

# 乳腺癌术后远期复发转移患者临床特征分析

张韶彤<sup>1,2</sup> 王素贞<sup>2</sup> 于清溪<sup>2</sup> 袁双虎<sup>2</sup>

1. 济南大学·山东省医学科学院 医学与生命科学学院, 山东 济南 250022

2. 山东省医学科学院 山东大学附属山东省肿瘤医院放疗科, 山东 济南 250117

**【摘要】** 目的 乳腺癌复发转移主要集中在术后2~3年,术后5~6年是复发的另一个高峰。本研究探讨乳腺癌术后≥5年复发转移(远期复发)与<5年复发转移(短期复发)患者临床特征、治疗方式以及复发转移相关因素的差异,为筛选远期复发高危人群提供参考。方法 收集1987-08-01—2016-12-31在山东大学附属山东省肿瘤医院确诊为乳腺癌复发转移的252例女性患者的完整临床资料,按照复发时间是否≥5年分为远期复发组和短期复发组,分析复发转移间隔与临床病理特征的相关性。结果 252例乳腺癌患者<5年复发转移170例(67.46%);≥5年复发转移82例(32.53%),其中≥7年复发转移52例(20.63%),≥10年复发转移18例(7.14%)。乳腺癌患者远期复发转移与患病年龄、是否绝经、PR和HER-2表达、是否新辅助化疗、是否术后内分泌治疗、临床分期、淋巴结转移数目、病理类型及手术方式有关,均 $P<0.05$ 。结论 分析乳腺癌术后≥5年复发相关临床病理特征,对于给不同患者制定规律随访周期有参考价值。

**【关键词】** 乳腺癌;临床病理特征;复发;转移

中华肿瘤防治杂志,2019,26(6):406-409

## Analysis of clinicopathologic features of postoperative breast cancer recurring and metastasizing beyond 5 years

ZHANG Shao-tong<sup>1,2</sup>, WANG Su-zhen<sup>2</sup>, YU Qing-xi<sup>2</sup>, YUAN Shuang-hu<sup>2</sup>

1. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250022, P. R. China

2. Department of Radiation Oncology, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, P. R. China

**[ABSTRACT]** **OBJECTIVE** The recurrence and metastasis of breast cancer is mainly concentrated in 2-3 years after operation, and another peak of recurrence is 5-6 years after operation. Prognosis of breast cancer patients with long recurrence and metastasis is less concerned. This study was to investigate the differences between short-term (within 5 years) and long-term (above 5 years) recurrence and metastasis of postoperative breast cancer in terms of clinical features, treatments and related factors of recurrence and metastasis, providing reference for screening high-risk groups with long-term recurrence. **METHODS** Information of 252 recurrence and metastasis breast cancer patients diagnosed in Shandong Cancer Hospital from August 1st, 1987 to December 31st, 2016 were collected and divided into short-term and long-term recurrence groups to analyze the relationship of the time of metastasis and recurrence and clinicopathological features. **RESULTS** There were 170 patients recurring and metastasizing within 5 years (67.46%) and 82 patients above 5 years (32.53%). Among the patients recurring and metastasizing above 5 years, there were 52 of them occurred above 7 years (20.63%) and 18 occurred above 10 years (7.14%). The long-term recurrence and metastasis was related to several factors, including younger ages, premenopause status, positive expression of PR, negative expression of HER-2, untreated with neoadjuvant chemotherapy and postoperative endocrine therapy, clinical stage I-III, number of lymph node metastasis  $\leq 3$ , unusual pathological types and modified radical mastectomy ( $P<0.05$ ). **CONCLUSION** There are certain kind of

**【基金项目】** 国家自然科学基金(NSFC81872475; NSFC81372413); 国家重点研发计划(2016YFC0904700); 山东省重点研发计划(2017CXGC1209; 2017GSF18164); 山东省自然科学基金(JQ201423); 济南市临床医学科技创新计划(201704095)

**【第一作者简介】** 张韶彤,女,宁夏银川人,硕士,主要从事胸部肿瘤基础和临床研究工作。

E-mail: zhangshaotong2011@163.com

**【通讯作者简介】** 袁双虎,男,河北衡水人,博士,主任医师,博士生导师,主要从事胸部肿瘤放射治疗临床研究工作。

Tel: 86-531-67626931 E-mail: yuanshuanghu@sina.com

clinicopathological features for the recurrence and metastasis of postoperative breast cancer patients, and this will provide valuable information to make follow-up plans.

[KEYWORDS] breast cancer; clinicopathological features; recurrence; metastasis

*Chin J Cancer Prev Treat*, 2019, 26(6): 406–409

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2019)06-0406-04

乳腺癌位居中国女性癌症发病之首,随着乳腺癌早期诊断方法的改善和系统性辅助治疗的规范应用,乳腺癌的生存率得到有效提高且预后较好,我国乳腺癌患者 5 年相对生存率为 72.7%,但仍有 >50% 乳腺癌患者不可治愈,且在确诊为早期乳腺癌的患者中,20%~30% 也将发生远处转移,最终发展为晚期乳腺癌<sup>[1-3]</sup>。乳腺癌复发转移主要集中在术后 2~3 年,术后 5~6 年是复发的另一个高峰<sup>[4]</sup>。本研究探讨复发转移时间较长乳腺癌患者的临床特点以及影响因素,为筛选远期复发高危人群提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 病例选择及一般资料

选取山东大学附属山东省肿瘤医院 1987-08-01—2016-12-31 收治的乳腺癌术后发生复发转移患者 3 862 例。纳入标准:(1)经影像、病理确诊为单侧乳腺癌的女性患者;(2)乳腺癌术后经影像、病理确诊为复发转移;(3)患者临床资料完整可供分析。排除标准:(1)全身合并其他恶性肿瘤;(2)双侧原发或双侧转移性乳腺癌;(3)确诊时已发生远处转移的 IV 期乳腺癌患者。

根据纳入标准和排除标准共选择 252 例,均经山东大学附属山东省肿瘤医院病理科确诊。回顾性分析 252 例患者的临床资料,包括患病年龄、月经情况、病理类型、原发肿瘤大小、术前临床分期、区域淋巴结状态、免疫组化结果、手术方式、治疗方式、初次复发转移部位和无病生存期等。252 例患者均为女性,从确诊到初次复发转移的过程中,复发转移时间 <5 年(短期复发)患者 170 例,≥5 年(远期复发)患者 82 例。患病年龄 19~98 岁,中位患病年龄 46 岁,≤35 岁的青年乳腺癌患者 31 例。复发时间 2~298 个月,中位复发时间 36 个月。随访时间 7~326 个月,中位随访时间 55 个月。一级亲属患乳腺癌 6 例。

### 1.2 检测方法及判断标准

所有患者确诊、复发均有临床影像学、病理穿刺、活检组织等检查作为依据。临床分期按 AJCC 第 8 版乳腺癌 TNM 分期标准执行。乳腺癌病理诊断依据 2012 年 WHO 乳腺肿瘤组织学分类标准执行。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, HER-2)表达情况采用免疫组织化学检测,HER-2 状态不确定时应用原位荧光杂交法(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测。复发转移部位定义:以软组织复发转移为主,指患者出现皮肤、胸壁、淋巴结或乳腺复发转移,不伴有骨或内脏转移;以骨转移为主,指患者出现骨转移或不伴有软组织复发转移;以内脏转移为主,指患者出现内脏转移或不伴有骨或软组织的复发转移。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 新辅助化疗 术前行新辅助化疗 74 例,2~8 个周期。化疗方案包括:(1)以蒽环类为主的方案,FA(E)C 方案(C:环磷酰胺;A:多柔比星;E:表柔比星;F:氟尿嘧啶);(2)蒽环类与紫杉类联合方案,TA(E)C 方案(T:多西他赛);(3)蒽环类与紫杉类序贯方案,AC-T/P 方案(P:紫杉醇)。

1.3.2 手术治疗 手术方式包括乳腺癌改良根治术 174 例,保留乳房术 41 例,乳房单纯切除+前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)37 例。

1.3.3 辅助化疗 252 例患者均接受术后化疗 2~8 个周期。化疗方案包括:(1)以蒽环类为主的方案,CAF、FEC、A(E)C 方案(C:环磷酰胺;A:多柔比星;E:表柔比星;F:氟尿嘧啶);(2)蒽环类与紫杉类联合方案,TA(E)C 方案(T:多西他赛);(3)蒽环类与紫杉类序贯方案,AC-T/P 方案(P:紫杉醇);(4)不含蒽环类的联合化疗方案,TC、CMF 方案(M:甲氨蝶呤)。

1.3.4 术后放疗 对淋巴结转移数目 >4 枚的患者给予术后放疗,共 142 例患者,放疗区域为胸壁、区域淋巴结区及内乳区。

1.3.5 内分泌治疗 144 例患者接受术后内分泌治疗,根据绝经情况及雌、孕激素受体情况,给予他莫昔芬、托瑞米芬和芳香化酶抑制剂,时间 1~8 年。

1.3.6 靶向治疗 仅 35 例患者接受了术前或术后靶向治疗,数量过少容易产生偏倚,故未纳入统计。

### 1.4 随访

随访方式包括门诊复查、住院复查和电话随访。随访至 2018-12-31,随访时间 7~326 个月,中位随访时间 55 个月。随访终点为出现局部复发或远处转移。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 对数据进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布的数据采用 *t* 检验,不

符合正态分布的采用非参数秩和检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般转移情况

随访结果显示,在252例发生复发转移的患者中,发生远处转移188例,其中骨转移62例,肺转移38例,肝转移29例,脑转移11例,多处转移48例;局部复发64例,胸壁复发28例,淋巴结转移36例。表1示,远期复发转移患者中位患病年龄44.6岁,短期复发转移患者48.2岁, $P=0.003$ ;远期复发转移患者中,未绝经患者构成比为74.4%,高于绝经患者的58.8%, $P=0.018$ 。

表1 252例复发乳腺癌患者基本临床特征

项目	患病年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	初潮年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	初孕年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	绝经情况[n(%)]	
				是	否
复发时间(年)					
<5( $n=170$ )	48.2 $\pm$ 10.7	15.1 $\pm$ 2.0	24.0 $\pm$ 2.4	70(41.2)	100(58.8)
$\geq 5$ ( $n=82$ )	44.6 $\pm$ 11.0	15.0 $\pm$ 2.0	24.3 $\pm$ 2.1	21(25.6)	61(74.4)
$\chi^2$ 值/ $t$ 值	2.429	0.578	-1.222	5.810 <sup>a</sup>	
$P$ 值	0.003	0.527	0.185	0.018	

注:<sup>a</sup> $\chi^2$ 值

### 2.2 与临床病理特征的关系

表2示,乳腺癌远期复发转移与临床分期( $P=0.006$ )、病理类型( $P<0.001$ )、淋巴结转移数目( $P=0.005$ )、PR受体表达( $P=0.005$ )和HER-2受体表达( $P=0.001$ )有关联。

### 2.3 与治疗方式的关系

表3示,手术方式( $P=0.046$ )、新辅助化疗( $P=0.040$ )、内分泌治疗( $P=0.001$ )与远期复发转移有关联。

## 3 讨论

乳腺癌复发转移受多种临床因素的影响。本研究讨论临床病理因素与复发转移时间长短的关系。研究结果显示,临床分期、病理类型、淋巴结转移数目、激素受体表达情况、术后系统内分泌治疗、新辅助化疗和手术方式是影响乳腺癌复发转移时间间隔的临床病理因素。

本研究发现,新辅助化疗和手术方式与复发转移时间间隔有明显的相关性,未行新辅助化疗、行改良根治术和保留乳房术的患者更易发生远期复发转移。新辅助化疗如今尚无有说服力的证据表明其可以提高肿瘤的局部控制率,减少转移和提高患者的远期生存率<sup>[5]</sup>。曾愈程等<sup>[6]</sup>发现,新辅助化疗中,若患者能达到病理完全缓解(pathological complete response, pCR),即化疗后乳腺癌原发灶及转移的区域淋巴结均

未再发现恶性肿瘤的证据,则患者的总生存期、无病生存期都能显著获益,更少复发转移。本研究中未行新辅助化疗的患者在远期复发转移时间组中占比更高(79.3% vs 66.5%),可能是由于新辅助化疗常用于原发肿瘤体积较大的患者,这类患者分期更晚,肿瘤侵袭性更高,有明显的高危复发因素,对于未行新辅助化疗的患者,应给予密切的临床治疗后随访关注。乳腺癌的术后复发时间长短与手术方式的相关性还有争议<sup>[7-9]</sup>,但术后辅助治疗能降低局部的复发率,实现良好预后<sup>[10]</sup>。本研究显示,行改良根治术和保留乳房术患者相较于单纯切除+SLNB,发生远期复发转移患者的比例明显高于短期复发转移的患者(72.0% vs 67.7%, 20.7% vs 14.1%),表明手术方式也可能作为乳腺癌复发转移的一项临床指示信息,所以在远期的临床随访中,应给予这2种术式的患者更多的关注。

表2 252例复发乳腺癌患者临床病理特征[n(%)]

项目	复发时间(年)		$\chi^2$ 值/ $t$ 值	$P$ 值
	<5( $n=170$ )	$\geq 5$ ( $n=82$ )		
肿瘤直径(cm, $\bar{x} \pm s$ )	3.3 $\pm$ 2.0	3.0 $\pm$ 1.3	1.649 <sup>a</sup>	0.484
病理类型				
浸润性导管癌	149(87.6)	49(59.8)	29.759	<0.001
浸润性小叶癌	3(1.8)	13(15.8)		
其他类型	18(10.6)	20(24.4)		
临床分期 (期, 丢失7例)				
I	18(10.6)	10(13.3)	10.053	0.006
II	63(37.1)	42(56.0)		
III	89(52.3)	23(30.7)		
淋巴结转移数目 (枚, 丢失4例)				
无	47(27.8)	24(30.4)	12.721	0.005
1~3	38(22.5)	32(40.5)		
4~9	43(25.4)	15(19.0)		
>9	41(24.3)	8(10.1)		
乳头侵犯(丢失25例)				
是	16(10.1)	4(6.1)	1.120	0.290
否	142(89.9)	62(93.9)		
ER受体(丢失7例)				
阳性	104(61.2)	52(69.3)	1.497	0.250
阴性	66(38.8)	23(30.7)		
PR受体(丢失7例)				
阳性	86(50.6)	53(70.7)	8.547	0.005
阴性	84(49.4)	22(29.3)		
HER-2受体(丢失17例)				
阳性	54(34.0)	10(13.2)	11.231	0.001
阴性	105(66.0)	66(86.8)		
分子分型(丢失26例)				
非三阴性	131(82.4)	59(88.1)	1.131	0.362
三阴性	28(17.6)	8(11.9)		

注:<sup>a</sup> $t$ 值

ER表达情况、分子分型在乳腺癌复发转移人群中表现出与乳腺癌患者不同的复发转移特点。本研究

的三阴性乳腺癌复发患者中,短期复发转移患者占 77.8%(28/36),远期复发仅占 22.2%(8/36)。Dent 等<sup>[11]</sup>研究显示,三阴性乳腺癌复发风险在 3 年达到高峰,之后迅速下降,在 5 年时远处复发风险较低。另外,本研究显示,ER 阳性患者中远期复发转移患者占比(66.7%)高于短期复发转移患者(33.3%)。ER 阳性表达是内分泌治疗敏感性的预测指标,ER 水平越高,内分泌治疗效果越明显,相对于 PR 来说是更有效的临床治疗靶点<sup>[12-15]</sup>。ER 阳性患者临床治疗效果较好,较少发生短期复发转移。

表 3 252 例复发乳腺癌患者治疗方式[n(%)]

项目	复发时间(年)		$\chi^2$ 值	P 值
	<5(n=170)	≥5(n=82)		
手术方式				
改良根治术	115(67.7)	59(72.0)	6.127	0.046
保留乳房术	24(14.1)	17(20.7)		
单纯切除+SLNB	31(18.2)	6(7.3)		
新辅助化疗				
是	57(33.5)	17(20.7)	4.368	0.040
否	113(66.5)	65(79.3)		
术后放疗				
是	98(57.6)	44(53.7)	0.358	0.589
否	72(42.4)	38(46.3)		
术后化疗方案				
蒽环类	53(31.2)	37(45.1)	5.295	0.071
蒽环类+紫杉醇	88(51.8)	31(37.8)		
其他	29(17.0)	14(17.1)		
术后内分泌治疗				
是	85(50.0)	59(72.0)	10.884	0.001
否	85(50.0)	23(28.0)		
初次复发部位				
软组织转移	38(22.4)	26(31.7)	4.949	0.178
骨转移	46(27.0)	16(19.5)		
内脏转移	78(45.9)	33(40.3)		
多发转移	8(4.7)	7(8.5)		

根据 2018 版中国乳腺癌诊疗指南中对于患者随访的建议,≥5 年随访时间间隔改为每年 1 次,而此时也是乳腺癌患者复发转移的又一高峰期<sup>[4]</sup>。所以本研究所得出的远期复发相关临床病理特征对于个体化指导乳腺癌患者≥5 年随访有一定的参考价值。

## 参考文献

- [1] 李贺,郑荣寿,张思维,等. 2014 年中国女性乳腺癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(3):166-171.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] Chang J, Clark GM, Allred DC, et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor[J]. Cancer, 2003, 97(3):545-53.
- [4] Freedman GM, Anderson PR, Li T, et al. Locoregional recurrence of triple-negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation[J]. Cancer, 2009, 115(5):946-951.
- [5] 石远凯,孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2015:349-350.
- [6] 曾愈程,康颖,刘芳,等. 乳腺癌新辅助化疗疗效与预后关系研究进展[J]. 实用医学杂志,2018,34(10):1610-1612,1617.
- [7] Kim J, Kim JH, Kim OB, et al. Clinical significance of the lymph node ratio in N1 breast cancer[J]. Radiat Oncol J, 2017, 35(3):227-232.
- [8] 朱辉琴,陈卫军,朱建华,等. 改良根治术与保乳手术治疗早期乳腺癌患者的近远期疗效对照比较[J]. 中华普外科手术学杂志:电子版,2019,13(1):48-50.
- [9] 周立民,王贻东,王长青. 中晚期乳腺癌患者经新辅助化疗联合保乳手术治疗的临床效果观察[J]. 泰山医学院学报,2018,39(1):63-64.
- [10] McDonald ES, Clark AS, Tchou J, et al. Clinical diagnosis and management of breast cancer[J]. J Nucl Med, 2016, 57(Suppl 1):9-16.
- [11] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 1):4429-4434.
- [12] Cao L, Sun PL, Yao M, et al. Expression of YES-associated protein (YAP) and its clinical significance in breast cancer tissues[J]. Hum Pathol, 2017, 68:166-174.
- [13] 穆凌光,孟少华,范秀廷,等. 乳腺癌改良根治术患者术后复发转移的多因素分析[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(17):2706-2710.
- [14] Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, et al. Change in survival in metastatic breast cancer with treatment advances: Meta-analysis and systematic review[J]. JNCI Cancer Spectr, 2018, 2(4): pky062.
- [15] 刘琪,郭晓龙,左文述,等. 乳腺癌术后复发转移间隔与临床病理因素相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2014,21(7):522-527.

收稿日期:2019-01-11 修回日期:2019-02-28

(编辑:马骏)