

乳腺癌临床病理特征对预后判断的价值

沈晓东, 潘高峰, 刘维燕, 丁军彬

[摘要] **目的:** 分析乳腺癌患者术后临床病理学特征、治疗以及预后, 探讨其预后的影响因素。 **方法:** 收集 338 例可手术的经病理证实的乳腺癌患者的临床及病理学资料, 回顾性分析其临床及病理学特征、复发转移及生存情况, 通过生存分析研究预后相关因素。 **结果:** 患者的随访时间为 4~115 个月, 中位随访时间 42 个月, 患者术后 5 年无病生存 (DFS) 率为 77.46%, 5 年总生存 (OS) 率为 81.69%。单因素分析结果显示, 影响患者 DFS 及 OS 的因素包括: 肿瘤大小、淋巴结转移数目以及放疗 ($P < 0.01$), 多因素分析结果显示肿瘤大小以及淋巴结转移数目是乳腺癌患者 DFS 和 OS 的独立影响因素 ($P < 0.01$)。 **结论:** 肿瘤大小和淋巴结转移数目是影响乳腺癌患者预后的独立危险因素。

[关键词] 乳腺肿瘤; 预后; 临床病理特征; 生存分析

[中图分类号] R 737.9

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.12.033

The value of the clinicopathological features of breast cancer in the judgement of the prognosis of patients

SHEN Xiao-dong, PAN Gao-feng, LIU Wei-yan, DING Jun-bin

(Department of General Surgery, Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai 201199, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinicopathological features, treatment and prognosis of patients with breast cancer, and investigate the influencing factors of prognosis. **Methods:** The clinical data of the clinicopathological characteristics, recurrence, metastasis and survival in 338 breast cancer patients diagnosed by pathology were retrospectively analyzed, and the influencing prognosis factor was investigated by survival analysis. **Results:** All patients were followed up for 4 to 115 months, and the median follow-up time was 42 months. The 5-year disease-free survival (DFS) and 5-year overall survival (OS) rates were 77.46% and 81.69%, respectively. The univariate analysis indicated that the tumor size, number of lymph node metastasis and radiotherapy were the influencing factors of DFS and OS ($P < 0.01$). The multivariate Cox regression analysis indicated that the tumor size and number of lymph node metastasis were the independent influencing factor of DFS and OS in breast cancer patients. **Conclusions:** The tumor size and number of lymph node metastasis are the independent influencing factor of prognosis in patients with breast cancer.

[Key words] breast neoplasms; prognosis; clinicopathologic features; survival analysis

乳腺癌已成为女性最常见的恶性肿瘤, 且每年发病率呈逐渐上升趋势, 严重危害女性健康。提高乳腺癌的治愈率, 改善乳腺癌患者的生存质量成为了乳腺肿瘤专家们研究的重点。随着乳腺癌的治疗方法不断增加和改进, 患者生存时间不断延长。近年来, 全球学者致力于乳腺癌预后因素的研究, 为乳腺癌患者个体化的治疗提示依据。乳腺癌患者术后的预后因素既与乳腺癌患者的临床病理因素有关, 亦与合理的术后辅助治疗方法等相关。本文回顾性分析了本院 2006-2014 年 338 例乳腺癌患者的临床特征、病理类型、治疗方案与预后的关系, 探索影响乳腺癌预后的相关因素。现作报道。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集我院外科于 2006-2014 年收治的、经手术及病理确诊为乳腺癌的患者 338 例, 其中男 4 例, 女 334 例; 发病年龄 27~93 岁, 中位发病年龄 60 岁。这些患者中不包括接受手术时已证实存在远处转移或者根治性手术前已使用过包括化疗在内的针对乳腺癌的系统性治疗患者。

1.2 临床特征 肿瘤直径 ≤ 2 cm 165 例, 直径 $> 2 \sim 5$ cm 166 例, 直径 > 5 cm 7 例。手术后病理证实无腋窝淋巴结转移 235 例, 1~3 枚淋巴结转移 59 例, 4~9 枚淋巴结转移 24 例, ≥ 10 枚淋巴结转移 20 例。术后转移淋巴结个数按国际抗癌联盟分期: 0 枚, N0; 1~3 枚, N1; 4~9 枚, N2; ≥ 10 枚, N3。

1.3 病理组织学类型以及分子分型 浸润性导管癌 255 例, 浸润性小叶癌 27 例, 导管内癌 29 例, 小叶原位癌 6 例, 黏液样腺癌 5 例, 其他病理类型 16

[收稿日期] 2015-11-10

[作者单位] 复旦大学附属闵行医院(上海市闵行区中心医院) 普外科, 上海 201199

[作者简介] 沈晓东(1982-), 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 刘维燕, 主任医师. E-mail: 18918169045@189.cn

例。雌激素受体(ER)阳性者 211 例,ER 阴性者 127 例;孕激素受体(PR)阳性者 188 例,PR 阴性者 150 例;人表皮生长因子受体-2(Her-2)阳性者 226 例,阴性者 112 例;p53 阳性者 139 例,p53 阴性 199 例;Ki67 < 14% 者 113 例,Ki67 \geq 14% 者 225 例。

1.4 治疗情况 本组患者均接受手术治疗,其中行乳腺癌根治术 3 例,行乳腺癌改良根治术 282 例,行保乳根治术 29 例,单纯乳房切除术 13 例,乳房象限切除术 10 例,乳房小叶切除术 1 例。患者术后恢复良好,其中术后辅助化疗 252 例,占 74.56%,其中使用蒽环类药物化疗者有 125 例,使用紫杉类药物化疗者有 32 例,使用蒽环联合紫杉类药物化疗者有 88 例,使用 CMF 方案化疗 4 例,培美曲塞化疗者有 2 例,使用希罗达化疗者有 1 例,未行化疗 86 例。术后给予辅助放疗者 75 例,占 22.19%。其中,淋巴结转移 3 个以上者(N2 或者 N3)、肿瘤体积较大、保乳手术者以及部分淋巴结转移 N1 的高危患者推荐予以放疗。

1.5 随访 采用门诊定期复查随访、电话随访,将首次手术确诊日期作为随访起始时间,随访截止日期为 2015 年 8 月 30 日。预后评价指标为 5 年无病生存(disease free survival, DFS)以及总生存(overall survival, OS)情况。DFS 事件包括:局部或者区域复发,远处转移,对侧乳腺癌复发或者病死;OS 事件包

括任何原因引起的病死。

1.6 统计学方法 采用 χ^2 检验和秩和检验,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,多因素分析采用 Cox 回归模型分析。

2 结果

2.1 患者生存情况 本组患者的随访时间为 4 ~ 115 个月,中位随访时间为 42 个月。在随访过程中,出现复发转移 57 例,病死 45 例,其中 9 例患者出现局部或者区域复发,3 例患者出现对侧乳腺癌,45 例患者出现远处转移,最常见的首发转移部位为骨,共 25 例,其次为肺转移,共 14 例,另外肝转移 3 例,脑转移 2 例,卵巢转移 1 例。乳腺癌患者术后 5 年 DFS 率为 77.46%,5 年 OS 率为 81.69%。

2.2 乳腺癌患者不同临床病理特征间预后比较 结果显示影响 DFS 的因素为:肿瘤大小、淋巴结转移数目和是否放疗($P < 0.01$)。影响 OS 的因素为:肿瘤大小、淋巴结转移数目和是否放疗($P < 0.01$) (见表 1)。肿瘤大小、淋巴结转移数目以及放疗的生存曲线见图 1~6。

2.3 乳腺癌患者预后多因素分析 结果显示肿瘤大小以及淋巴结转移数目是影响乳腺癌患者 5 年 DFS 和 OS 的独立危险因素($P < 0.01$) (见表 2~3)。

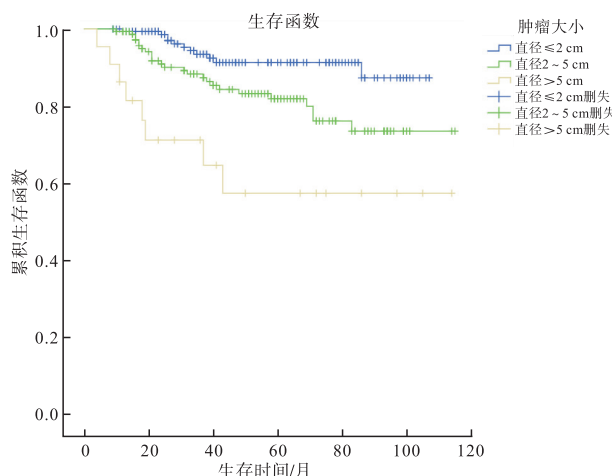


图1 不同肿瘤直径的总体生存曲线

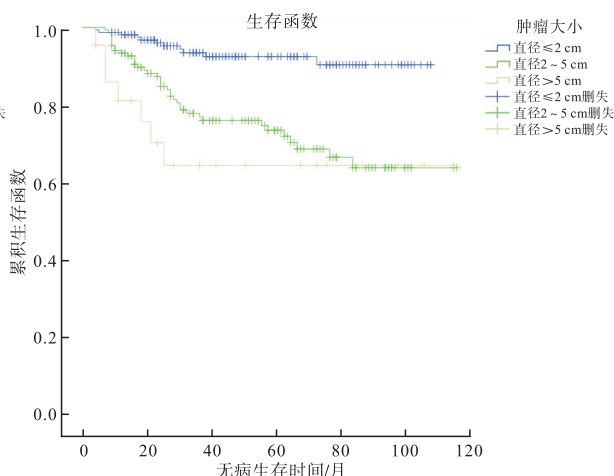


图2 不同肿瘤直径的无病生存曲线

3 讨论

根据乳腺癌患者术后病理分期,包括 T 分期、N 分期,以及激素受体的免疫组织化学表型等因素,选择术后化疗、放疗、靶向治疗以及内分泌治疗等辅助治疗,制定合理的综合治疗方案变得愈来愈重要。为了更好地选择治疗方法,我们需要准确地判断

预后。

3.1 复发和转移情况 本研究收集 338 例乳腺癌患者,回顾性分析患者的临床特征、病理类型、治疗方案与预后的关系,其 5 年 DFS 率为 77.46%,OS 率为 81.69%,术后出现复发转移的有 57 例,复发率 16.864%,其中 25 例为骨转移,最为常见,与相关文献报道^[1-2]基本一致。该组患者出现复发或者

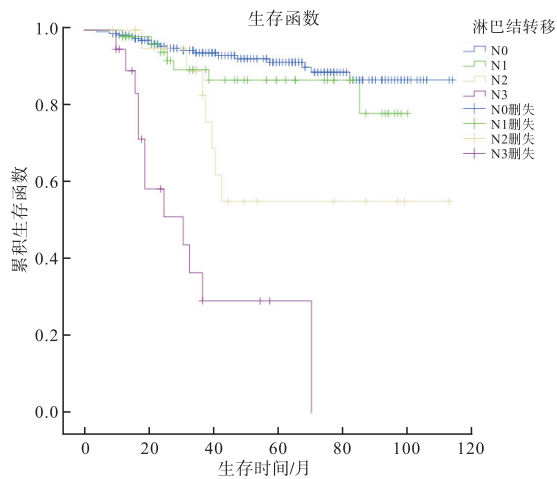


图3 不同淋巴结转移状态的总体生存曲线

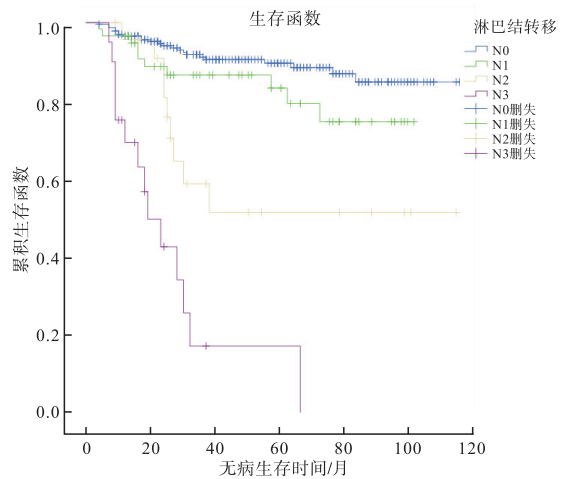


图4 不同淋巴结转移状态的无瘤生存曲线

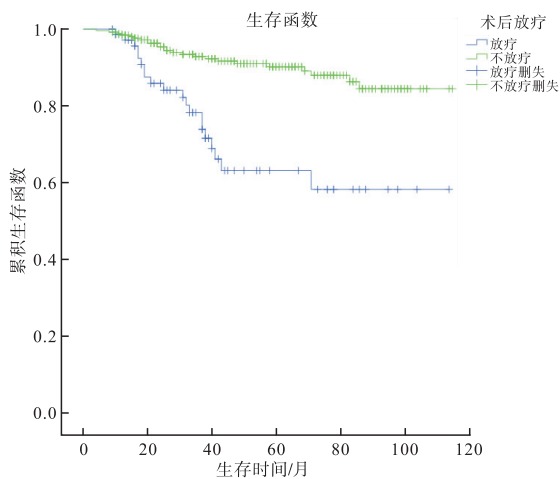


图5 有无放疗的总体生存曲线

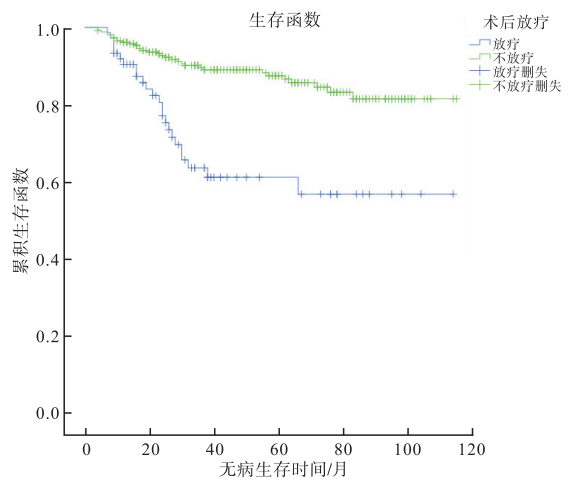


图6 有无放疗的无瘤生存曲线

转移的中位时间为术后 23 个月,符合相关文献报道^[2]指出术后 1~3 年是乳腺癌患者出现复发、转移的高峰期。

3.2 年龄因素 本组患者发病年龄为 27~93 岁,中位发病年龄 60 岁。相关报道^[3]指出,发病年龄是乳腺癌的独立预后因素,分析其原因可能是青年乳腺癌肿瘤分级较高、淋巴血管受侵较多、导管内癌成分较多以及 ER 阴性较多等。但是本研究显示青年乳腺癌患者与中年、老年患者相比,其 DFS 和 OS 事件差异无统计学意义,可能与本组病例中 ≤ 35 岁只有 11 例,且失访 4 例,样本量太小有关。这也要求我们在今后的工作中加强随访观察 ≤ 35 岁的青年乳腺癌病例。

3.3 肿瘤体积 邵志敏等^[4]研究证实,乳腺癌患者的生存时间因肿瘤体积的不同而呈台阶式改变,肿瘤越大,生存时间越短。CARTER 等^[5]在研究了 24 740 例乳腺癌患者资料后发现,肿瘤直径 ≤ 2 cm 患者,不论有无淋巴结转移,其 5 年 OS 率为

91.3%, 2~5 cm 者为 79.8%, >5 cm 者则为 62.7%。本研究显示,肿瘤大小是影响乳腺癌预后的危险因素 ($P < 0.01$),Cox 模型多因素分析也进一步证实了肿瘤大小是影响乳腺癌预后的独立危险因素 ($P < 0.01$),因此对于肿瘤较大的患者,应给予足够重视,加强综合治疗。

3.4 淋巴结转移 很多研究^[6-8]指出,淋巴结转移是乳腺癌最重要的独立预后因素,淋巴结转移数目越多,局部复发或者远处转移的可能性越大,DFS 和 OS 时间就越短。曹华等^[9]选择乳腺癌患者术后年龄、月经情况、术后 T 分期、N 分期、受体、化疗等因素进行 DFS 和 OS 的预后分析,显示患者的 DFS 和 OS 仅与淋巴结有无转移有关。本研究中 Cox 回归多因素分析亦显示,淋巴结分期是影响患者 DFS 和 OS 的独立危险因素。

3.5 化疗与预后 研究^[10]表明,化疗能明显延长乳腺癌患者的生存时间,含蒽环类药物方案 (AC, CAF) 优于 CMF 方案。对于乳腺癌患者,将蒽环类

表 1 乳腺癌患者不同临床病理特征间预后比较 (n)

临床病理特征	n	OS			DFS		
		事件数	χ^2	P	事件数	χ^2	P
年龄/岁							
≤35	11	1			2		
>35 ~60	168	16	4.80	>0.05	25	0.94	>0.05
>60	159	28			30		
肿瘤大小/cm							
≤2	164	11			11		
>2 ~5	152	26	18.22	<0.01	39	23.96	<0.01
>5	22	8			7		
手术方式							
根治术	3	1			1		
改良根治	282	39			52		
保乳根治	29	0	9.21 [△]	>0.05	0	7.84 [△]	>0.05
单纯乳房切除	13	4			3		
象限切除	10	1			1		
小叶切除	1	0			0		
病理类型							
浸润性导管癌	262	37			48		
浸润性小叶癌	18	3			5		
导管内癌	37	2	3.21 [△]	>0.05	1	8.01 [△]	>0.05
黏液腺癌	17	3			3		
其他	4	0			0		
淋巴结分期							
N0	235	19			24		
N1	59	7	48.53 [△]	<0.01	10	54.82 [△]	<0.01
N2	24	7			9		
N3	20	12			14		
ER							
阳性	211	28	0.00	>0.05	36	0.02	>0.05
阴性	127	17			21		
PR							
阳性	188	25	0.00	>0.05	33	0.14	>0.05
阴性	150	20			24		
Her-2							
阳性	224	28	0.38	>0.05	41	0.98	>0.05
阴性	114	17			16		
p53							
阳性	139	20	0.24	>0.05	28	1.81	>0.05
阴性	199	25			29		
Ki67							
<14%	113	17	0.44	>0.05	23	1.47	>0.05
≥14%	225	28			24		
化疗方案							
不化疗	86	12			11		
蒽环类	125	12			18		
紫杉类	32	6	2.85 [△]	>0.05	7	4.31 [△]	>0.05
蒽环类 + 紫杉类	88	14			20		
其他	7	1			1		
放疗							
是	75	20	14.89	<0.01	2433	15.75	<0.01
否	263	25					

△示 Hc 值

表 2 乳腺癌患者 OS 的多因素生存分析 (Cox 模型)

影响因素	B	SE	Wald	ν	P	Exp(B)	95.0% CI 用于 Exp(B)	
							下限	上限
肿瘤大小	0.718	0.253	8.030	1	<0.01	2.050	1.248	3.367
淋巴结转移	0.818	0.196	17.437	1	<0.01	2.266	1.544	3.327
术后放疗	-0.063	0.480	0.017	1	>0.05	0.939	0.366	2.407

表 3 乳腺癌患者 DFS 的多因素生存分析 (Cox 模型)

	B	SE	Wald	ν	P	Exp(B)	95.0% CI 用于 Exp(B)	
							下限	上限
肿瘤大小	0.763	0.221	11.934	1	<0.01	2.145	1.391	3.306
淋巴结转移	0.833	0.170	23.902	1	<0.01	2.301	1.648	3.214
术后放疗	0.120	0.423	0.080	1	0.777	1.127	0.492	2.582

和紫杉类药物纳入辅助化疗方案已经基本达成共识,其他化疗药物的循证医学的证据尚不足^[11]。尽管本研究结果显示,不同化疗方案并不是影响乳腺癌患者术后 DFS 和 OS 的危险因素,但是化疗作为术后治疗的一种辅助治疗,旨在消灭亚临床微小转移灶,对于延长生存时间也是十分重要的^[12]。

3.6 放疗与预后 本组患者中,淋巴结转移 3 枚以上者、肿瘤体积较大者、保乳手术者以及部分 N1 高危患者推荐接受放疗。目前认为对于 T1 ~ T2 期乳腺癌改良根治术后腋淋巴结转移 ≥ 4 枚的患者,术后应行预防性放疗,但是对于伴有 1 ~ 3 枚腋淋巴结阳性的乳腺癌患者,术后是否行放疗存在一定的争议。RANGAN 等^[13]曾报道,1 ~ 3 个淋巴结转移乳腺癌患者术后经过化疗和/或内分泌治疗后,局部复发率可控制在 10% 左右,然而也有报道^[14-16]倾向于放疗可以改善这些患者的局部控制。本研究通过单因素分析显示,是否放疗乳腺癌患者术后 DFS 和 OS 的差异有统计学意义 ($P < 0.01$),但是经 Cox 回归多因素分析显示,放疗与否并非乳腺癌术后 DFS 和 OS 的影响因素 ($P > 0.05$),与国内外相关报道不一致,可能受样本量限制,并且对各组患者的放疗选择不能控制有关。

3.7 ER、PR、Her-2 与预后 联合检查 ER、PR 以及 Her-2 可以提高评估乳腺癌患者预后的准确度。然而,本组研究结果未发现 ER、PR、Her-2 不同表达状况间 DFS 和 OS 的不同 ($P > 0.05$)。考虑原因有以下几点:(1)部分乳腺癌患者缺乏 ER、PR 或 Her-2 的免疫组织化学结果,并且部分病例失访;(2)免疫组织化学方法影响因素较多,须有严格经过质量认证的实验室控制体系,文献^[17-18]报道 Her-2 的阳性

表达率为 10% ~ 30%, 这个广泛的范围反映了不同地域临床病理学特征及检测方法的不同。而该组病例 Her-2 的检测结果显示阳性表达率高达 66.27%, 可能与我们病理科的阳性检测标准不够严格或者准确有关。

综上所述, 本研究显示原发肿瘤大小、淋巴结转移数目以及放疗对乳腺癌患者术后 DFS 和 OS 均有影响, 而 Cox 回归多因素分析显示原发肿瘤大小和淋巴结转移数目是影响乳腺癌患者预后的独立危险因素, 因此这部分患者需要更大强度的治疗和更加密切的随访监测。

[参 考 文 献]

- [1] MAHMOOD H, FAHEEM M, MAHMOOD S, *et al.* Impact of age, tumor size, lymph node metastasis, stage, receptor status and menopausal status on overall survival of breast cancer patients in Pakistan[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(3):1019.
- [2] FOULKES WD, SMITH IE, REIS-FILHO JS. Triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363:1938.
- [3] HAN W, KIM SW. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2004(4):82.
- [4] 邵志敏, 沈镇宙. 乳腺癌的预后因素研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2001, 11(5):96.
- [5] CARTER CL, ALLEN C, HENSON DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases [J]. *Cancer*, 1989, 63(1):181.
- [6] 沈松杰, 孙强, 周易冬, 等. 三阴性乳腺癌预后相关因素分析 [J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(11):1000.
- [7] YAO-LUNG K, CHEN DR, CHANG TW. Clinicopathological features of triple-negative breast cancer in Taiwanese women[J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(5):500.
- [8] TURKER I, ARSLAN UY, YAZICI O, *et al.* Prognostic Factors in Operated Stage III C, Pathological N3a Breast Cancer Patients [J]. *Breast Care*, 2014, 9(6):421.
- [9] 曹华, 闫茂生, 郑涛, 等. 132 例三阴性乳腺癌患者的临床特征

与预后分析[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2009, 23(2):101.

- [10] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials[J]. *Lancet*, 2005, 365(9472):1687.
- [11] 倪晨, 李婷, 吴振华, 等. 三阴性乳腺癌化疗进展[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(4):316.
- [12] JONES RL, WALSH G, ASHLEY S, *et al.* A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2):305.
- [13] RANGAN AM, AHERN V, YIP D, *et al.* Local recurrence after mastectomy and adjuvant CMF: implications for adjuvant radiation therapy[J]. *Aust N Z Surg*, 2000, 70(9):649.
- [14] HUANG CJ, HOU MF, CHUANG HY, *et al.* Comparison of clinical outcome of breast cancer patients with T1-2 tumor and one to three positive nodes with or without postmastectomy radiation therapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(8):711.
- [15] DURAKER N, DEMIR D, BATI B, *et al.* Survival benefit of post-mastectomy radiotherapy in breast carcinoma patients with T1-2 tumor and 1-3 axillary lymph node(s) metastasis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(7):601.
- [16] COSAR R, UZAL C, TOKATLI F, *et al.* Postmastectomy irradiation in breast cancer patients with T1-2 and 1-3 positive axillary lymph nodes: is there a role for radiation therapy? [J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6(1):28.
- [17] SU Y, ZHENG Y, ZHENG W, *et al.* Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11(1):292.
- [18] YIN W, JIANG Y, SHEN Z, *et al.* Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e21030.

(本文编辑 刘梦楠)