文章编号:1000-5404(2007)11-1099-03

论著

影响乳腺癌改良根治术后复发转移的临床病理因素分析

唐 鹏,姜 军,杨新华,范林军,张 毅,张 帆,钟 玲 (第三军医大学西南医院乳腺疾病中心,重庆 400038)

提 要:目的 探讨影响乳腺癌术后局部复发与远处转移的临床病理因素。**方法** 对比分析我院1997年5月至2005年8月收治的女性乳腺癌初治病例中术后5年内复发转移患者与5年以上无复发生存患者的临床病理资料。**结果** 患者年龄、肿瘤组织病理类型、肿瘤大小、淋巴结转移情况、激素受体状态以及辅助化疗和内分泌治疗情况是影响乳腺癌术后复发转移的重要因素。**结论** 乳腺癌早期诊断和规范化治疗是降低乳腺癌术后复发转移,提高生存率的关键。

关键词:乳腺癌;复发;转移
中图法分类号:R73-37;R730.2;R737.9 **文献标识码**:A

Clinical and pathological influencing factors for breast cancer recurrence and metastasis after mastectomy

TANG Peng, JIANG Jun, YANG Xin-hua, FAN Lin-jun, ZHANG Yi, ZHANG Fan, ZHONG Ling (Breast Disease Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To discuss the clinical and pathological factors which influence breast cancer recurrence and metastasis after mastectomy. Methods The clinical and pathological data of the breast cancer patients, who underwent mastectomy in our hospital between May 1997 and August 2005, was collected. The differences between the patients whose diseases recurred and/or metastasized in 5 years after mastectomy and those who survived free of the disease more than 5 years were analyzed. Results Age, pathological type, tumor size, lymph node status, hormone receptor status adjuvant chemotherapy and endocrinotherapy were the important influencing factors. Conclusion Early diagnosis and standard therapy are key to degrade the rate of breast cancer recurrence and metastasis after mastectomy.

Key words: breast cancer; recurrence; metastasis

乳腺癌是当前女性发病率最高的恶性肿瘤。随着早期诊断、早期治疗以及乳腺癌辅助治疗的不断完善,乳腺癌术后无病生存率(disease free survival, DFS)和总体生存率(overall survival, OS)都有了显著提升,但术后复发和转移仍然是导致乳腺癌患者死亡的重要原因,而其发生原因目前尚不明确。本研究对比分析我院收治乳腺癌患者中随访5年内复发转移患者与5年以上无复发存活患者的临床和病理资料,以了解近年影响乳腺癌术后复发转移的临床病理因素变化。

1 资料与方法

1.1 临床资料

筛选我院1997年5月至2005年8月收治的女性乳腺癌初治病例,筛选条件为:①入院前未行包块切除活检术;②均行乳腺癌改良根治术(Auchincloss术式)且经病理证实为浸润性乳腺癌;③手术前行胸片、腹部超声检查,如有怀疑则加行胸部或腹部CT确认无肺、肝转移;Ⅲ期患者均行全身骨扫描确认无骨转移。查阅符合上述条件患者的原始病历资料及随访资料,得到拥有完整随访资料的5年内复发转移患者81例,其中绝经前患者43例,绝经后患者38例,年龄28~78(47.03±3.56)岁;6个月以内复发转移18例、6个月到1年19例、1~2年21例、2~3年14例、3~4年5例、4~5年4例;胸壁复发13例,腋窝复发3例、内乳淋巴结复发2例、锁骨上淋巴结转移3例、肝转移7例、肺转移6例、骨转移9例、脑转移1例、胸膜转移2例、纵膈淋巴结转移1例、多部位联合转移34例。胸壁和腋窝复发以包块手术或穿刺活检病理证实为准,内乳淋巴结复发和远处转移依据复查胸片、腹部超声、CT及骨扫描等结合病史明显提示为乳腺癌转移。同时在同期病例中抽取存活5年以上无复发生存患者81例,其中绝经前患者34例,绝经后患者47例,年龄31~69(49.32±2.97)岁。患者手术均由我院高年资医师主刀完成。5年内复发转移组与5年以上无复发生存组临床病理资料比较见表1。

作者简介:唐 鹏(1982-),男,重庆市人,硕士研究生,主要从事乳腺癌复发机制方面的研究。电话:(023)68773075
通讯作者:姜 军,电话:(023)68754160, E-mail: jcbd@medmail.com.cn
收稿日期:2007-03-13;修回日期:2007-03-23

表1 各因素对乳腺癌术后复发转移的影响

影响因素	总病例数	5年内复发转移组	5年无复发生存组	χ^2	P值
年 龄					
>40岁	124	56	68	4.951	0.026
≤40岁	38	25	13		
病理类型					
浸润性非特殊癌	139	74	65	4.104	0.043
浸润性特殊癌	23	7	16		
肿瘤大小(分期)					
T1	23	9	14		
T2	65	25	40	17.164	0.001
T3	26	11	15		
T4	48	36	12		
淋巴结状态					
N0	67	22	45		
N1	50	24	26	23.408	0.000
N2	32	23	9		
N3	13	12	1		
激素受体状态及内分泌治疗					
ER和/或PR(+)	103	42	61	9.623	0.002
ER和PR(-)	59	39	20		
辅助化疗					
未化疗	24	18	6		
化疗不全	47	25	22	8.664	0.013
化疗完成	91	38	53		

1.2 影响因素分析

对比分析两组患者初治手术时年龄、病理类型、肿瘤大小、淋巴结状态、激素受体状态、辅助化疗及内分泌治疗情况。

1.3 统计学方法

应用SPSS 13.0统计软件,计数资料行χ^2检验,计量资料行t检验。

2 结果

2.1 单因素分析

2.1.1 年龄分组对复发转移的影响 将两组患者年龄行独立样本t检验,结果两组之间无明显差异($P>0.05$),提示两组患者年龄具有可比性;将两组患者按照年龄分别分为40岁以上组与40岁以下组,结果40岁以上组术后复发转移概率显著低于40岁以下组($P<0.05$)。

2.1.2 病理类型对复发转移的影响 两组病例按照肿瘤的组织病理类型分别分为浸润性非特殊类型癌和浸润性特殊类型癌两组,统计发现前者术后复发转移危险明显高于后者($P<0.05$)。

2.1.3 肿瘤大小对复发转移的影响 按照AJCC TNM分期标准,按肿瘤大小(T1~T4)分别对两组患者进行分组并进行统计分析,结果表明肿瘤大小对乳腺癌术后复发转移具有重要影响,肿瘤局部分期越晚,术后发生复发转移的几率越大($P<0.01$)。

2.1.4 淋巴结状态对复发转移的影响 依据淋巴结状态(N0~N3)分别对两组患者进行分组,统计学分析结果两组淋巴结转移情况具有显著性差异($P<0.01$),淋巴结分期越晚的患者术后复发转移危险越大。

2.1.5 激素受体状态及内分泌治疗对复发转移的影响 所有患者均行激素受体状态检查,以阳性细胞数>30%记为激素受体阳性,其中ER和/或PR阳性者均长期给予他莫昔芬口服治疗,复发转移组服药直至出现复发转移,无复发生存组服药5年。统计结果显示激素受体阳性并接受内分泌治疗的患者术后复发转移几率较激素受体阴性患者明显降低($P<0.01$)。

2.1.6 辅助化疗对复发转移的影响 2组均有因经济等原因未进行术后化疗或未完成规范化疗者。记化疗0周期为未化疗组、1~3周期为化疗不全组、4周期及以上为化疗完成组,3组术后复发转移概率依次降低($P<0.05$)。

2.2 双因素分析

为了解各临床病理因素对乳腺癌术后复发转移的协同作用,分别以各因素作为分层因素,再在该因素不同暴露水平下采用χ^2检验,分析其他因素对乳腺癌术后复发转移的影响,得到有意义的结果如下,余两因素之间未见明显协同作用($P>0.05$)。

2.2.1 不同化疗处理下肿瘤大小对复发转移的影响 未行辅助化疗或化疗不全的患者,虽然其肿瘤T分期不同但术后复发转移状态并无显著差异($P>0.05$);而完成辅助化疗组的患者,肿瘤T分期越晚,术后复发转移危险越大($P<0.01$)。

2.2.2 不同化疗处理下激素受体状态及内分泌治疗对复发转移的影响 未行辅助化疗患者即使其激素受体状态不同,术后是否发生复发转移无明显差异($P>0.05$);而给予辅助化疗(包括化疗不全和化疗完成)的患者如果受体阳性并接受内分泌治疗,其术后复发转移的概率明显降低($P<0.05$)。

2.2.3 不同年龄组肿瘤大小对复发转移的影响 无论是40岁以上还是40岁以下年龄组,肿瘤T分期越晚,术后发生复发转移的危险越大($P<0.01$)。

2.2.4 不同年龄组激素受体状态及内分泌治疗对复发转移的影响 任何年龄组的患者,ER和/或PR阳性并接受内分泌治疗,其术后复发转移的概率明显降低($P<0.05$)。

3 讨论

乳腺癌术后局部复发的病例75%~93%最终可能发生远处转移,而发生远处转移的患者5年生存率极低[1]。乳腺癌术后复发转移主要集中在近期,本组病例3年内复发转移例数高达本组所有复发转移病例的88.89%(72/81),提示术后3年以内是乳腺癌复发转移高峰,应重点进行复查、加强预防。且根据本组资料结果,局部情况以及肝、肺、骨应是乳腺癌术后复查的重点。

乳腺癌术后复发转移是多种因素共同作用的结果。目前的研究表明,年轻或绝经前患者、浸润性非特殊类型癌、组织学分级恶性程度高、肿瘤分期较晚、激素受体阴性、未进行标准的辅助治疗等均是乳腺癌术后复发转移的高危因素[2-5]。但既往的研究多采用近期同期病例进行比较,随访时间多较短(<5年),可能出现因延迟复发转移造成的结果偏移。本组研究对比

分析术后 5 年内复发转移患者与 5 年以上无复发生存患者,所得结果类似于近期同期病例分析。

以上已知与复发转移相关的因素可分为两类:一类是不可干预因素,如发病年龄、肿瘤病理组织学类型、激素受体状态等,此类"高危因素"不能人为改变,如何降低由这些因素引起的患者术后复发转移风险尚在探索中;另一类是可干预因素,如临床病理分期、术后化疗、内分泌治疗等。本组资料分析结果显示,不论是 40 岁以上还是 40 岁以下的患者,其肿瘤分期较晚者术后复发转移几率高,提示任何年龄的患者"早发现、早诊断、早治疗"仍然是改善乳腺癌预后的重要因素。我们还注意到,复发转移组中,肿瘤分期较早的 T1 期乳腺癌病例占 11.11%(9/81);而 5 年内无复发生存组中,局部晚期的 T4 期乳腺癌病例占 14.81%(12/81)。进一步分析显示,术后发生复发转移的 9 例 T1 期病例中,7 例术后未行化疗或化疗不全;而无复发生存的 12 例 T4 期病例中,11 例在术后接受了正规的化疗,提示是否规范化治疗,特别是是否行规范化术后化疗是影响乳腺癌预后的重要因素之一。

乳腺癌术后化疗是改善预后重要的辅助治疗手段。Bonadonna 等[6]通过 30 年的随访得出结论认为,辅助化疗提高淋巴结阳性患者 5 年生存率 30% 以上。NSABP B-05 试验以大规模、随机对照实验证实术后化疗提高了乳腺癌患者术后无瘤生存率和总生存率[7]。我们的研究结果显示,对未给予化疗的患者,不论其肿瘤分期、激素受体状态及接受内分泌治疗情况,术后发生复发转移危险均增加;如果接受规范化的化疗,其肿瘤分期早、激素受体阳性并给予内分泌治疗,其复发转移的危险就显著降低。而对患者整体而言,肿瘤分期较早、激素受体阳性并给予内分泌治疗以及辅助化疗均能使患者获益,提示标准的辅助化疗可能较其他因素更能降低乳腺癌患者术后复发转移的危险。

NSABP B-14 试验证实他莫昔芬能显著提高不同年龄层次的 ER 阳性、腋淋巴结阴性患者术后无病生存率(DFS)和总体生存率(OS)[8]。而 NSABP B-16 试验证明对他莫昔芬敏感的患者,术后采用化疗和他莫昔芬序贯治疗明显优于单用他莫昔芬[9]。目前临床治疗中建议对于 ER 和/或 PR 阳性的患者,无论其年龄、月经情况、肿瘤大小及淋巴结状态,术后均应给予内分泌治疗。我们对本组资料分析后认为,ER 和/或 PR 阳性并接受内分泌治疗的患者从中获益与所处年龄段无关,结合前述接受规范化化疗、激素受体阳性并给予内分泌治疗患者术后复发转移的危险显著降低的结果,提示序贯使用化疗和内分泌治疗可作为任何年龄激素受体阳性的乳腺癌患者术后全身辅助治疗手段。

乳腺癌是一种全身性疾病,其术后复发转移问题尚未得到很好的解决。我们的研究表明其与患者年龄、肿瘤组织病理类型、肿瘤分期、激素受体状态以及辅助化疗、内分泌治疗情况显著相关。临床上早期诊断和规范化治疗仍然是影响乳腺癌预后的最重要因素,应引起足够的重视。寻找干预发病年龄、肿瘤病理组织学类型、激素受体状态等目前无法改变的预后因素的方法是当前面临的难题,也很有可能是今后解决此类乳腺癌患者术后复发转移问题的一个途径。进一步探索能够指导个体化治疗的因素和预测复发转移的标记物是目前需要进一步研究解决的重要临床问题。

参考文献:

[1] Vernon C C, Hand J W, Field S B, *et al*. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group [J]. Int J Radiat Oncol Boil Phys, 1996, 35(4): 731 - 744.

[2] Arriagada R, Le M G, Contesso G, *et al*. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer [J]. Ann Oncol, 2002, 13(9): 1404 - 1413.

[3] Fisher E R, Anderson S, Redmond C, *et al*. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06[J]. Semin Surg Oncol, 1992, 8(3): 161 - 166.

[4] Fisher E R, Sass R, Fisher B, *et al*. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity[J]. Cancer, 1986, 57(9): 1717 - 1724.

[5] Fisher B, Anderson S, Redmond C K, *et al*. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer[J]. N Engl J Med, 1995, 333(22): 1456 - 1461.

[6] Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, *et al*. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study[J]. BMJ, 2005, 330(7485): 217 - 220.

[7] Fisher B, Fisher E R, Redmond C. Ten-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trial evaluating the use of L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1986, 4(6): 929 - 941.

[8] Fisher B, Dignam J, Bryant J, *et al*. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors[J]. J Natl Cancer Inst, 1996, 88(21): 1529 - 1542.

[9] Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, *et al*. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16[J]. J Clin Oncol, 1990, 8(6): 1005 - 1018.

(编辑　陈聪连)