

学者介绍

Author introduction

上海交通大学医学院



陈小松
副研究员、主治医师
博士

CHEŃ Xiao-song

M.D, Ph.D
Associate Professor,
Attending Physician

ORCID ID: 0000-0002-3286-0035

陈小松 (1983—), 上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心副主任。2015年获上海交通大学外科学博士。2013—2014年至美国斯坦福大学访问学习。现任中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青年委员、上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会青年委员和上海市医学会普外专业委员会乳腺学组委员。

· 从事乳腺癌的临床诊治和转化研究工作，负责开展设计 8 项前瞻性临床研究。与上海交通大学计算机系合作，建立上海交通大学乳腺癌数据库和乳腺癌多学科团队协作诊疗模式 (MDT) 智能决策平台，入库超过 2 万例病例。承担国家和省部级等课题 8 项，参与国家级及上海市重点课题近 10 项。近年在 *Annals of Oncology*、*European Journal of Cancer*、*Breast Cancer Research and Treatment* 和 *Molecular Cancer Research* 等国外知名肿瘤学杂志发表文章 40 余篇，其中以第一作者或通信作者发表 SCI 收录文章 16 篇，相关研究结果被《欧洲早期乳腺癌诊治指南》和《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南》引用；主编或副主编专著 2 本。

CHEŃ Xiao-song born in 1983, deputy director of Comprehensive Breast Health Center, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He received his Ph.D in surgery from Shanghai Jiao Tong University in 2015 and did research in Stanford University as a visiting scholar between 2013 and 2014. Currently, he is a young committee member of Breast Cancer Branch of China Anti-cancer Association, a young committee member of Breast Cancer Branch of Shanghai Anti-cancer Association, and a member of Breast Group of General Surgery Branch of Shanghai Medical Association.

· Dr. CHEŃ mainly engaged in clinical diagnosis & treatment and translation research of breast cancer. He takes responsibility in designing eight prospective clinical trials. By cooperating with Department of Computer Science, Shanghai Jiao Tong University,

he created the Shanghai Jiao Tong University Breast Cancer Database (SJTU-BCDB) and set up an intelligence decision-making platform for breast cancer MDT, which have enrolled more than 20 000 breast cancer cases. He has undertaken eight national or Shanghai municipal grants, and has participated in almost ten national or Shanghai Key research programs. In recent years, he has published more than 40 peer-reviewed articles in *Annals of Oncology*, *European Journal of Cancer*, *Breast Cancer Research and Treatment*, and *Molecular Cancer Research*, etc., including 16 papers as the first or corresponding author. His research findings have been cited by “European Early Breast Cancer Guideline” and “Breast Cancer Guideline of China Anti-cancer Association”. He has written two monographs as the editor-in-chief or the associate editor.



论著·临床研究

乳腺癌局部区域复发病灶受体状态检测及对后续治疗的指导价值

陆裕杰，金泽宇，李亚芬，沈坤炜，陈伟国，陈小松

上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心，上海 200025

[摘要] 目的· 分析局部区域复发 (loco-regional recurrence, LRR) 乳腺癌患者原发灶和 LRR 病灶雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体 -2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 和增殖细胞核抗原 Ki67 状态的符合率及对后续治疗的影响。**方法**· 回顾性分析 2009 年 1 月—2018 年 9 月，在上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心接受乳腺癌手术治疗，随访发生单纯 LRR 的乳腺癌患者。对原发灶和 LRR 病灶进行 ER、PR、HER-2 和 Ki67 状态检测，分析两者之间的一致性及后续治疗的选择。**结果**· 在 7 823 例接受手术乳腺癌患者中，有 106 例发生单纯 LRR，其中 56 例患者 LRR 病灶检测了 ER、PR、HER-2 和 Ki67 状态，其阳性率分别为 48.2%、25.0%、35.2% 和 81.5%，与原发灶的符合率分别为 76.8%、76.8%、89.1% 和 77.8%， κ 值分别为 0.538、0.469、0.729 和 0.402。共有 18 例患者激素受体 (ER 或 PR) (14 例) 和 / 或 HER-2 (6 例) 状态发生改变；9 例激素受体状态由阳性变为阴性，其中 4 例未接受后续内分泌治疗；4 例患者 HER-2 状态由阴性变为阳性，其中 1 例接受后续抗 HER-2 靶向治疗。**结论**· 乳腺癌原发灶与 LRR 病灶的 ER、PR 和 Ki67 存在中度一致性，而 HER-2 的一致性较高；LRR 病灶受体状态的改变会影响其后续治疗方案的选择。

[关键词] 乳腺癌；局部区域复发；雌激素受体；孕激素受体；人类表皮生长因子受体 -2；一致性分析；治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.09.021 [中图分类号] R737.9 [文献标志码] A

Receptor status testing and its influence on following treatment selection in breast cancer patients with loco-regional recurrence

LU Yu-jie, JIN Ze-yu, LI Ya-fen, SHEN Kun-wei, CHEN Wei-guo, CHEN Xiao-song

Comprehensive Breast Health Center, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] **Objective**· To analyze the concordance rates of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2), and Ki67 statuses between the primary and loco-regional recurrence (LRR) lesions and its influence on the following treatment in breast cancer patients. **Methods**· The breast cancer patients undergoing surgery in Comprehensive Breast Health Center, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2009 to September 2018, who were reported recurrence only in loco-regional site were retrospectively analyzed. ER, PR, HER-2, and Ki67 statuses were detected in primary and LRR lesions. Concordance rates and their influence on following treatment were further analyzed. **Results**· A total of 7 823 breast cancer patients received surgery, among whom 106 cases experienced LRR without distant metastasis. There were 56 patients having full information about ER, PR, HER-2, and Ki67 statuses of LRR lesions, with the positive rates of 48.2%, 25.0%, 35.2%, and 81.5%, respectively. Concordance rates of ER, PR, HER-2, and Ki67 between primary and LRR lesions were 76.8%, 76.8%, 89.1% and 77.8%, with κ values at 0.538, 0.469, 0.729, and 0.402, respectively. Hormone receptor (ER or PR) (14 cases) and/or HER-2 (6 cases) statuses were altered in 18 patients. The hormone receptor status changed from positive to negative in 9 cases, of which 4 cases did not receive following endocrine therapy. The HER-2 status changed from negative to positive in 4 patients, and 1 of them received following anti-HER-2 targeted therapy. **Conclusion**· The concordance rates between primary and LRR breast cancer lesions of ER, PR, and Ki67 are moderate, and the concordance rate of HER-2 is high. Changes in receptor status in LRR lesions may affect the choice of following treatment options.

[Key words] breast cancer; loco-regional recurrence; estrogen receptor (ER); progesterone receptor (PR); human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2); concordance analysis; treatment

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，根据基因表达谱的不同，可以分为不同的分子分型，从而指导后续治疗方案的选择^[1]。雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人类表皮生长因

[基金项目] 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20172007)；上海交通大学医学院附属瑞金医院“广慈卓越青年培养计划”(GCQN-2017-A18) (Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20172007; Guangci Excellent Youth Training Program, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, GCQN-2017-A18)。

[作者简介] 陆裕杰 (1995—)，男，临床八年制研究生；电子信箱：silence41@163.com。

[通信作者] 陈小松，电子信箱：chenxaosong0156@hotmail.com。



子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 可以预测乳腺癌患者的预后, 并指导内分泌或者靶向治疗的选择^[2]。随着保乳手术和前哨淋巴结活检手术 (sentinel lymph node biopsy, SLNB) 的开展, 乳腺癌局部区域复发 (loco-regional recurrence, LRR) 的模式也发生了改变^[3], 更多 LRR 患者为保乳术后乳房内肿瘤复发 (ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR) 和 SLNB 后腋窝淋巴结复发。乳腺癌复发转移病灶和原发病灶相比, 其 ER、PR 和 HER-2 状态可能发生变化, 并影响后续治疗的效果, 但目前对于仅发生 LRR 患者的受体状态变化的研究较少^[4-5]。本研究拟评估乳腺癌 LRR 与原发灶 ER、PR、HER-2、增殖细胞核抗原 Ki67 状态之间的符合率, 并分析其对后续治疗的指导价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2009 年 1 月—2018 年 9 月, 在上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心接受乳腺癌手术治疗, 并发生 LRR 的乳腺癌患者。入选标准: ① IBTR, 同侧腋窝淋巴结、内乳淋巴结或锁骨上淋巴结复发, 胸壁复发。② LRR 病灶经空芯针穿刺或手术切除活检。③ 原发灶和 LRR 病灶均检测过 ER、PR、HER-2 及 Ki67 的状态。排除标准: ① LRR 患者合并远处转移。② 合并对侧乳腺癌。乳腺癌患者的临床病理指标、辅助治疗以及随访信息来自上海交通大学乳腺癌数据库 (Shanghai Jiao Tong University Breast Cancer Database, SJTU-BCDB)。

1.2 活检方式

乳腺癌原发灶 ER、PR、HER-2 和 Ki67 状态根据初次乳腺癌手术切除标本进行测定; LRR 病灶的 ER、PR、Ki67 和 HER-2 状态根据其手术切除病灶进行检查测定, 对于未接受手术治疗的 LRR 患者, 上述指标状态根据空芯针穿刺结果检测确定。

1.3 免疫组织化学检测及病理组织学分级

采用免疫组织化学 (免疫组化) 方法检测 ER、PR、HER-2 和 Ki67 状态, 对于 HER-2 免疫组化检测结果为 2+ 或 3+ 的患者, 进一步采用荧光原位杂交方法检测 HER-2 基因的状态。按照美国临床肿瘤学会 / 病理协会 2010 年《ER/PR 免疫组化检测指南》进行 ER、PR 结果判读^[6], ER/PR 阳性定义为 ≥ 1% 的肿瘤细胞细胞核强染

色; 肿瘤组织学分级参照 Nottingham Combined Histologic Grade 分级标准确定^[1]。参照之前报道^[7]的标准, 判定 Ki67 ≥ 14% 为阳性, <14% 为阴性。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 定量资料采用 M (最小值~最大值) 表示方式, 定性资料采用频数和百分比表示。乳腺癌 LRR 病灶与原发灶的 ER、PR、HER-2 和 Ki67 状态的一致性比较采用 χ^2 检验及 Kappa 分析: κ 值 >0.6 定义为高符合率, κ 值介于 0.4 ~ 0.6 为中符合率, κ 值 <0.4 为低符合率。所有检验均为双侧检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人群患者情况

共有连续 7 823 例患者在上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心接受乳腺癌手术治疗, 其中 2 例患者失访; 随访中有 680 例患者发生疾病复发 / 转移, 其中 108 例患者为单纯 LRR, 排除 LRR 病理类型为血管肉瘤和恶性叶状肿瘤各 1 例, 排除原发灶 (1 例) 和 LRR 病灶 (49 例) 患者 ER、PR、HER-2、Ki67 状态未明者 50 例, 余下 56 例 LRR 患者具有配对标本, 对其进行 ER、PR、HER-2 和 Ki67 状态检测。

2.2 患者临床特征

56 例入组患者中位年龄为 51 (26 ~ 82) 岁, 至 LRR 的中位无病间期为 32.40 (2.00 ~ 78.00) 个月。接受新辅助化学治疗和新辅助内分泌治疗患者各 1 例。初始接受乳腺癌保乳根治术的患者 29 例 (51.8%), 单纯乳房切除术 24 例 (42.9%); 原发灶病理类型为导管原位癌的患者 14 例 (25.0%), 浸润性导管癌 36 例 (65.5%); 肿瘤组织学分级 III 级的患者 22 例 (39.3%), II 级 22 例 (39.3%); 初始淋巴结阳性患者 15 例 (26.8%) (表 1)。在 56 例 LRR 患者中, 有 52 例患者表现为单部位 LRR, IBTR、胸壁复发和同侧区域淋巴结复发患者分别为 24 例 (42.9%)、15 例 (26.8%) 和 12 例 (21.4%) (表 2)。

表 1 LRR 患者临床病理信息

Tab 1 Basic characteristics of the LRR patients

临床特征	总体 (N=56)
年龄 / 岁	51 (26 ~ 82)
无病间期 / 月	32.40 (2.00 ~ 78.00)



(续表 1)

临床特征	总体 (N=56)
月经状态 /n (%)	
绝经前	27 (48.2)
绝经后	29 (51.8)
乳房手术方式 /n (%)	
保乳根治术	29 (51.8)
单纯乳房切除术	24 (42.9)
皮下腺体切除 + 假体植入	3 (5.3)
腋窝淋巴结手术方式 /n (%)	
SLNB	31 (55.4)
腋窝淋巴结清扫	20 (35.7)
未行	5 (8.9)
原发灶病理类型 /n (%)	
导管原位癌	14 (25.0)
浸润性导管癌	36 (64.3)
其他	6 (10.7)
原发灶组织学分级 /n (%)	
I	1 (1.8)
II	22 (39.3)
III	22 (39.3)
不详	11 (19.6)
原发灶肿瘤大小 T 分期 /n (%)	
0	14 (25.0)
1	18 (32.1)
2 ~ 3	23 (41.1)
不详	1 (1.8)
初始淋巴结状态 /n (%)	
阴性	41 (73.2)
阳性	15 (26.8)

表 2 LRR 患者的类型

Tab 2 LRR types of the patients

类型	n (%)
单部位	
IBTR	24 (42.9)
胸壁复发	15 (26.8)
同侧区域淋巴结复发	12 (21.4)
乳房一期重建术后复发	1 (1.8)
多部位	
IBTR+ 同侧区域淋巴结复发	1 (1.8)
胸壁复发 + 同侧区域淋巴结复发	3 (5.4)

2.3 LRR 与原发灶分子指标的一致性

在 56 例 LRR 患者中, 有 1 例患者的 HER-2 状态不详, 2 例患者的 Ki67 状态不详。乳腺癌原发灶和 LRR 病灶的 ER、PR、HER-2 和 Ki67 状态符合率分别为 76.8%、76.8%、89.1% 和 77.8% (均 $P < 0.05$); 其 κ 值分别为 0.538、0.469、0.729 和 0.402 (表 3)。32 例原发灶 ER 阳性患者中, 有 9 例 (28.1%) 患者发生 LRR 后, 其状态转为阴性; 21 例原发灶 PR 阳性的患者中, 有 10 例 (47.6%) LRR 病灶中 PR 状态转为阴性; 原发灶 HER-2 阳性患者共有 17 例, 在 LRR 病灶中有 2 例 (11.8%) 患者转为阴性; 原发灶 Ki67 阴性的患者有 16 例, 其中 9 例 (56.3%) 在 LRR 病灶中 Ki67 阳性 (图 1)。

表 3 乳腺癌原发灶和 LRR 病灶分子指标一致性检验

Tab 3 Consistency test of biomarkers between primary and LRR lesions in the breast cancer patients

原发灶	LRR 病灶		符合率 /%	κ 值	P 值
	阳性	阴性			
ER	23	9	76.8	0.538	0.000
	4	20			
PR	11	10	76.8	0.469	0.000
	3	32			
HER-2 ^①	15	2	89.1	0.729	0.000
	4	34			
Ki67 ^②	35	3	77.8	0.402	0.002
	9	7			

注: ^①有 1 例患者 LRR 病灶 HER-2 状态不详, N=55; ^②有 2 例患者 LRR 病灶 Ki67 状态不详, N=54

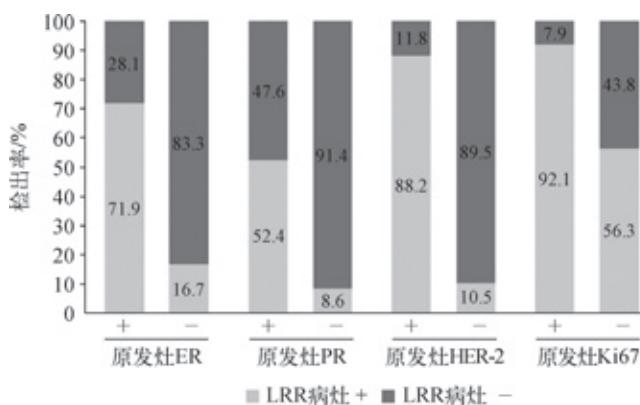


图 1 乳腺癌原发灶与 LRR 病灶分子指标的变化

Fig 1 Changes of biomarkers between primary and LRR lesions in the breast cancer patients



2.4 LRR 患者受体状态和后续治疗

共有 18 例 LRR 患者的激素受体（指 ER 或 PR）和 / 或 HER-2 状态发生改变。在 14 例激素受体状态发生改变的患者中，5 例患者激素受体状态由阴性变为阳性，中位复发后无进展间期为 20.04 (0.47 ~ 22.33) 个月，其中 2 例 LRR 患者接受后续内分泌治疗；9 例患者激素受体状态由阳性变为阴性，中位复发后无进展间期为 29.83 (3.96 ~ 66.83) 个月，其中 4 例未接受内分泌治疗。有 6 例患者 HER-2 状态发生改变，其中 4 例患者 HER-2 状态由阴性变为阳性，中位复发后无进展间期为 14.88 (3.96 ~ 58.20) 个月，后续有 1 例患者接受靶向 HER-2 治疗；2 例原发灶 HER-2 阳性患者的 LRR 病灶 HER-2 状态转为阴性，中位复发后无进展间期分别为 22.33 个月及 0.17 个月，后续有 1 例患者未接受抗 HER-2 靶向治疗。

在 18 名激素受体和 / 或 HER-2 状态发生改变的患者中，有 7 名患者根据 LRR 病灶的受体状态改变了后续治疗方案，其中位复发后无进展间期为 22.33 (9.17 ~ 38.30) 个月，而剩余 11 名未改变后续全身治疗方案患者的中位复发后无进展间期为 13.92 (0.17 ~ 66.83) 个月，2 组患者的预后差异无统计学意义 ($P=0.782$)。有 2 名患者的激素受体及 HER-2 状态同时发生了改变，其中 1 名患者的激素受体状态由阴性转为阳性，同时 HER-2 状态由阳性转为阴性，该患者在复发后接受了内分泌治疗而停用了靶向 HER-2 治疗，其复发后无进展间期为 22.33 个月；另 1 名患者的受体状态变化与前者正好相反，而该患者在复发后并没有改变后续的全身治疗方案，其复发后无进展间期为 3.96 个月。

3 讨论

本研究发现，在连续的 7 823 例接受乳腺癌手术治疗的患者中，共有 106 例患者发生单纯 LRR，其中 56 例患者其原发灶和 LRR 病灶可进行 ER、PR、HER-2 和 Ki67 状态的检测，符合率分别 76.8%、76.8%、89.1% 和 77.8%。ER、PR 和 Ki67 在原发灶和 LRR 病灶的一致性为中等，而 HER-2 状态的一致性较高 (κ 值 >0.6)。共有 18 例患者 (32.1%) 激素受体和 / 或 HER-2 状态发生变化，其中 7 例 (38.9%) 患者改变后续治疗方案。改变后续治疗方案组的患者的无进展间期高于维持原方案组的患者，但差异没有统计学意义。

乳腺癌局部治疗从“最大可耐受”到目前的“最小有效”治疗，保乳手术和 SLNB 是早期乳腺癌的首选手术方式，因而术后 LRR 的模式也发生了改变。但是 LRR 事件发生率较低，年发生率低于 1%，临幊上较难开展前瞻性

临床研究，评估其确切的有效治疗方案。在本中心手术的连续 7 823 例乳腺癌患者中，中位随访时间 32 个月，只有 106 例患者发生单纯 LRR，发生率只有 1.4%。LRR 包括 IBTR、胸壁复发和区域淋巴结复发。一项来自美国国立癌症数据库的研究入组了 11 046 名 II ~ III 期乳腺癌患者，有 445 名患者 (4.0%) 在术后 5 年内发生了 LRR，其中有 325 名患者未合并远处转移，单纯 LRR 的发生率为 2.9%^[8]；IBTR、胸壁复发和同侧区域淋巴结复发分别占全部 LRR 患者中的 32.4%、30.8% 和 36.9%。在本研究入组的不合并远处转移的 56 例 LRR 患者中，52 例患者为单部位 LRR，IBTR、胸壁复发和同侧区域淋巴结复发的比例分别为 42.8%、26.8% 和 21.4%，该结果可能与入组患者的既往临床病理指标不同以及 LRR 患者均为不合并远处转移有关。

根据乳腺癌 ER、PR、HER-2 和 Ki67 状态，可将乳腺癌分为不同的分子分型，并指导后续全身治疗方案的选择。对于初始复发转移乳腺癌患者，复发转移灶的穿刺活检是首先推荐的，除了明确其是否转移之外，还可进行 ER、PR 和 HER-2 状态的检测，指导后续治疗方案的制定^[9]。但由于检测方法、疾病的异质性、既往辅助治疗和复发部位的不同，乳腺癌转移灶的 ER、PR 和 HER-2 状态会发生改变。对于 ER、PR 和 HER-2 状态的检测，初始较多选择免疫组化方法检查，其受抗体和检测条件影响较大；而对于 HER-2 状态的检测，原位免疫荧光杂交方法较少受抗体和检测条件影响^[10]。随着新一代测序技术的出现，我们能够更好地认识乳腺癌的异质性，评估肿瘤内部的异质性，其异质性也会影响受体状态的检测。另外，乳腺癌在发生侵袭和转移后，会发生基因组的克隆进化，侵袭性强的相关基因或者表型可能在复发转移病灶中表达水平升高，从而影响其分子标志物的检测^[11-14]。最后，乳腺癌细胞可能存在对特定治疗药物的选择，例如内分泌治疗或者靶向治疗，选择性杀伤 ER 阳性或者 HER-2 阳性乳腺癌细胞，从而导致 ER 或 HER-2 阴性肿瘤细胞增殖，引起复发转移病灶和原发灶 ER、HER-2 状态的改变^[5, 10]。我们的既往研究^[15]显示，在晚期乳腺癌患者中，乳腺癌原发灶和转移灶在 ER、PR 和 HER-2 状态检测的符合率分别为 87.4%、74.2% 和 90.3%；meta 分析^[16]显示，乳腺癌转移病灶 ER 和 PR 状态与原发灶会发生 20% ~ 30% 的改变，HER-2 状态的改变比例约为 10%。但对于单纯乳腺癌 LRR 患者，目前较少研究评估 ER、PR 和 HER-2 在原发灶和 LRR 病灶中的符合率。本研究 HER-2 状态的符合率高于 ER 和 PR，与晚期肿瘤远处转移病灶的符合率情况一致，可能与 HER-2 状态需进一步行荧光原位杂交检测



有关，较少受辅助治疗以及转移部位的影响。

明确乳腺癌复发转移病灶的ER、PR和HER-2状态，可以指导后续治疗方案的选择；但是对于原发灶和转移灶的上述指标状态不符合时，需根据哪个指标制定后续的治疗方案，来自小样本的回顾性研究结果尚不一致^[17-20]。目前有2个前瞻性研究，评估如何根据原发灶和复发病灶的受体状态，进行后续治疗方案的选择。在Amir等^[21]报道的一项研究中，入组了121名经活检证实的复发转移性乳腺癌患者，其原发灶与LRR病灶ER、PR和HER-2状态的符合率分别为84.0%、59.6%和90.4%；共有44例患者受体状态发生改变，其中17例（38.6%）患者改变了后续乳腺癌系统性治疗方案。BRITS(Breast Recurrence in Tissues Study)研究^[22]分析了20家医院共137名复发转移性乳腺癌患者，原发灶和转移灶的ER、PR和HER-2状态的符合率分别为88.8%、75.2%和97.1%；共有34例（24.8%）患者出现原发灶和复发灶受体状态改变，其中有24例（70.6%）患者改变了后续的全身治疗方案。以上研究提示对于复发转移病灶受体状态的检测，对后续治疗方案的选择有一定的指导作用。但对于乳腺癌LRR患者，其

受体状态改变是否影响后续治疗方案的选择，目前尚无单独的研究报道。在本研究中，我们纳入56例LRR患者，共有18例患者原发灶和LRR病灶受体状态不符，其中7例（38.9%）患者改变了后续全身治疗方案，提示对于LRR患者，其LRR病灶受体状态的检测，可以更好地指导后续全身治疗。

本研究中存在下述不足：①入组患者的例数较少，只有56例患者发生单纯LRR，对于激素受体和HER-2不符的影响因素较难进一步地进行相关性分析。②本研究仅入组单纯LRR患者，可能增加选择偏倚；7例根据LRR病灶受体状态改变后续治疗方案的患者，由于入组例数少和随访时间短，较难分析对预后的影响。③LRR患者受体状态发生改变，其具体的原因以及潜在的生物学行为，尚未开展转化研究探索。

综上所述，本研究入组的56例单纯LRR乳腺癌患者，其原发灶和LRR病灶的ER、PR和Ki67状态具有中度一致性，而HER-2状态具有较高的一致性。对于原发灶和LRR病灶受体状态不符的乳腺癌患者，38.9%的患者更改了后续治疗方案，待进一步研究验证其对预后的作用。

参·考·文·献

- [1] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [2] 金泽宇, 陆裕杰, 陈伟国, 等. 乳腺癌术后局部区域复发及再手术的相关因素分析[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(5): 366-372.
- [3] 陈小松, 沈坤炜. 乳腺癌局部区域复发的外科和综合诊疗策略[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(2): 92-96.
- [4] Vincent-Salomon A, Jouve M, Genin P, et al. HER2 status in patients with breast carcinoma is not modified selectively by preoperative chemotherapy and is stable during the metastatic process[J]. Cancer, 2002, 94(8): 2169-2173.
- [5] Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women[J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 97(3): 237-244.
- [6] Zhu S, Wu J, Huang O, et al. Clinicopathological features and disease outcome in breast cancer patients with hormonal receptor discordance between core needle biopsy and following surgical sample[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(9): 2779-2786.
- [7] Chen XS, Sun L, Mao Y, et al. Preoperative core needle biopsy is accurate in determining molecular subtypes in invasive breast cancer[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 390.
- [8] Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB, et al. Risk of synchronous distant recurrence at time of locoregional recurrence in patients with stage II and III breast cancer (AFT-01)[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(10): 975-980.
- [9] Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)[J]. Ann Oncol, 2018, 29(8): 1634-1657.
- [10] Kurbel S. Selective reduction of estrogen receptor (ER) positive breast cancer occurrence by estrogen receptor modulators supports etiological distinction between ER positive and ER negative breast cancers[J]. Med Hypotheses, 2005, 64(6): 1182-1187.
- [11] Pertschuk LP, Axiotis CA, Feldman JG, et al. Marked intratumoral heterogeneity of the proto-oncogene Her-2/neu determined by three different detection systems[J]. Breast J, 1999, 5(6): 369-374.
- [12] Shipitsin M, Campbell LL, Argani P, et al. Molecular definition of breast tumor heterogeneity[J]. Cancer Cell, 2007, 11(3): 259-273.
- [13] Navin N, Kendall J, Troge J, et al. Tumour evolution inferred by single-cell sequencing[J]. Nature, 2011, 472(7341): 90-94.
- [14] Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(2): 277-289.
- [15] 瞿晴, 许颖, 陈小松, 等. 乳腺癌术后可疑复发转移病灶再活检的价值[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(35): 2820-2822.
- [16] Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(6): 568-580.
- [17] Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, et al. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease[J]. Br J Cancer, 2005, 93(5): 552-556.
- [18] Hoefnagel LD, van de Vijver MJ, van Slooten HJ, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(5): R75.
- [19] Gong Y, Han EY, Guo M, et al. Stability of estrogen receptor status in breast carcinoma: a comparison between primary and metastatic tumors with regard to disease course and intervening systemic therapy[J]. Cancer, 2011, 117(4): 705-713.
- [20] Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21): 2601-2608.
- [21] Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(6): 587-592.
- [22] Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS) [J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(6): R92.

〔收稿日期〕 2019-02-18

〔本文编辑〕 瞿麟平

