

·专题·

# 复发转移乳腺癌首发转移模式及预后影响因素

倪凤媛,李青山,刘兰芳,李冠英

(河北省承德市承德医学院附属医院肿瘤科,河北 承德 067000)

**摘要:**目的 探讨复发转移乳腺癌患者的首发转移模式和预后的影响因素。方法 研究 2013 年 1 月 1 日~2015 年 6 月 31 日我院收治的病理诊断的复发转移乳腺癌患者 75 例,对其首次复发转移模式和影响其预后确诊年龄、复发年龄、部位、淋巴结转移情况、HER-2 状况、激素受体情况和转移器官部位数目、治疗手段的相关因素进行回顾性分析。结果 最常见肿瘤转移部位为骨转移 25 例(33.33%),其次为肺转移 17 例(22.67%)。单因素分析显示,首次转移部位数目、淋巴结转移数目、HER-2 情况及治疗手段和预后相关( $P<0.05$ )。多因素分析显示,首次转移部位数目、淋巴结转移数目、HER-2 情况、治疗手段是复发转移乳腺癌患者预后的独立影响因素( $P<0.05$ )。结论 乳腺癌患者术后首次复发转移部位常常为骨转移,其次为肺转移、肝转移。HER-2 情况、首次复发转移器数目、淋巴结转移数目、治疗手段是影响复发转移乳腺癌患者的独立预后因素。

**关键词:**乳腺恶性肿瘤;预后;复发转移乳腺癌

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.12.001

文章编号:1006-1959(2018)12-0001-05

## The First Metastatic Model of Metastatic Breast Cancer and the Influencing Factors of its Prognosis

NI Feng-yuan, LI Qing-shan, LIU Lan-fang, LI Guan-ying

(Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

**Abstract:** Objective To investigate the influencing factors of the first metastatic pattern and prognosis of patients with recurrent metastatic breast cancer. Methods 75 patients with recurrent metastatic breast cancer diagnosed from January 1, 2013 to June, 31, 2015 were studied for their first recurrence and metastasis patterns, and their age, recurrence age, location, lymph node metastasis, and HER-2 status. The factors related to hormone receptors, number of metastatic organs, and treatment methods were analyzed retrospectively. Results The most common tumor metastasis site was bone metastasis in 25 cases (33.33%), followed by lung metastases in 17 cases (22.67%). Univariate analysis showed that the number of first metastatic sites, number of lymph node metastases, HER-2 status, treatment methods, and prognosis were related ( $P<0.05$ ). Multivariate analysis showed that the number of first metastatic sites, lymph node metastasis, HER-2 status, and treatment were independent predictors of prognosis in patients with recurrent metastatic breast cancer ( $P<0.05$ ). Conclusion The first recurrence and metastasis site of breast cancer patients is usually bone metastasis, followed by lung metastasis and liver metastasis. The HER-2 condition, number of first recurrence metastases, number of lymph node metastases, and treatment methods are independent prognostic factors in patients with recurrent metastatic breast cancer.

**Key words:** Malignant tumor of mammary gland; Prognosis; Recurrence and metastasis of breast cancer

乳腺癌是我国女性最常见的恶性肿瘤,每年新发乳腺癌患者约 25 万<sup>[1]</sup>。大部分患者在初次诊断时为早期乳腺癌,经过积极的治疗后仍有 30%~40% 的机率出现远处转移,约 4%~6% 的患者在诊断时有远处转移<sup>[2]</sup>。目前,对复发转移性乳腺癌患者初次复发转移的模式及预后及生存率的研究较少。本研究为回顾性研究,选取承德医学院附属医院肿瘤科自 2013 年 1 月~2015 年 6 月首次复发转移部位明确及临床病理资料详细的乳腺癌患者 95 例,并对这些复发转移乳腺癌患者的首次复发转移部位的模

式、临床病理资料与预后情况进行了分析,为改善并提高复发转移乳腺癌患者的有效治疗提供可靠的医学证据。

### 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 本研究选取了河北省承德市承德医学院附属医院肿瘤科自 2013 年 1 月 1 日~2015 年 6 月 31 日收治的病理诊断明确的首发的复发转移乳腺癌患者共 95 例。纳入标准:①原始资料中其确诊年龄、复发年龄、肿瘤大小及位置、淋巴结转移情况、激素受体情况、HER-2 情况明确首发复发转移性乳腺癌;②如果同一患者多次住院,仅纳入 1 次;③全部死亡患者的死因均为乳腺癌。排除标准:①排除两处及以上原发肿瘤的患者;②临床资料或病理信息记载不完整。剔除不符合纳入标准的数据、病理

作者简介:倪凤媛(1991.5-),女,河北邢台人,硕士研究生,研究方向:肿瘤综合治疗

通讯作者:李青山(1965.10-),男,河北承德人,硕士,主任医师,科主任,研究方向:肿瘤综合治疗

资料不详的病例及失访患者,最后共有 75 例患者纳入资料分析。

**1.2 随访** ①随访起点:以患者的首次复发或转移时间为起点,对纳入标准的患者依次进行随访,每位患者至少随访 1 次。②随访方式:住院治疗、电话随访或门诊随访。③随访终点即为随访截止时间(2017 年 6 月 31 日)或是死亡、失访日期。④随访内容:复发转移患者预后情况,即复发转移后生存期。复发转移生存期是指从出现任一部位或器官的复发或转移至因乳腺癌死亡或末次随访的时间。⑤复发标准:患者的临床检查或组织学提示患者第一次出现的同侧乳腺、胸壁或区域淋巴结复发。⑥转移标准:患者第一次出现并且经过相关影像学检查等诊断的肿瘤远处转移。

**1.3 观察指标** 分析患者临床病理资料(包括淋巴结转移数目、HER-2 状态、首发部位、首次复发转移个数、激素受体、确诊年龄、复发年龄、治疗手段)和复发生存时间的相互关系,并将各有关因素的资料进行量化赋值。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 19.0 软件包对相关数据进行统计学分析。从第一次出现复发转移时间开始计算患者的生存时间,生存曲线则通过生存分析中

的 Kaplan-Meier 法生成同时应用 Log-rank 检验法进行比较,对有统计学意义的对象进行多因素分析。多因素分析采用 Cox 比例风险模型分析。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 随访情况** 访问截止时间 2017 年 6 月 31 日,共访的患者 95 例,其中 10 例患者因病理资料不详,剔除随访;2 例男性患者,因数据量少,不具有代表性,不纳入分析;1 例第二原发肿瘤(肺癌),予以剔除;失访 7 例,失访率 7.37%;全部死亡患者死因皆为乳腺癌复发。

**2.2 一般资料** 全部的随访患者为女性患者,首次确诊患者年龄在 27~80 岁,其确诊中位年龄为 48 岁,发病的高峰年龄集中在 41~55 岁,共 39 例(52.00%)。首次复发转移患者年龄介于 30~86 岁,其中位年龄 53 岁,首发转移的高峰年龄在 46~60 岁之间,共 38 例(50.67%),见表 1。

**2.3 复发生存时间分布** 对纳入研究患者的复发生存时间进行分析:复发转移生存时间最短为 1 个月,最长为 49 个月,中位生存时间为 23 个月,见图 1。

**2.4 首次复发转移部位模式分析** 75 例首发转移的乳腺癌患者中,首次出现局部复发或单发器官转移

表 1 首次复发转移乳腺癌患者的临床资料

临床病理特征		n	百分比(%)	中位生存时间(月)	95%CI
确诊年龄	<35 岁	11	14.67	26	11.97~40.02
	>35 岁	64	85.33	26	17.56~34.43
复发年龄	<50 岁	32	42.67	24	18.59~29.40
	>50 岁	43	57.33	28	18.02~37.97
肿瘤大小	≤2cm	29	38.67	27	21.29~32.70
	>2cm	46	61.33	24	10.60~37.39
淋巴结转移	0~3	35	46.67	34	26.06~41.94
	>3 个	40	53.33	22	12.44~31.55
激素受体	阳性	59	78.67	31	23.38~38.62
	阴性	16	21.33	22	9.36~34.63
HER-2	阳性	29	38.67	14	1.06~26.93
	阴性	46	61.33	33	24.34~41.65
复发转移器官数	1	37	49.33	33	18.57~47.42
	>1	38	50.67	22	12.33~31.66
位置	左侧	46	61.33	27	19.33~34.66
	右侧	29	38.67	23	13.54~32.45
治疗手段	未接收内分泌治疗	30	40.00	16	9.69~22.30
	接受内分泌治疗	45	60.00	33	25.50~40.49

注:由于所收入的样本含量较少,为了防止分层过细对结果可靠性的影响,对 75 例患者的淋巴结转移数目、肿瘤大小减少分层。采用 2017 年最新的中国临床肿瘤学会(CSCO)的乳腺癌诊疗指南标准对纳入标准的 75 例患者进行分组。如果患者 HER-2(2+),依据患者 Fish 检验结果或复发后复发转移部位活检的免疫组化结果进行区分。因地区及经济因素,接受靶向治疗患者 2 例,样本含量较少,不将靶向治疗纳入分析;因所有患者均进行全身化疗,故将治疗手段分为接受内分泌治疗组和未接受内分泌治疗组

患者人数为 33 例(44.00%),多发转移患者人数为 42 例(56.00%)。在首次局部复发或单发转移的患者中,局部复发或单发转移部位主要以骨转移最为常见,12 例(16.00%),其次为局部淋巴结复发、肺转移和肝转移,分别为 5 例(6.67%)、4 例(5.33%)、4 例(5.33%)。在首次多发转移或局部复发伴转移的患者中,同样以骨转移最为常见,25 例(33.33%),其次为以包含胸壁转移,15 例(20.00%)。

2.5 对复发转移性乳腺癌患者复发后生存期影响因素进行的生存分析 以研究对象的第一次出现任何部位的复发或转移为研究时间点,对全部 75 例患者

的预后进行统计分析。

2.5.1 影响复发转移性乳腺癌患者复发后生存期的 Cox 单因素 本研究选取可能 8 个可能影响乳腺癌患者的复发生存时间的相关因素,这 8 个因素包括确诊时年龄、复发转移时年龄、原发肿瘤大小、原发肿瘤的位置、淋巴结转移数目、激素情况以及 HER-2 情况、复发转移累及的器官数、治疗手段并对其进行 Log-Rank 单因素分析。分析结果显示:淋巴结转移数目,HER-2 状态以、首次复发转移器官数目以及治疗手段是影响转移生存时间的显著因素,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而确诊年龄、复发转移时

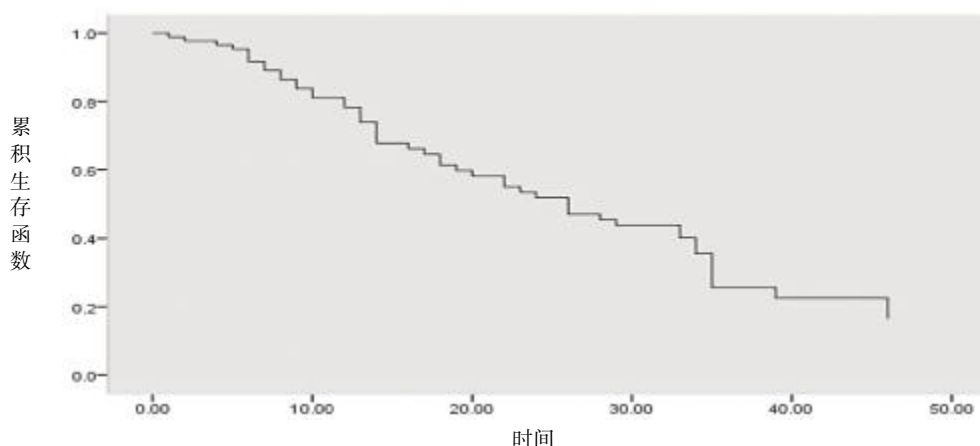


图 1 首次复发转移乳腺癌患者的复发生存时间曲线

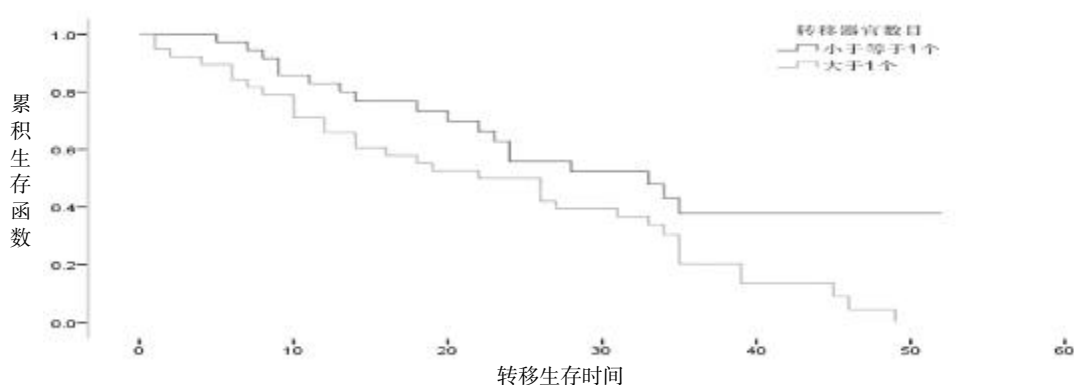


图 2 不同器官转移情况的转移生存时间曲线

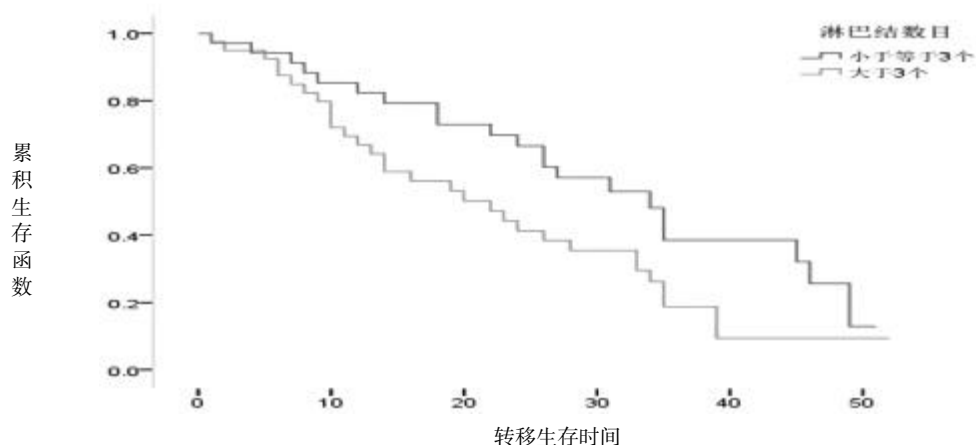


图 3 不同淋巴结转移的转移生存时间曲线

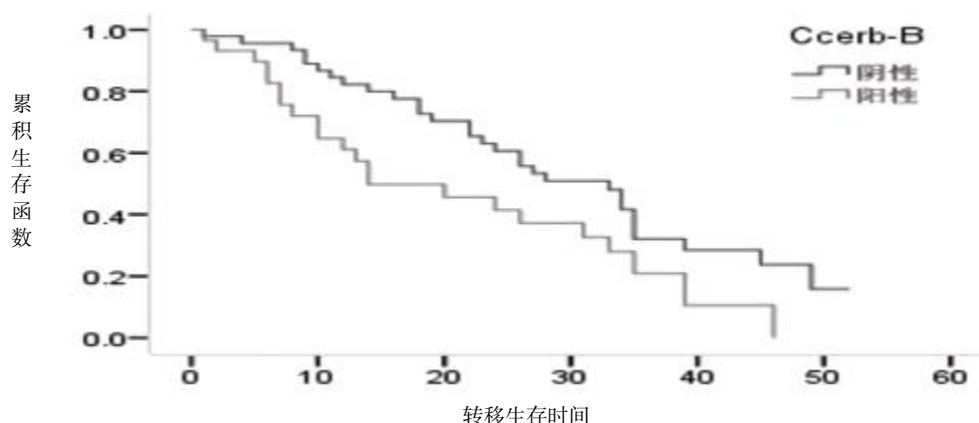


图 4 不同 HER-2 情况的转移生存时间曲线

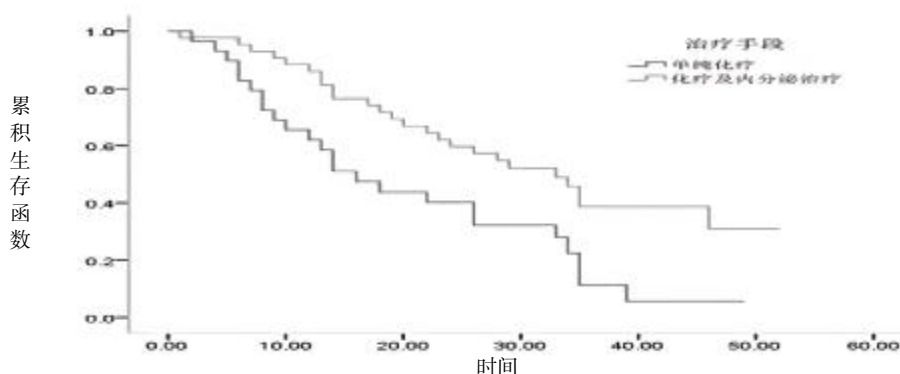


图 5 不同治疗手段的转移生存时间曲线

年龄、原发肿瘤大小、原发肿块位置、激素受体情况对复发转移患者的复发后生存期无影响,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2~图 5。

表 2 转移生存时间的单因素分析

项目	$\chi^2$	$P$
确诊年龄	0.437	0.491
复发年龄	0.402	0.526
位置	0.010	0.539
大小	1.236	0.539
HER-2	4.762	0.018
转移器官数目	5.40	0.020
淋巴结数目	4.753	0.036
治疗手段	7.58	0.006

2.5.2 影响复发转移性乳腺癌复发后生存期的 Cox 多因素分析 采用单因素分析中对乳腺癌复发转移的预后影响的淋巴结转移数目,首次复发转移器官数目,HER-2 状态进行 COX 多因素分析。结果表明,上述三个因素是影响乳腺癌患者的复发转移生存期的独立危险因素,见表 3。

表 3 转移生存时间的多因素分析

项目	$P$	RR	95%CI
淋巴结数目	0.047	1.685	1.089~2.270
HER-2	0.038	1.286	1.671~1.768
转移器官数目	0.028	1.702	1.088~2.677
治疗手段	0.015	1.744	1.117~2.819

### 3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,居女性恶性肿瘤发病率首位,且发病率逐年上升,近年来,随着人们生活水平的提高,对乳腺恶性肿瘤的认识的增高以及多种治疗手段的综合应用,早期乳腺癌的 5 年生存率较前明显升高,死亡率随之下降。但肿瘤的局部复发和转移仍然是乳腺癌患者的重要死亡原因,对乳腺癌患者的首次复发转移模式的分析和对影响转移乳腺癌患者的预后的因素的研究显得尤为重要。本研究结果显示,淋巴结转移个数,HER-2 状态以及首次复发转移器官数是影响乳腺癌转移生存时间的 3 个显著因素。

对乳腺癌患者的首次复发转移模式研究中, Ferrero 等<sup>[9]</sup>研究提示乳腺癌最常见的肿瘤转移部位为骨转移,约 40% 患者出现骨转移。本研究同样显示最常见的肿瘤转移部位为骨转移 25 例,约占比例 33.33%,其次为肺转移 17 例,约占比例 22.67%。与文献<sup>[9]</sup>结果相一致。

乳腺癌患者的淋巴结转移一直是评价其预后的重要因素。患者的生存时间、肿瘤复发风险、首次复发转移的时间以及治疗疗效都与淋巴结的转移数目密切相关,淋巴结转移情况被认为是影响复发转移

性乳腺癌患者生存时间的独立因素<sup>[4,5]</sup>。本研究结果显示,淋巴结转移数目是影响乳腺癌患者转移生存时间的重要因素之一,与文献报道相一致。HER-2 阳性常意味着乳腺癌的恶性程度较高,复发风险高,治疗效果不佳,对放疗和全身化疗相对不敏感<sup>[6]</sup>。靶向治疗是影响 HER-2 阳性的复发转移乳腺癌患者生存时间的独立预后因素<sup>[7]</sup>。在本研究中显示 HER-2 阳性是影响复发转移乳腺癌的独立危险因素之一,与研究结果相一致。因此,对于 HER-2 阳性的患者在排除经济因的情况下外,尽量应用分子靶向治疗。另有研究显示,复发转移生存时间与首次复发转移器官数目具有相关性<sup>[8]</sup>。在本研究显示,多个器官转移数目的患者和单个转移器官数目患者相比,其生存时间更短,与文献报道一致,因此,首次复发转移器官数目较少的患者可获得较长的生存期。复发转移乳腺癌患者,病灶转移未危及生命情况下可以应用内分泌治疗<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,晚期乳腺癌患者接受内分泌治疗可以延长患者生存时间,是影响复发转移生存时间的独立危险因素。

另外,乳腺癌的复发转移部位<sup>[10]</sup>、淋巴结转移数目占清扫总数的百分比<sup>[11-13]</sup>、靶向治疗患者预后具有相关性。单纯骨转移患者比其他单部位转移患者的预后要好<sup>[14]</sup>,淋巴结转移数目占清扫总数的百分比能显著影响转移乳腺癌患者的预后,甚至可能优于淋巴结转移数目<sup>[15]</sup>,接受靶向治疗患者预后优于未接收靶向治疗患者<sup>[16]</sup>,此次研究随访病例数目较少,部分患者淋巴结清扫数目数据不详,且极少数患者接受靶向治疗,未行相关分析,可纳入后续进一步的研究。

综上所述,乳腺癌患者主要首发转移部位为骨转移,其次为肺转移和肝转移。而 HER-2 阴性、单个器官转移、小于 4 个淋巴结转移是延长复发转移性乳腺癌患者生存时间的独立预后因素。

#### 参考文献:

- [1]陈万青,郑荣寿,曾红梅,等.2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2015,24(1):1-10.
- [2]Cardoso F,Fallowfield L,Costa A,et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up [J].Ann Oncol.2011,22(6):25-30.
- [3]Lagillier R,Ferrero J M,Doyen J,et al.Prognostic factors in 1,

038 women with metastatic breast cancer[J].Ann Oncol,2008,19(12):2012-2019.

[4]Voordeckers M,Vinh -Hung V, Van de Steene J,et al.The lymph node ratio as prognostic factor in node -positive breast cancer [J].Radiother Oncol,2004,70(3):225-230.

[5]Vinh -Hung V,Verkooijen HM,Fioretti G,et al.Lymph node ratio a an alternative to pN staging in node -positive breast cancer [J].J Clin Oncol,2009,27(7):1062-1068.

[6]Lohrisch C,Piccart M.HER2 neu as a predictive factor in breast c-ancer[J].Clin Breast Cancer.2001,2(2):129-135.

[7]Tao Qin,Zhong Yu Yuan,Rou Jun Peng,et al.Clinicopathologic characteristics and prognostic factors for HER2 -positivepatientswith metastatic breast cancer in southern China [J].Arch Med Sci,2015,11(3):544-550.

[8]于倩,佟仲生,汪旭,等.转移性乳腺癌临床病理特征及预后分析[J].肿瘤,2012,32(8):609-614.

[9]Garlini P,Michelotti A,Ferrett Q,et al.Clinical evaluation of the use of exemestane as for further hormonal therapy after nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal metastatic breast cancer patients[J].Cancer Invest,2007,25(2):102-105.

[10]Robain M,Pierga JY,Jouve M,et al.Predictive factors of response to first -line chemotherapy in 1426 women with metastatic breast cancer[J].Eur J Cancer,2000,36(18):2301-2312.

[11]Goldhirsch A,Glick JH,Gelber RD,et al.Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005[J].Ann Oncol,2005(16):1569-1583.

[12]吴丽华,钟慕仪,张蓉.长期生存复发转移性乳腺癌患者的临床病理特征和预后因素研究[J].中国医药指南,2014,12(5):87-88.

[13]Kuru B.Prognostic significance of total number of nodes removed,negative nodes removed,and ratio of positive nodes to removed nodes in node positive breast carcinoma [J].Eur J Surg Oncol,2006,32(10):1082-1088.

[14]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):545-553.

[15]Vinh -Hung V,Cserni G,Burzykowski T,et al.Effect of the number of uninvolved nodes on survival in early breast cancer [J].Oncol Rep,2003,10(2):363-368.

[16]Mauri D,Polyzos NP,Salanti Q,et al.Multiple -treatments meta -analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer [J].J Natl Canaer.Inst,2008,100 (24):1780-1791.

收稿日期:2017-12-19;修回日期 2018-1-11

编辑/李桦