

- [8] WOJCIECHOWSKA C, ROMUK E, TOMASIK A, et al. Oxidative stress markers and C-reactive protein are related to severity of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:147040.
- [9] KALOGEROPOULOS AP, TANG WH, HSU A, et al. High-sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial. *J Card Fail*, 2014, 20(5): 319-326.
- [10] RAJENDIRAN KS, ANANTHANARAYANAN RH, SATHEESH S, et al. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure[J]. *Br J Biomed Sci*, 2014, 71(1): 29-32.
- [11] ENGSTRÖM G, MELANDER O, HEDBLAD B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(3):217-222.
- [12] TSUJIOKA H, IMANISHI T, IKEJIMA H, et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(2):130-138.
- [13] ROSENSON RS, STAFFORINI DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9):1767-1782.
- [14] GU X, HOU J, YANG S, et al. Is lipoprotein-associated phospholipase A2 activity correlated with fibrous-cap thickness and plaque volume in patients with acute coronary syndrome? [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(1):10-15.
- [15] JOHNSON JL, SHI Y, SNIPES R, et al. Effect of darapladib treatment on endarterectomy carotid plaque lipoprotein-associated phospholipase A2 activity: a randomized, controlled trial[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (2) : e89034. DOI: 10.1371/journal.pone.0089034.
- [16] CANNING P, KENNY BA, PRISE V, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(26):7213-7218.
- [17] STAURENGHI G, YE L, MAGEE MH, et al. Darapladib, a lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, in diabetic macular edema: a 3-month placebo-controlled study [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(5):990-996.
- [18] INVESTIGATORSSTABILITY, WHITE HD, HELD C, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18): 1702-1711.
- [19] O'DONOGHUE ML, BRAUNWALD E, WHITE HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(10):1006-1015.

(收稿日期:2020-01-11,修回日期:2020-02-24)

引用本文:袁航宇,朱正秋.不同分子亚型乳腺癌病人改良根治术后复发转移影响因素及时间分布研究[J].安徽医药,2021,25(4):701-706.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.04.016.

◇临床医学◇



不同分子亚型乳腺癌病人改良根治术后复发转移影响因素及时间分布研究

袁航宇,朱正秋

作者单位:徐州医科大学附属医院肿瘤科,江苏 徐州 221000

通信作者:朱正秋,主任医师,硕士生导师,研究方向为乳腺癌等肿瘤相关临床及基础,Email:js82880999@126.com

摘要: **目的** 探讨不同分子亚型乳腺癌改良根治术后复发转移的影响因素和时间分布规律,为不同乳腺癌术后病人的治疗及随访提供参考。**方法** 收集338例在徐州医科大学附属医院2012年1月至2017年6月期间行改良根治术的女性乳腺癌病人相关资料,根据免疫组化结果将资料分为管腔A型(Luminal A型)、管腔B型(Luminal B型)、人类表皮生长因子受体-2过度表达型(Her-2/neu型)和BCL(basal-like breast carcinoma)型4种分子亚型,随访其复发转移情况。采用SPSS 21.0对数据进行统计分析。**结果** 338例病人中Luminal A型、Luminal B型、Her-2/neu型和BCL型的例数分别为76例、155例、63例和44例。单因素及多因素分析结果均显示分子分型是乳腺癌术后复发转移的影响因素($P<0.05$),多因素分析结果显示年龄($P=0.035$)、T分期($P=0.036$)是乳腺癌术后复发转移的影响因素,Her-2/neu型是乳腺癌术后复发转移的独立影响因素($P=0.020$, $HR=1.977$),术后放疗是术后复发转移的保护性因素($P=0.004$, $HR=0.450$)。乳腺癌术后复发转移风险呈双峰分布,复发高峰分别为术后第2年和第5年,BCL型第一个复发高峰为术后第1年。**结论** 分子分型是乳腺癌改良根治术后复发转移的影响因素,且不同分子亚型乳腺癌改良根治术后复发转移时间有一定规律性。

关键词: 乳腺肿瘤; 乳房切除术; 改良根治性; 复发; 转移; 影响因素; 时间分布

Influencing factors and time-distribution of recurrence and metastasis of breast cancer patients with different molecular subtypes after modified radical mastectomy

YUAN Hangyu, ZHU Zhengqiu

Author Affiliation: Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China.

Abstract: **Objective** To explore the influencing factors and time distribution of recurrence and metastasis after modified radical mastectomy for different molecular subtypes of breast cancer, and to provide a reference for the treatment and follow-up of patients with different breast cancer after operation. **Methods** A Total of 338 female breast cancer patients who underwent radical mastectomy between January 2012 and June 2017 in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. According to the results of immunohistochemistry, the data were assigned into four molecular subtypes and BCL (basal-like breast carcinoma). The recurrence and metastasis were followed up. Statistical analysis was performed on the data using SPSS 21.0. **Results** The number of Luminal A, Luminal B, Her-2/neu and BCL in 338 patients were 76, 155, 63 and 44, respectively. Univariate and multivariate analysis showed that molecular typing was the influencing factor of postoperative recurrence and metastasis in breast cancer patients ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that age ($P = 0.035$) and T stage ($P = 0.036$) were the influencing factors of postoperative recurrence and metastasis in breast cancer patients. Her-2/neu type was an independent influencing factor of postoperative recurrence and metastasis in breast cancer patients ($P = 0.020$, $HR = 1.977$). Postoperative radiotherapy was a protective factor affecting postoperative recurrence and metastasis ($P = 0.004$, $HR = 0.450$). The risk of recurrence and metastasis of breast cancer patients was bimodal, and the peak of recurrence was the second and fifth years after surgery. The first recurrence peak of BCL type was the first year after surgery. **Conclusion** Molecular typing is an influential factor for recurrence and metastasis after modified radical mastectomy in breast cancer patients, and there is a certain regularity in recurrence and metastasis time after modified radical mastectomy in patients with different molecular types.

Key words: Breast neoplasms; Mastectomy, modified radical; Recurrence; Metastasis; Influencing factors; Time-distribution

在女性中,乳腺癌是最常见的诊断癌症,同时也是癌症死亡的原因之一^[1]。乳腺癌位于中国恶性肿瘤死亡原因的第7位^[2],5年生存率仅次于甲状腺癌^[3],严重影响女性的身心健康和生活质量。目前,治疗早期乳腺癌仍以手术为主,改良根治术是当前最常用的手术方式之一^[4],手术后的综合治疗极大改善了乳腺癌病人的预后,但仍有很多乳腺癌病人在术后出现了局部复发和远处转移。分子分型是现代基于基因的分子生物学,在2011年的St Gallen国际乳腺癌会议上,乳腺癌的分子亚型与其预后有关得到了专家的共同认可。为了探讨不同分子亚型乳腺癌病人术后出现局部复发和远处转移的影响因素和时间的分布规律,对338例乳腺癌改良根治术后且无远处转移的乳腺癌病人分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取徐州医科大学附属医院2012年1月1日至2017年6月30日收治的338例女性乳腺癌手术病人作为研究对象。纳入标准:均经过病理活检确诊为乳腺癌后行乳腺癌改良根治术,且临床资料均完整,资料均可查询,且配合临床随访。排除标准:男性乳腺癌病人,首诊时已发生远处转移的病人,随访过程中失访病人。本研究得到病人或其近亲属知情同意,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 收集方法 由2名资料收集员分别对病人的

临床资料进行详细收集,互相核实并补充。资料内容包括:(1)基本信息,包括首诊年龄、月经情况、有无乳腺癌家族史;(2)疾病情况,包括肿瘤部位、病理、与脉管和皮下组织情况、肿瘤数量、原发灶(T)分期、淋巴结(N)分期以及雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体-2(HER-2)的表达情况;(3)治疗情况,包括术后是否进行化学治疗、放射治疗、内分泌治疗、靶向及生物治疗;(4)术后是否发生复发转移以及发生的时间。

依据2011年St Gallen国际乳腺癌会议制定的乳腺癌分型标准结合中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2011版)标准,按免疫组织化学(免疫组化)(ER、PR、HER-2的表达情况)和FISH(Fluorescence IN Situ Hybridization)检测结果将乳腺癌分为4种分子亚型:Luminal A(ER和/或PR+,Her-2-),Luminal B型(ER和/或PR+,Her-2+),Her-2/neu型(ER-,PR-,Her-2+),BCL型(三阴型)(ER-,PR-,Her-2-)。因免疫组化检测差异,本研究中未纳入细胞增殖核抗原(ki-67)指标;HER-2阳性的定义为HER-2免疫组化检测为3+或FISH检测阳性(高或低拷贝扩增),HER-2阴性的定义为HER-2免疫组化检测为(-/1+)或CISH检测阴性,未进一步行FISH检测的HER-2(++)归类为HER-2阳性。

通过电话或门诊对病人进行随访。随访时间从病人手术当日到发生复发转移为止。末次随访

时间为2018年12月30日。以病人死亡、随访结束时未发生术后复发转移作为随访截止点,其中有12例出现失访。

1.3 统计学方法 采用SPSS 21.0对数据进行统计分析。分类资料均采用例(%)表示,无序分类资料组间比较采用 χ^2 检验,等级资料组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验。采用Kaplan-Meier生存分析对不同组间累计生存率进行比较,采用进入法进行Cox回归筛选,采用Cox回归分析影响病人进展或死亡的危险因素。采用寿命表法计算不同年份乳腺癌病人的复发转移风险。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料统计分析 共收集338例乳腺癌病人信息,中位随访时间49.5(3~83)个月,Luminal B型最多,有155例(45.9%);首诊年龄为48.8(23~77)岁,有月经病人较多(62.1%),肿瘤分期主要集中在T2期(66.0%)和T1期(26.9%),N分期主要集中在N0(51.2%)和N1(25.4%),有25.7%的病人进行了术后放疗。其中不同分子分型病人在T分期和N分期的比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 乳腺癌病人的预后情况 338例乳腺癌病人中有110例术后发生复发转移,总复发转移率为

表1 乳腺癌338例不同分子分型间相关指标比较/例(%)

指标	总体 (n=338)	Luminal A型 (n=76)	Luminal B型 (n=155)	BCL型 (n=44)	Her-2/neu型 (n=63)	χ^2 值	P值
年龄						2.557	0.465
≤40岁	64(18.9)	15(19.7)	25(16.1)	8(18.2)	16(25.4)		
>40岁	274(81.1)	61(80.3)	130(83.9)	36(81.8)	47(74.6)		
月经						0.354	0.950
无	128(37.9)	27(35.5)	59(38.1)	18(40.9)	24(38.1)		
有	210(62.1)	49(64.5)	96(61.9)	26(59.1)	39(61.9)		
家族史						0.247	0.970
无	333(98.5)	75(98.7)	153(98.7)	43(97.7)	62(98.4)		
有	5(1.5)	1(1.3)	2(1.3)	1(2.3)	1(1.6)		
肿瘤部位						2.461	0.482
左	174(51.5)	38(50.0)	82(52.9)	26(59.1)	28(44.4)		
右	164(48.5)	38(50.0)	73(47.1)	18(40.9)	35(55.6)		
浸润性导管癌						2.420	0.490
否	25(7.4)	6(7.9)	14(9.0)	1(2.3)	4(6.3)		
是	313(92.6)	70(92.1)	141(91.0)	43(97.7)	59(93.7)		
侵犯脉管/皮下组织						3.587	0.310
否	316(93.5)	70(92.1)	142(91.6)	43(97.7)	61(96.8)		
是	22(6.5)	6(7.9)	13(8.4)	1(2.3)	2(3.2)		
肿瘤数量						1.303	0.728
1个	330(97.6)	74(97.4)	151(97.4)	44(100.00)	61(96.8)		
2个	7(2.1)	2(2.6)	4(2.6)	0(0.0)	1(1.6)		
3个	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.6)		
T分期						10.445	0.015
T1	91(26.9)	21(27.6)	45(29.0)	14(31.8)	11(17.5)		
T2	223(66.0)	51(67.1)	105(67.7)	27(61.4)	40(63.5)		
T3	24(7.1)	4(5.3)	5(3.2)	3(6.8)	12(19.0)		
N分期						8.113	0.044
N0	173(51.2)	35(46.1)	78(50.3)	29(65.9)	31(49.2)		
N1	86(25.4)	23(30.3)	43(27.7)	11(25.0)	9(14.3)		
N2	49(14.5)	12(15.8)	23(16.8)	3(6.8)	8(12.7)		
N3	30(8.9)	6(7.9)	8(5.2)	1(2.3)	15(23.8)		
治疗方式							
术后化疗	335(99.1)	76(100.0)	154(99.4)	44(100.0)	61(96.8)	4.924	0.177
术后放疗	87(25.7)	24(31.6)	43(27.7)	8(18.2)	12(19.0)	4.472	0.215
内分泌治疗	101(29.9)	25(32.9)	42(27.1)	14(31.8)	20(31.7)	1.086	0.780
靶向治疗	10(3.0)	2(2.6)	4(2.6)	1(2.3)	3(4.8)	0.891	0.828
生物治疗	7(2.1)	1(1.3)	2(1.3)	2(4.5)	2(3.2)	2.386	0.496

32.5%,其中Luminal B型有42例发生术后复发转移(42/155),复发转移率为27.1%;Luminal A型有20例发生术后复发转移(20/76),复发转移率为26.3%;Her-2/neu型有38例发生复发转移(38/63),复发转移率为60.3%;BCL型有10例发生术后复发转移(10/44),复发转移率为22.7%,其中Her-2/neu型在所有分子亚型中复发转移率最高(60.3%)。

2.3 乳腺癌病人术后复发转移影响因素 单因素分析结果显示年龄小于40岁、有月经、肿瘤数量越多、TN分期越晚的乳腺癌病人越容易发生术后复发转移($P<0.05$),见表2。

多因素分析结果显示年龄、T分期、分子分型为影响病人发生复发转移的危险因素,术后放疗为影响病人发生复发转移的保护因素,即术后放疗病人发生复发转移的风险是术后未进行放疗病人的0.450倍,见表3。

表3 影响乳腺癌110例术后复发转移的多因素分析

因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	HR值	95%CI
年龄	0.470	0.223	4.442	0.035	1.600	1.033~2.476
月经	0.351	0.215	2.648	0.104	1.420	0.931~2.166
T分期	0.403	0.181	4.968	0.026	1.497	1.050~2.134
N分期	0.145	0.090	2.607	0.106	1.156	0.969~1.379
术后放疗	-0.799	0.276	8.388	0.004	0.450	0.262~0.772
分子分型			7.151	0.067		
Luminal B型	0.159	0.273	0.338	0.561	1.172	0.686~2.003
BCL型	0.053	0.393	0.018	0.892	1.055	0.488~2.278
Her-2/neu型	0.681	0.292	5.447	0.020	1.977	1.115~3.503

2.4 乳腺癌病人术后复发转移部位 110例发生复发转移,复发转移部位分别为:骨48例(43.6%),肺脏41例(37.3%),胸壁34例(30.9%)等,详见表4。

表4 不同分子分型乳腺癌110例复发转移部位比较/例(%)

复发转移部位	Luminal A型 (n=20)	Luminal B型 (n=42)	BCL型 (n=10)	Her-2/neu型 (n=38)	总计 (n=110)
胸壁	10(50.0)	11(26.2)	3(30.0)	10(26.3)	34(30.9)
腋窝淋巴结	0(0.0)	3(7.1)	1(10.0)	3(7.9)	7(6.4)
锁骨上淋巴结	1(5.0)	3(7.1)	0(0.0)	2(5.3)	6(5.5)
骨	9(45.0)	17(40.5)	5(50.0)	17(44.7)	48(43.6)
肺	6(30.0)	18(42.9)	5(50.0)	12(31.6)	41(37.3)
肝	4(20.0)	13(31.0)	3(30.0)	11(28.9)	31(28.2)
脑	2(10.0)	5(11.9)	3(30.0)	8(21.1)	18(16.4)
颈部淋巴结	1(5.0)	5(11.9)	1(10.0)	3(7.9)	10(9.1)

2.5 乳腺癌病人术后出现复发转移的时间分布 乳腺癌术后总复发转移风险时间呈双峰分布,第一个峰值出现在术后第2年,峰值为0.87%,第二个峰值出现在

第5年,峰值为0.65%,第一个峰值高于第二个峰值,见图1。

不同分子亚型乳腺癌术后复发转移风险时间分布均呈双峰分布,其中BCL型第一个复发高峰出现在术后第1年,其余分子亚型的第一个复发高峰均出现在术后第2年;Luminal A型第二个复发高峰出现在术后第4年和第5年之间,其余分子亚型的第二个复发高峰均出现在术后第5年;Her-2/neu型两次复发高峰风险值分别为1.58%和1.23%,均高于其余分子亚型,见图2。

3 讨论

乳腺癌术后复发转移是威胁乳腺癌病人的生活质量的重要原因。传统医学认为肿瘤的病理类型和TNM分期是影响预后的重要因素,但发现临床上组织学类型和病理分期相同的病人,其预后有所差异^[5]。随着人类完整基因图谱的公布,分子技术的不断发展,分子分型的提出为组织学和病理学期做出了重要的补充,为人类认识肿瘤提供了全新的视角和信息^[6]。本研究从临床角度进一步验证了分子亚型对乳腺癌术后复发转移的预测价值。

首先本研究选取的乳腺癌病人例数按分子亚型分类从多到少分别为Luminal B型最多(45.9%),Luminal A型(22.5%),Her-2/neu型(18.6%),BCL型最少(13.0%),与Adra等^[7]研究的不同分子亚型乳腺癌病人所占的比例相近,但与Kast等^[8]研究在Luminal A型和Luminal B型的比例上有所不同,这可能是乳腺癌的分子分型受到不同国家、种族、地区等相关因素影响。单因素及多因素结果表明分子亚型是乳腺癌术后复发转移的影响因素,这与Laible等^[9]的观点一致,其次不同分子亚型乳腺癌复发比率由高到低分别为Her-2/neu型(60.3%)、Luminal B型(27.1%)、Luminal A型(26.3%)、BCL型(22.7%),且Her-2/neu型、Luminal B型、BCL型、Luminal A型风险比(HR)各为1.98、1.17、1.055、1,与国内外一些研究及Her-2/neu型和BCL型的病人的预后差、复发转移风险由高到低排序Her-2/neu型、BCL型、Luminal B型、Luminal A型的观点^[10-13]有所不同,推测可能原因:(1)有部分Her-2(2-3+)病人未进一步行FISH检测,而直接归类于Her-2/neu型;(2)不同地区FISH检测技术的不同,会有一些Her-2阳性率的差异;(3)可能也与亚洲乳腺癌病人诊断为Her-2/neu型的比例明显高于西方女性^[14]有关,导致BCL型乳腺癌病人转移风险较其他研究有所差异,但与Kim等人的研究结果及Her-2/neu型预后最差,其余亚型乳腺癌病人预后差异无统计学意义^[15]相近。

乳腺癌病人术后总复发风险时间呈双峰分布,两个复发高峰时间分别为术后第2年和术后第5年,

表2 影响乳腺癌110例术后复发转移的单因素分析

因素	总数/例(%)	复发转移数/例(%)	无进展生存期 发病率(95%CI)	χ^2 值	P值
年龄				13.844	0.000
≤40岁	64(18.9)	34(53.1)	55.43(48.72~62.17)		
>40岁	274(81.1)	76(27.7)	66.61(63.42~69.79)		
月经				5.399	0.020
无	128(37.9)	31(24.2)	68.24(63.70~72.78)		
有	210(62.1)	79(37.6)	62.09(58.31~65.86)		
家族史				0.745	0.388
无	333(98.5)	109(32.7)	64.22(61.26~67.19)		
有	5(1.5)	1(20.0)	74.40(62.83~85.97)		
肿瘤部位				0.004	0.947
左	174(51.5)	56(32.2)	63.99(59.88~68.11)		
右	164(48.5)	54(32.9)	64.89(60.72~69.06)		
浸润性导管癌				0.200	0.655
否	25(7.4)	6(24.0)	67.36(56.39~78.34)		
是	313(92.6)	104(33.2)	64.30(61.27~67.33)		
侵犯脉管/皮下组织				3.000	0.083
否	316(93.5)	100(31.6)	65.07(62.10~68.05)		
是	22(6.5)	10(45.5)	52.76(38.70~66.81)		
肿瘤数量				5.349	0.069
1个	330(97.6)	105(31.8)	64.90(61.97~67.84)		
2个	7(2.1)	4(57.1)	45.14(22.14~68.15)		
3个	1(0.3)	1(100.0)	38.00(38.00~38.00)		
T分期				12.693	0.002
T1	91(26.9)	19(20.9)	71.64(67.12~76.15)		
T2	223(66.0)	78(35.0)	62.74(59.03~66.44)		
T3	24(7.1)	13(54.2)	52.26(39.28~65.24)		
N分期				11.157	0.011
N0	173(51.2)	52(30.1)	65.92(61.98~69.86)		
N1	86(25.4)	24(27.9)	64.92(59.04~70.80)		
N2	49(14.5)	16(32.7)	63.83(56.52~71.15)		
N3	30(8.9)	18(60.0)	52.96(42.60~63.32)		
术后化疗				0.541	0.462
否	3(0.9)	0(0.0)	—		
是	335(99.1)	110(32.8)	64.33(61.38~67.27)		
术后放疗				9.320	0.002
否	251(74.3)	94(37.5)	61.94(58.49~65.40)		
是	87(25.7)	16(18.4)	71.64(66.52~76.76)		
内分泌治疗				0.204	0.652
否	237(70.1)	78(32.9)	63.84(60.32~67.36)		
是	101(29.9)	32(31.7)	65.87(60.60~71.14)		
靶向治疗				0.636	0.425
否	328(97.0)	106(32.3)	64.47(61.49~67.45)		
是	10(3.0)	4(40.0)	60.31(41.45~79.17)		
生物治疗				1.270	0.260
否	331(97.9)	106(32.0)	64.66(61.70~67.62)		
是	7(2.1)	4(57.1)	52.11(33.41~70.80)		
分子分型				24.425	0.000
Luminal A型	76(22.5)	20(26.3)	68.19(62.45~73.92)		
Luminal B型	155(45.9)	42(27.1)	67.02(62.88~71.16)		
BCL型	44(13.0)	10(22.7)	67.53(59.10~75.96)		
Her-2/neu型	63(18.6)	38(60.3)	52.32(45.36~59.28)		

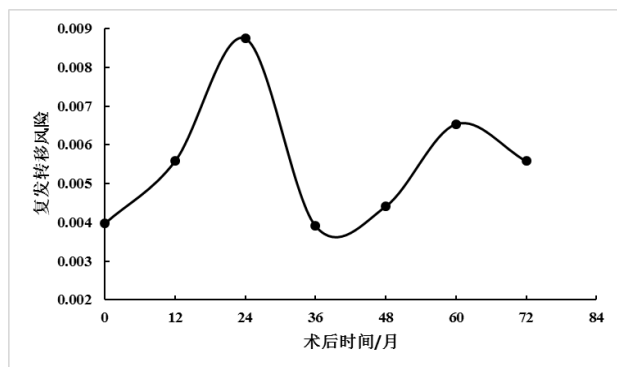


图1 乳腺癌110例总复发转移风险时间分布

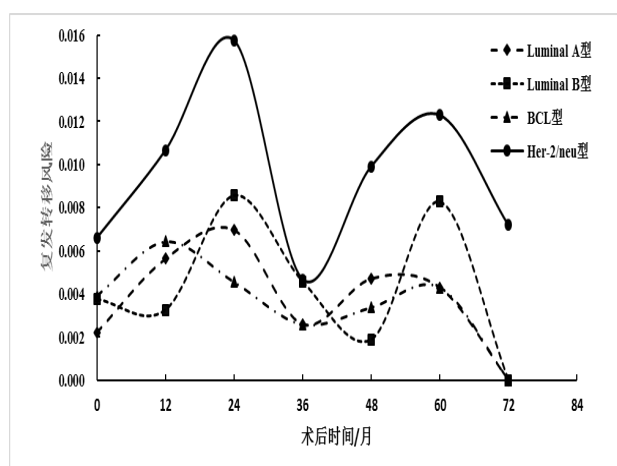


图2 乳腺癌110例不同分子分型复发转移风险时间分布

与往期的研究结果一致^[13,16],BCL型复发曲线较低平,未形成相关研究^[10,14-15]显示的术后第3年再次出现的复发高峰,可能原因前文已描述,BCL型术后复发的第一个高峰较其余分子亚型提前1年,可用Rancoita PM等^[17]提出的肿瘤休眠模型及ER阳性的肿瘤休眠时间较ER阴性休眠时间长来解释,而Her-2/neu型术后第一个复发高峰未提前有待扩大病例数进一步研究。总而言之,不同分子亚型乳腺癌术后复发转移时间分布即有相似又有差别,今后的研究重点在于探索各亚型乳腺癌的分子靶点,寻找更加有效的诊治手段^[18],从而推迟或减少乳腺癌的复发转移。

综上所述,分子分型仍然是乳腺癌术后复发转移的影响因素,针对不同分子亚型以及不同年龄、月经情况等其他危险因素,采取个体化的诊疗方案,尤其需要高度重视Her-2/neu型乳腺癌,缩短其复查时间间隔,适当采取干预措施,从而改善乳腺癌预后。但限于经济水平,使用术后靶向和生物治疗的病人较少,对相关研究结果产生影响,这也是本研究的不足之处,希望随着经济水平和人们对乳腺癌认知的提高,相关研究结果也将更加完善。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer

statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6):394-424.

- [2] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3):145-149.
- [3] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J/OL]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [4] 丁保锋. 乳腺癌保乳手术与改良根治术的临床对比分析[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(3):377-379.
- [5] 黄亮亮, 吕俊远, 唐应麒, 等. 乳腺癌分子分型与临床病理特征的相关性研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(10):1701-1704.
- [6] PRAT A, PINEDA E, ADAMO B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer [J]. Breast, 2015, 24 Suppl 2:S26-35.
- [7] ADRA J, LUNDSTEDT D, KILLANDER F, et al. Distribution of locoregional breast cancer recurrence in relation to postoperative radiation fields and biological subtypes[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105(2):285-295.
- [8] KAST K, LINK T, FRIEDRICH K, et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 150(3):621-629.
- [9] LAIBLE M, HARTMANN K, GÜRTLER C, et al. Impact of molecular subtypes on the prediction of distant recurrence in estrogen receptor (ER) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative breast cancer upon five years of endocrine therapy[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):694.
- [10] WU X, BAIG A, KASYMJANOVA G, et al. Pattern of local recurrence and distant metastasis in breast cancer by molecular subtype [J/OL]. Cureus, 2016, 8(12):e924. DOI: 10.7759/cureus.924.
- [11] LIM YJ, LEE SW, CHOI N, et al. Failure patterns according to molecular subtype in patients with invasive breast cancer following postoperative adjuvant radiotherapy: long-term outcomes in contemporary clinical practice [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 163(3):555-563.
- [12] 瑞雪, 刘志. 不同分子分型乳腺癌术后复发转移风险研究[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(14):89-92.
- [13] 刘玲玲, 林芳, 韩耀风, 等. 不同分子分型乳腺癌术后复发转移风险及其时间分布规律[J]. 中国卫生统计, 2017, 34(1):7-10+14.
- [14] Abubakar M, Sung H, Ber D, et al. Breast cancer risk factors, survival and recurrence, and tumor molecular subtype: analysis of 3012 women from an indigenous Asian population[J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1):114.
- [15] KIM YJ, KIM JS, KIM IA. Molecular subtype predicts incidence and prognosis of brain metastasis from breast cancer in SEER database[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(9):1803-1816.
- [16] 牛微, 罗娅红, 于韬, 等. 乳腺癌复发时间的临床病理因素及DCE-MRI预测价值研究[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(5):774-779.
- [17] RANCOITA PM, VALBERG M, DEMICHELI R, et al. Tumor dormancy and frailty models: a novel approach [J]. Biometrics, 2017, 73(1):260-270.
- [18] 陈晓珏, 王燕, 石宇, 等. 乳腺癌改良根治术患者术后生存情况分析[J]. 江苏医药, 2018, 44(10):1163-1167.

(收稿日期:2019-11-13, 修回日期:2019-12-31)