、54例,双侧PR一致者分别为43例(59.7%)、29例(53.7%),双侧PR的相关性无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.4 BPBC两癌HER-2的相关性

双侧均检测HER-2者123例,两癌HER-2表达一致者98例(79.7%),双侧HER-2表达相关(OR=5.14, 95%CI: 1.81 ~ 14.56, $P=0.002$)。两癌间隔时间 ≤ 12 个月的BPBC双侧HER-2均检测者80例,HER-2表达一致者65例(81.3%),两者呈正相关(OR=5.56, 95%CI: 1.40 ~ 22.04, $P=0.015$)。两癌间隔时间13~60个月及 >60 个月的BPBC双侧均检测HER-2者分别为33、10例,双侧HER-2表达一致者分别为26例

(78.8%)、7例(70.0%),双侧HER-2相关性无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.5 预后分析

本研究具有完整随访资料者共332例,分别以两癌间隔时间6、12、24、60个月对其进行分组计算远期生存率(表4)。以6个月划分,两组5年、10年生存率差异无统计学意义($\chi^2=2.27$, $P=0.132$);间隔时间 ≤ 12 个月的BPBC 5年、10年生存率分别为77.7%、70.4%,间隔时间 >12 个月组5年、10年生存率分别为86.3%、78.0%,两组比较具有统计学差异($\chi^2=3.93$, $P=0.047$)。以24、60个月划分两组生存率差异亦有统计学意义($P<0.05$)。

表2 双侧原发性乳腺癌PR表达的相关性分析 例

Table 2 Association of progesterone receptor status between bilateral primary breast cancers

两癌间隔 时间/月	PR(第一癌)	PR(第二癌)		合计	χ^2	P	OR(95%CI)
		阴性	阳性				
总体	阴性	72	38	110	19.67	<0.001	3.43(1.99 ~ 5.91)
	阳性	42	76	118			
≤ 12	阴性	31	11	42	21.49	<0.001	8.46(3.43 ~ 20.85)
	阳性	15	45	60			
13 ~ 60	阴性	29	12	41	1.91	0.167	1.99(0.75 ~ 5.28)
	阳性	17	14	31			
>60	阴性	12	15	27	0.31	0.580	1.36(0.46 ~ 4.04)
	阳性	10	17	27			

表3 双侧原发性乳腺癌HER-2表达的相关性分析 例

Table 3 Association of HER-2 status between bilateral primary breast cancers

两癌间隔 时间/月	HER-2(第一癌)	HER-2(第二癌)		合计	χ^2	P	OR(95%CI)
		阴性	阳性				
总体	阴性	89	13	102	9.47	0.002	5.14(1.81 ~ 14.56)
	阳性	12	9	21			
≤ 12	阴性	60	9	69	5.95	0.015	5.56(1.40 ~ 22.04)
	阳性	6	5	11			
13 ~ 60	阴性	24	2	26	1.98	0.159	4.80(0.54 ~ 42.63)
	阳性	5	2	7			
>60	阴性	5	2	7	1.18	0.278	5.00(0.27 ~ 91.52)
	阳性	1	2	3			

表4 不同间隔时间双侧原发性乳腺癌的预后分析

Table 4 The prognosis of bilateral primary breast cancer patients with different time intervals

两癌间隔时间/月	例数	生存率/%		χ^2	P
		5年	10年		
6	≤ 6	132	78.5	2.27	0.132
	>6	200	85.1		
12	≤ 12	146	77.7	3.93	0.047
	>12	186	86.3		
24	≤ 24	175	78.3	4.14	0.042
	>24	157	87.1		
60	≤ 60	240	79.9	7.22	0.007
	>60	92	89.4		

3 讨论

双侧乳腺癌通常指双侧原发性乳腺癌,旨在强调“双原发”的概念。受基因、激素水平及环境等的影响,双侧乳腺可同时或先后发生乳腺癌。研究表明^[8],大多数双侧乳腺癌起源于共同的致癌因素,因而同时发生的双侧乳腺癌在表型上存在很大的相似性,而两癌间隔时间越长,肿瘤在进化过程中的变异性越大,双侧乳腺癌在表型上也会有更大的差异性。

目前大多数研究^[1-4]表明双侧原发性乳腺癌患者第一原发癌与第二原发癌的激素受体(HR)表达存在相关性。Coradini等^[2]的研究发现双侧乳腺癌的ER、PR表达水平呈正相关,ER在同时性双侧乳腺癌的相关性高于异时性双侧乳腺癌。Gong等^[3]报道PR在同时性双侧乳腺癌中的一致性高于异时性双侧乳腺癌。吕明丽等^[1]的研究表明同时性BPBC其ER、PR表达的一致性高于异时性BPBC。本研究通过对366例BPBC的分析显示双侧乳腺癌的ER、PR、HER-2表达无统计学差异($P>0.05$),三者在第一癌与第二癌中的表达具有相关性。

有研究报道BPBC两癌发生的间隔时间^[4]及内分泌治疗^[9]会影响第一原发癌与第二原发癌的一致性程度。Swain等^[9]发现对于首发癌后未接受内分泌治疗者,两癌的ER表达密切相关($OR=14.8, 95\%CI: 3.8 \sim 74.3, P<0.001$),而对于首发癌后接受内分泌治疗者,两癌的ER相关性无统计学意义($P>0.05$)。本研究中首发癌后行内分泌治疗者仅占27.4%,与对侧乳腺癌的HR表达无统计学差异($ER: \chi^2=0.343, P=0.558$; $PR: \chi^2=1.437, P=0.231$),这可能由于本研究病例中早期年代内分泌治疗尚未规范,行内分泌治疗者较少的原因。本研究对不同间隔时间段内两癌ER、PR、HER-2表达的研究显示,BPBC两侧ER、PR、HER-2表达呈正相关,但主要是两癌间隔时间 ≤ 12 个月者的相关性密切,间隔时间 >12 个月者双侧ER、PR、HER-2表达的相关性无统计学意义。但本研究病例尤其是行HER-2检测的病例数较少,有待更多资料进一步研究。

目前学术界关于同时性与异时性BPBC的划分存在很大争议,国外以两癌间隔时间0~24个月甚至5年划分^[10-11],国内多以6个月为标准^[11]。Fisher等^[12]认为,大多数双侧乳腺癌虽然临床上异时性发病,但实际在生物起源上是同时产生的。Huo等^[4]的研究显示即使BPBC两癌间隔达10年以上,双侧乳腺癌在生物学特征上亦存在相关性,同异时性BPBC的划分从生物学特征上虽然没有完全的分割界限,但两癌间隔12个月内的BPBC双侧乳腺癌的生物学特征高度相关,因此其建议以12个月为标准来划分同异时性

BPBC。本研究亦得出两癌间隔时间 ≤ 12 个月的BPBC两侧ER、PR、HER-2表达具有明显的相关性。从预后方面分析,本研究两癌间隔时间6个月内与6个月以上者的生存率差异无统计学意义($P>0.05$),而以12个月划分,12个月内发生第二癌的BPBC患者的生存率明显低于12个月以后发病的患者($P<0.05$)。因此本研究认为以12个月划分同异时性BPBC更为合适。目前多数研究认为同时性BPBC患者的预后更差^[10,13],而更好的划分同异时性BPBC有利于对预后较差的人群采取相应措施。

参考文献

- 1 吕明丽,张 晟,刘 红,等.双侧原发性乳腺癌ER、PR及HER-2表达特征及其与预后的关系[J].中华乳腺病杂志(电子版),2009,3(1):19-23.
- 2 Coradini D, Oriana S, Mariani L, et al. Is steroid receptor profile in contralateral breast cancer a marker of independence of the corresponding primary tumour[J]? Eur J Cancer, 1998, 34(6): 825-830.
- 3 Gong SJ, Rha SY, Jeung HC, et al. Bilateral breast cancer: differential diagnosis using histological and biological parameters[J]. Jpn J Clin Oncol, 2007, 37(7): 487-492.
- 4 Huo D, Melkonian S, Rathouz PJ, et al. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers[J]. Cancer, 2011, 117(5): 907-915.
- 5 Robbins GF, Berg JW. Bilateral primary breast cancer: a prospective clinicopathological study[J]. Cancer, 1964, 17: 1501-1527.
- 6 阙 秀,主编.乳腺癌临床病理学[M].北京:北京医科大学出版社,1993: 98-102.
- 7 《乳腺癌HER2检测指南》编写组.乳腺癌HER2检测指南[J].中华病理学杂志,2006,35(10):631-633.
- 8 Kollias J, Pinder SE, Denley HE, et al. Phenotypic similarities in bilateral breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 85(3): 255-261.
- 9 Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(7): 516-523.
- 10 Vuoto HD, Garcia AM, Candas GB, et al. Bilateral breast carcinoma: clinical characteristics and its impact on survival[J]. Breast J, 2010, 16(6): 625-632.
- 11 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):55-57.
- 12 Fisher ER, Fisher B, Sass R, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). XI. Bilateral breast cancer[J]. Cancer, 1984, 54(12): 3002-3011.
- 13 Kheirelseid EA, 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.

(2011-06-23收稿)

(2012-02-01修回)

(本文编辑:王展宏)