

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.04.013

乳腺癌术后高危人群 3 年复发转移影响因素分析

富琦¹, 史琳¹, 许炜茹¹, 杨国旺¹, 江泽飞², 张少华², 万冬桂³, 武彪⁴,
傅莹⁴, 郭勇⁵, 杨维泓⁵, 卓睿⁶, 王笑民[✉]

(1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010; 2. 中国人民解放军第三〇七医院; 3. 中日友好医院; 4. 南昌大学第一附属医院; 5. 浙江省中医院; 6. 桂林市中医院)

摘要 目的 探讨乳腺癌术后高危人群肿瘤复发、转移的影响因素。方法 采用多中心前瞻性研究, 对 210 例乳腺癌术后高危人群从发病年龄、月经情况、病理类型、临床分期、乳腺癌组织激素受体及治疗手段(化疗方案、化疗周期、内分泌药物选择、是否接受中医治疗)等因素对 3 年复发转移率进行单一因素影响分析。结果 乳腺癌术后 3 年复发转移率与年龄、月经情况、雌激素受体与孕激素受体情况、病理分型无明显相关($P>0.05$)。临床分期分析显示, 与 IIa 及 IIb 期比较, IIIc 期复发转移率明显增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 且肿瘤越大、淋巴结转移越多, 3 年复发转移率越高($P<0.05$)。治疗因素中, 与非中医治疗比较, 应用中医辨证论治方案治疗患者 3 年复发转移率明显下降($P<0.01$)。分层分析显示, 临床分期 IIIc 期、淋巴结转移 >9 个及人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性的患者, 中医治疗患者 3 年复发转移率明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。而辅助化疗方案、化疗周期、不同内分泌药物选择等因素与 3 年复发转移率无明显相关($P>0.05$)。结论 肿瘤分期、淋巴结转移情况、肿瘤大小、是否接受中医辨证治疗是影响肿瘤复发、转移的主要因素。

关键词 乳腺癌; 高危人群; 肿瘤复发; 肿瘤转移

乳腺癌的治疗近年来取得了长足进步, 但术后高危人群无瘤生存率及 5 年生存率依然较低^[1]。研究乳腺癌术后高危人群复发转移的影响因素及采用有效的干预手段, 有助于有效降低乳腺癌术后患者的复发与转移。本研究采用多中心前瞻方法, 从人口学资料、临床病理特征、治疗手段等方面分析影响其预后的相关因素, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中国抗癌协会 1999 年颁布的《新编常见恶性肿瘤诊治规范(合订本)》^[2]; TNM 分期标准参考美国《ajcc 肿瘤分期手册》^[3]; 中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]。

高危患者的诊断依据 2005 年圣加伦乳腺癌会议共识^[5], 腋窝淋巴结转移 ≥ 4 个, 或腋窝淋巴结

转移 1~3 个同时肿瘤组织中表皮生长因子受体 2 (HER2) 表达阳性者。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准; 年龄 >18 岁的女性患者; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并有心、肝、肾和造血系统等严重疾病者; 妊娠或哺乳期妇女; 有精神病史或无法合作者; 证实有肿瘤复发或合并其他器官转移者。

1.4 一般资料

收集首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科、中日友好医院肿瘤科、中国人民解放军解放军第三〇七医院乳腺肿瘤科、浙江省中医院肿瘤科、南昌大学第一附属医院普外五科、桂林市中医院乳腺科 6 家医院于 2009 年 1 月至 2011 年 1 月收治的乳腺癌术后经病理检查确认的高危患者 220 例, 观察截止日期为 2014 年 1 月, 由于失访脱落 10 例, 完成观察 210 例, 其中 51 例 (24.3%) 发生复发转移。

基金项目: 北京市科技计划(Z09050700620907, D131100002213001)

* 通讯作者: ntxm100@sina.com, (010) 52176058

2 研究方法

2.1 治疗方法

所有患者依据 NCCN 乳腺癌临床实践指南^[4]完成术后规范化辅助治疗,依据患者的治疗意愿,部分患者加用中医辨证治疗。中医治疗患者遵照中医辨证论治方案应用中药至少 2 年,每 4 周依据病情变化和辨证结果对方药进行调整,每年至少累计服药 4 个月,中医治疗每年累计小于 4 个月者为未行中医治疗。中医辨证为气虚证者应用四君子汤加减,血虚证者应用生血汤加减、阳虚证者应用肾气丸加减、阴虚证者应用六味地黄丸加减、气郁证者应用加味逍遥散加减、痰湿证者应用温胆汤加减、血瘀证者应用桃红四物汤加减,同时依据首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科诊疗规范及临床经验总结,组方中酌情加入预防肿瘤复发的抗肿瘤备选药物,包括土贝母、龙葵、白英、草河车、猫爪草、半枝莲、蛇莓、土鳖虫、山慈菇。

2.2 观察指标及方法

在入组开始前 1 周内按照病例报告表的要求完成病历采集,详细记录患者年龄、月经状况、病理类型、临床分期、治疗及随访过程中所采用的各种治疗的名称、剂量、时间、不良反应等,免疫组化法检测雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、HER2 水平。术后 2 年内每 3 个月随访 1 次,2 年后每半年随访 1 次。随访复查内容包括:肿瘤标志物、胸部 CT、B 超、X 线、骨扫描等;并记录患者是否有复发或转移。患者 3 年内的复发转移判定标准为有明确病理证实的复发转移病灶或有影像学证据,并且经过两位专科医师判定且结论一致。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件统计分析。计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 临床病理特征对 3 年复发转移的影响

3.1.1 发病年龄及月经状况对复发转移的影响

210 例患者年龄 31 ~ 75 岁,平均年龄 (52.40 ± 8.95) 岁;根据发病年龄分为 3 组, < 35 岁者 8 例, 35 ~ 60 岁者 163 例, > 60 岁者 39 例。结果显示,各组 3 年复发转移率分别为: 33.3%、25.3%、18.9%, 各组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。根据月经状况分为绝经前和绝经后两组,绝经前 87 例,绝经后 123 例,3 年复发转移率分别为 25.2%、23.0%, 差异无统计学意义

($P > 0.05$)。

3.1.2 病理类型对复发转移的影响 210 例患者浸润性导管癌患者 199 例,髓样癌 6 例,浸润特殊型 5 例,3 年复发转移率分别为 24.6%、20.0%、25.0%, 不同病理类型之间 3 年复发转移率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.1.3 临床分期对复发转移的影响 依据《ajcc 肿瘤分期手册》^[5],在 210 例患者中,除 13 例患者分期记述不详,纳入统计患者共 197 例。表 1 示,与 II a 期及 II b 期比较,III c 期复发转移率明显增高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。除 20 例患者肿物大小信息缺失外,对 190 例患者肿物大小进行分析,与肿物 ≤ 2 cm 组比较,2⁺ ~ 5 cm 组及 > 5 cm 组患者 3 年复发转移率明显增高 ($P < 0.05$)。除 1 例患者淋巴结转移数信息缺失外,将纳入统计的 209 例患者根据淋巴结转移数分为 ≤ 3 个组、4 ~ 9 个组、> 9 个组进行分析,与 ≤ 3 个组比较,4 ~ 9 个、> 9 个组 3 年复发转移率明显升高 ($P < 0.01$)。

表 1 临床分期、肿物大小、腋淋巴结转移数目对乳腺癌术后高危人群复发转移率的影响 (%)

相关因素	例数	3 年复发转移率
临床分期	II a	21
	II b	35
	III a	67
	III c	74
肿物大小 (cm)	≤ 2	62
	2 ⁺ ~ 5	108
	> 5	20
腋淋巴结转移数目 (个)	≤ 3	61
	4 ~ 9	75
	> 9	73

3.1.4 乳腺癌组织 ER、PR、HER2 表达状况对复发转移的影响 93 例 HER2 阳性表达者 3 年复发转移率为 15.2%, 117 例阴性表达者 3 年复发转移率为 31.3%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 29 例三阴性乳腺癌 (即雌激素受体、孕激素受体和 HER2 均阴性的乳腺癌) 与 181 例非三阴性乳腺癌比较,3 年复发转移率分别是 19.9%、51.7%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。而 ER 阳性与阴性组比较、PR 阳性与阴性组比较,3 年复发转移率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 治疗手段对复发转移的影响

3.2.1 辅助化疗对复发转移的影响 所有患者均行改良根治手术。根据 NCCN 乳腺癌临床实践指

南^[4]原则,所有患者均需接受化疗。不同化疗方案患者 3 年复发率分别分为 AC-T 方案 23.9%、TAC 方案 39.3%、AC 方案 39.3%、AT 方案 23.1%、CAF 方案 12.5%,各方案之间 3 年复发转移率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。根据不同病情分期进行分层分析,结果显示,不同分期患者使用以上各方案化疗的 3 年复发转移率分别为:Ⅱa 期各方案均为 0;Ⅱb 期 AC-T、AC、CAF 方案均为 0, TAC 方案为 50.0%, AT 方案为 33.3%;Ⅲa 期 AC-T 方案为 28.6%, TAC 方案为 11.1%, AC 方案为 33.3%, AT 方案为 31.6%, 无患者使用 CAT 方案;Ⅲc 期 AC-T 方案为 41.2%, TAC 方案为 61.5%, AC 方案为 20.0%, AT 方案为 18.2%, CAF 方案为 0, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。根据所接受化疗周期,患者可分为 6 周期、4~5 周期、<4 周期 3 组,其 3 年复发转移率分别是 27.8%、27.6%、18.2%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2.2 不同内分泌药物治疗对复发转移的影响

137 例应用内分泌治疗患者中,63 例应用芳香化酶抑制剂,74 例应用雌激素竞争性抑制剂,其 3 年复发转移率分别是 15.9%、24.3% ($P > 0.05$)。根据不同分期进行分层分析,结果显示,应用芳香化酶抑制剂及应用雌激素竞争性抑制剂,Ⅱa 期、Ⅱb 期、Ⅲa 期、Ⅲc 期患者 3 年复发转移率分别为 0、14.3%, 0、20.0%, 22.0%、24.0%, 13.6%、30.8%, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2.3 HER2 表达阳性患者是否应用赫塞丁治疗对复发转移的影响 HER2 表达阳性患者 92 例,接受赫塞丁治疗者 54 例,未接受者 38 例,3 年复发转移率分别是 15.1%、23.7% ($P > 0.05$)。

3.2.4 中医辨证治疗对复发转移的影响 中医治疗组 96 例 3 年复发转移率为 14.6%, 与非中医治疗组 114 例的 32.5% 比较,中医治疗组 3 年复发转移率明显下降 ($P < 0.01$)。根据中医治疗时间长短分为累计 <1 年 19 例、1~2 年 11 例、>2 年 57 例 3 组,各组 3 年复发转移率分别是 15.8%、18.2%、12.3% ($P > 0.05$)。

对应用中医辨证论治方案治疗的患者根据不同分期、不同腋淋巴结转移数及免疫组化情况进行分层比较。表 2 示,对于Ⅲc 期患者,与非中医治疗组比较,中医治疗组 3 年复发转移率显著下降 ($P < 0.01$),而对于Ⅱa、Ⅱb 及Ⅲa 期,两组比较 3 年复发转移率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 对

于淋巴结转移 >9 个患者,与非中医治疗组比较,中医治疗组 3 年复发转移率显著下降 ($P < 0.01$),而对于淋巴结转移 ≤3 个及 4~9 患者,3 年复发转移率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); HER2 表达阴性患者,与非中医治疗组比较,中医治疗组 3 年复发转移率显著下降 ($P < 0.05$)。

表 2 是否运用中医辨证论治方案治疗乳腺癌术后患者 3 年复发转移率比较 [例/总例数 (%)]

相关因素	中医治疗组	非中医治疗组
临床分期		
Ⅱa	1/8 (12.5)	1/13 (7.7)
Ⅱb	2/10 (20.0)	3/25 (12.0)
Ⅲa	11/39 (28.2)	10/28 (35.7)
Ⅲc	6/27 (22.2)	27/47 (57.4)
淋巴结转移数目		
≤3 个	3/25 (12.0)	4/36 (11.1)
4~9 个	10/40 (25.0)	13/34 (38.2)
>9 个	6/27 (22.2)	27/26 (58.7)
免疫组化情况		
HER2 阳性	5/38 (13.2)	14/51 (27.5)
HER2 阴性	15/54 (27.8)	29/61 (47.5)
非三阴性乳癌	18/87 (26.7)	30/93 (32.3)
三阴性乳癌	2/6 (33.3)	14/21 (66.7)

4 讨论

乳腺癌是妇女最常见的恶性肿瘤。近 30 年来中国乳腺癌发病率呈持续上升趋势^[5],通过规范化治疗,多数早期患者可以得到长期生存,但仍有相当一部分患者治疗失败,尤其对于术后高危人群。因此,了解乳腺癌术后高危人群复发转移的影响因素有益于采取措施提前预防。

本研究对 210 例乳腺癌术后高危患者进行生存分析,其中 51 例 (24.3%) 发生复发转移。分别对人口学资料,包括年龄、月经情况及临床病理特征,包括肿瘤分期、病理类型、肿瘤大小、淋巴结转移数、激素受体水平进行单一影响因素分析。结果显示,与Ⅱa 及Ⅱb 期比较,Ⅲc 期复发转移率明显增高,提示肿瘤分期越晚,复发转移率越高,这与以往文献研究结果相似^[6]。进一步对影响分期的两大影响因素肿块大小及淋巴结转移数进行分层统计,结果提示,肿物越大、淋巴结转移越多,3 年复发转移率越高,进一步验证了肿物大小、淋巴结转移数在分期中的重要地位。研究还发现,与非三阴性乳腺癌比较,三阴性乳腺癌 3 年复发转移率明显升高,提示三阴性乳腺癌预后差,这与以往报道结论相似^[6-10]。而 3 年复发转移率与年龄、月经情况、ER 和 PR 情况、病理分型无明显相关。

对化疗方案、化疗周期数、内分泌治疗、赫塞丁治疗、中医辨证方案治疗等治疗因素进行单一影响因素分析,结果显示中医治疗可以明显降低乳腺

癌术后高危人群的 3 年复发转移率, 尤其对于 IIIc 期及 HER2 阴性患者更为受益, 初步验证了中医辨证论治方案的有效性。中医治疗时间长短未显示对 3 年复发转移率的影响, 也可能与样本量少有关, 有待进一步大样本量观察。本次研究发现, 辅助化疗方案、化疗周期、不同内分泌药物选择、HER2 表达阳性患者是否应用赫赛丁治疗等几项因素与 3 年复发转移率无明显相关。

综上分析, 肿瘤分期晚及三阴性乳腺癌复发转移率高、预后差。规范化治疗后应用中医辨证论治方案治疗可明显降低 3 年复发转移率, 尤其对于 IIIc 期及 HER2 阴性患者更为受益, 初步验证了中医辨证论治方案的有效性。由于本次研究截止点为术后 3 年, 部分入组患者未出现终点事件, 我们将对入组患者继续随访, 以便获得更长时间复发转移情况的结论。

参考文献

- [1] 刘文, 赵建国, 张应天, 等. 腋窝淋巴结转移对浸润性乳腺癌预后的影响 [J]. 江汉大学学报(自然科学版), 2013, 41(1): 88-90.
- [2] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范(合订本) [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999: 197-233.
- [3] F. L. Greene, D. L. Page, I. D. Fleming, 等. ajcc 肿瘤分期手册 [M]. 6 版. 戈伟, 吴耀贵, 译. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 20-22.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 207-224.
- [5] 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(10): 1569-1583.
- [6] Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(2): 122-192.
- [7] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [8] 李博艳, 李春国. 125 例乳腺浸润性导管癌预后因素分析 [J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(1): 39-40.
- [9] 高炳玉, 刘玉, 夏立平, 等. 三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌临床特征及预后的比较分析 [J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(8): 786-788.
- [10] 须捷平, 徐曙光, 张云, 等. 三阴性乳腺癌的临床病理特征和预后影响因素分析 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(5): 637-642.

Influence Factor Analysis on 3-year Recurrence and Metastasis in High-Risk Postoperative Breast Cancer Patients
FU Qi¹, SHI Lin¹, XU Weiru¹, YANG Guowang¹, JIANG Zefei², ZHANG Shaohua², WAN Donggui³, WU Biao⁴, FU Ying⁴, GUO Yong⁵, YANG Weihong⁵, ZHUO Rui⁶, WANG Xiaomin¹

(1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010; 2. The 307th Hospital of Chinese People's Liberation Army; 3. China-Japan Friendship Hospital; 4. The First Affiliated Hospital of Nanchang University; 5. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine; 6. Guilin TCM Hospital of China)

ABSTRACT Objective To explore the influence factors on tumor recurrence and metastasis in high-risk postoperative breast cancer patients. **Methods** A multi-center prospective study with 210 cases of high-risk postoperative breast cancer was conducted. Single factor analysis was applied on the factors relevant to 3-year recurrence rate including onset age, menstruation, pathological type, clinical stage, hormone receptor of breast cancer tissue and treatment measures (chemotherapy regimen, chemotherapy cycle, endocrine drug choice, and acceptance of TCM treatment).

Results No significant correlations were found between the 3-year recurrence-metastasis rate and age, menstruation, estrogen receptor, progesterone receptor, and pathological type ($P > 0.05$). Analysis on clinical stage showed that the recurrence and metastasis rate in stage IIIc cases was significantly higher than that in stages IIa and IIb ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The volume of the tumor and the number of lymph node metastasis were positively correlated to the 3-year recurrence rate ($P < 0.05$). As for treatment factors, the 3-year recurrence rate in patients adopted TCM treatment based on syndrome differentiation was significantly lower than those with no TCM treatment ($P < 0.01$). Stratified analysis showed that after TCM treatment, the 3-year recurrence and metastasis rate in cases in stage IIIc, with metastasis in more than 9 lymph nodes, and with human epidermal growth factor receptor-2 (Cerb-2) negative was significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). But no significant correlation was found between factors such as adjuvant chemotherapy regimen, number of cycles, selection of endocrine therapy, etc. and 3-year recurrence and metastasis rate ($P > 0.05$). **Conclusion** The major influence factors on tumor recurrence and metastasis in patients with breast cancer were clinical stages, lymph nodes metastasis, volume of the tumor and whether took TCM treatments.

Keywords postoperative breast cancer; high-risk population; tumor recurrence; tumor metastasis

(收稿日期: 2014-05-27; 修回日期: 2014-09-07)

编辑: 焦爽