



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.018
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.018
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(8):1193-1197.

· 临床研究 ·

I_A期乳腺癌临床病理特征及预后相关因素分析

陆宁, 刘晓东, 谢晓娟, 汪旭

(天津医科大学肿瘤医院 乳腺肿瘤科 / 国家肿瘤临床医学研究中心 / 天津市“肿瘤防治”重点实验室 / 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 / 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津 300060)

摘要

目的: 探讨 I_A 期乳腺癌患者的临床病理特征与预后因素。

方法: 回顾性分析 2004 年 1 月—2009 年 12 月天津医科大学肿瘤医院收治的 156 例 I_A 期 (T₁N₀M₀,) 乳腺癌患者的临床病理资料。

结果: 156 例患者均为女性; 病理类型以浸润性导管癌为主 (115 例, 73.7%); 原发肿瘤大小以 T_{1c} 居多 (77 例, 49.4%); 组织学分级以 II 级 (79 例, 50.6%) 及 III 级 (58 例, 37.2%) 为主。5 年无进展生存 (PFS) 为 93.3%, 5 年总生存 (OS) 为 99.1%。单因素分析结果显示, 组织学分级、Ki-67 表达及淋巴脉管侵犯与患者的 PFS 有关 (均 $P < 0.05$); 多因素分析显示, 组织学分级及 Ki-67 表达情况是影响患者 PFS 的独立预后因素 (均 $P < 0.05$)。

结论: I_A 期乳腺癌患者虽然总体预后较好, 但对于某些亚组患者而言, 预后较差, 该类患者的复发转移风险较大。

关键词

乳腺肿瘤; 无病生存; 危险因素

中图分类号: R737.9

Clinicopathologic characteristics and prognostic factors of stage I_A breast cancer

LU Ning, LIU Xiaodong, XIE Xiaojuan, WANG Xu

(Department of Breast Oncology/National Clinical Research Center for Cancer/Tianjin Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy/Tianjin Clinical Research Center for Malignant Tumors/Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Treatment, Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China)

Abstract

Objective: To investigate the clinicopathologic characteristics and prognostic factors of patients with stage I_A breast cancer.

Methods: The clinicopathologic data of 156 patients with I_A stage (T₁N₀M₀) breast cancer treated in Cancer Hospital of Tianjin Medical University from January 2004 to December 2009 were retrospectively analyzed.

Results: Of the 156 patients, all cases were female; infiltrate ductal carcinoma accounted for the majority of the pathological types (115 cases, 73.7%), the primary tumor sizes were mostly classified as T_{1c} (77 cases, 49.4%)

基金项目: 国家科技支撑计划资助项目 (2005BAI12B15)。

收稿日期: 2016-05-08; 修订日期: 2016-07-11。

作者简介: 陆宁, 天津医科大学肿瘤医院主治医师, 主要从事乳腺癌综合治疗、肿瘤免疫治疗及信号转导通路机制等基础方面的研究。

通信作者: 陆宁, Email: luning@medmail.com.cn

and histological grades were mainly grade II (79 cases, 50.6%) and III (58 cases, 37.2%). The 5-year progression-free survival (PFS) was 93.3% and overall survival (OS) was 99.1%, respectively. Univariate analysis showed that histological grade, Ki-67 expression and lymphovascular invasion were significantly related to the PFS of the patients (all $P < 0.05$). Multivariate analysis identified that histological grade and Ki-67 expression were independent prognostic factors for PFS of the patients (both $P < 0.05$).

Conclusion: Although the overall prognosis of stage I_A breast cancer patients is favorable, patients in some subgroups still have great risk of recurrence and metastases, and they have a poor prognosis.

Key words Breast Neoplasms; Disease-Free Survival; Risk Factors

CLC number: R737.9

近几十年来, 乳腺癌发病率在世界范围内呈上升趋势, 已是女性最常见的恶性肿瘤, 也是最常见的女性肿瘤死因^[1]。伴随着健康意识的提高, 影像学诊断技术的发展, 更多的乳腺癌患者在早期即得到明确诊断。针对这些淋巴结阴性且体积小的早期乳腺癌 (T₁N₀M₀, I_A期), 选择治疗方案, 也是进行个体化治疗的重点之一。本研究通过收集早期乳腺癌患者的临床资料, 分析其病理特征、治疗及预后, 旨在为乳腺癌的治疗提供借鉴资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 纳入患者 选取 2004 年 1 月—2009 年 12 月天津医科大学肿瘤医院收治的 156 例早期乳腺癌 (T₁N₀M₀, I_A期) 患者的临床材料, 所有患者均为女性。早期乳腺癌诊断均经病理学证实, 具备完整病历和资料。排除标准为临床资料不完整及合并其他恶性肿瘤病史者。

1.1.2 观察指标 雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 检测采用免疫组织化学法, 根据其检测结果, 若结果显示阳性细胞 $\geq 10\%$, 那么受体检测为阳性。参考美国临床肿瘤学会 (ASCO) / 美国病理学家协会 (CAP) 指南对人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 进行检测, 根据其推荐的评分标准判定结果, 阴性: HER-2 免疫组织化学染色 0 或 (+), 阳性: (+++); 对 (++) 进行验证时采用采用荧光原位杂交 (FISH), 未进一步进行 FISH 验证的 HER-2 染色 (++) 被归入表达不详组。Ki-67 的表达水平计算: 阳性细胞数 $< 14\%$ 为低表

达, 阳性细胞数 $\geq 14\%$ 为高表达。按 WHO 颁布的组织学肿瘤分级: 根据核分裂计数、细胞核的多形性以及腺管的形成程度, 上述项评分从 1~3 分, 将 3 类分数相加, 评出 3 个等级: 3~5 分为 I 级, 6~7 分为 II 级, 8~9 分为 III 级。

1.2 方法

1.2.1 治疗 部分患者术后 (保乳术或改良根治术) 接受 CMF (环磷酰胺 + 甲氨蝶呤 + 氟尿嘧啶) 方案、AC (蒽环类 + 环磷酰胺) 方案、TC (多西他赛 + 环磷酰胺) 方案或其他方案化疗, HER-2 患者接受曲妥珠单抗治疗; 其他患者未接受化疗及抗 HER-2 靶向治疗; 根据患者的具体情况在术后选择性接受放疗。

1.2.2 随访 对患者进行随访时采用电话询问或住院检查方式。把乳腺癌确诊时间作为随访开始时间, 截止日为 2015 年 12 月 31 日。无进展生存 (PFS) 时间为乳腺癌确诊时间至疾病出现发展时间; 总生存 (OS) 时间为乳腺癌确诊至死亡的时间或随访截止日。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验, 应用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 单因素分析采用 Log-rank 检验, 多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征及治疗方法

所有初诊为 I_A 期 (T₁N₀M₀) 乳腺癌患者临床病理特征及对应的治疗方法如表 1 所示。

表 1 156 例患者的一般资料

临床资料	n (%)
分期	
T _{1mic} ~T _{1a}	34 (21.8)
T _{1b}	45 (28.8)
T _{1c}	77 (49.4)
组织学分级	
低 (I)	19 (12.2)
中 (II)	79 (50.6)
高 (III)	58 (37.2)
Ki-67 表达	
< 14%	50 (32.0)
≥ 14%	106 (68.0)
淋巴脉管侵犯	
有	76 (48.7)
无	80 (51.3)
手术类型	
保乳手术	68 (43.6)
改良根治术	83 (53.2)
非手术	5 (3.2)

2.2 生存分析

2.2.1 单因素分析 所有患者的中位随访期为 43 个月, 5 年 PFS 为 93.3%, OS 为 99.1%。10 例出现复发和转移, 3 例胸壁复发, 2 例同侧锁骨上淋巴结转移, 2 例肺转移和 3 例肝转移, 其中 1 例肺转移在确诊后 51 个月死亡, 2 例肝转移分别在确诊后 37、42 个月死亡。3 例死亡患者均为浸润性导管癌、组织学 II~III 级、Ki-67 ≥ 14% 及淋巴脉管侵犯。单因素分析结果显示: 组织学分级、Ki-67 表达及淋巴脉管侵犯与患者 PFS 相关 (均 P<0.05), 分期、手术方式等因素对 PFS 无明显影响 (均 P>0.05) (表 2)。

2.2.2 多因素分析 多因素分析结果显示: 组织

学分级及 Ki-67 表达情况是影响患者 PFS 的独立预后因素 (均 P<0.05) (表 3); 高组织学分级与高 Ki-67 表达患者的 PFS 明显低于组织学分级与低 Ki-67 表达患者 (均 P<0.05) (图 1)。

表 2 156 例患者预后的单因素分析 [n (%)]

因素	n	复发 / 转移	5 年 PFS	P	5 年 OS	P
分期						
T _{1mic} ~T _{1a}	34	0 (0.0)	97.9		99.9	
T _{1b}	45	3 (6.7)	97.1	0.891	99.4	0.758
T _{1c}	77	7 (9.1)	96.3		98.3	
组织学分级						
低 (I)	19	0 (0.0)	100.0		100.0	
中 (II)	79	2 (2.5)	94.8	0.039	98.6	0.069
高 (III)	58	8 (13.8)	89.1		97.3	
Ki-67 表达						
< 14%	50	2 (4.0)	97.4		98.9	
≥ 14%	106	8 (7.5)	92.8	0.046	97.1	0.070
淋巴脉管侵犯						
有	76	9 (11.8)	94.0		98.1	
无	80	1 (1.3)	99.1	0.041	99.0	0.082
手术类型						
保乳手术	68	4 (5.9)	95.9		97.8	
改良根治术	83	3 (3.6)	96.5	0.501	99.1	0.722
非手术	5	3 (60.0)	93.8		96.0	

表 3 156 例患者 PFS 的多因素分析

因素	Exp (β)	95% CI	P
病理类型	5.897	1.492~10.934	0.601
分期	2.574	1.089~5.630	0.680
组织学分级	2.266	1.457~4.639	0.027
Ki-67	2.501	0.349~6.443	0.018
淋巴脉管侵犯	0.831	0.129~2.403	0.391
手术类型	1.171	0.842~1.735	0.802

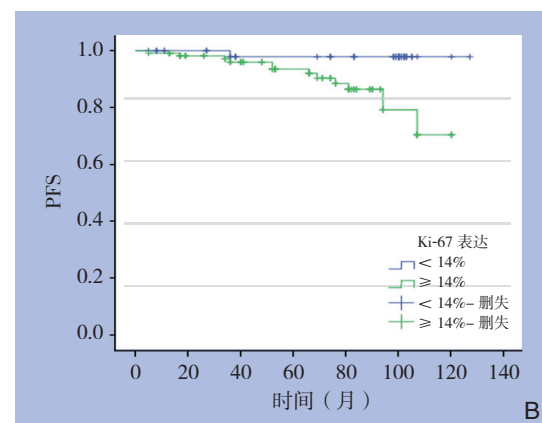
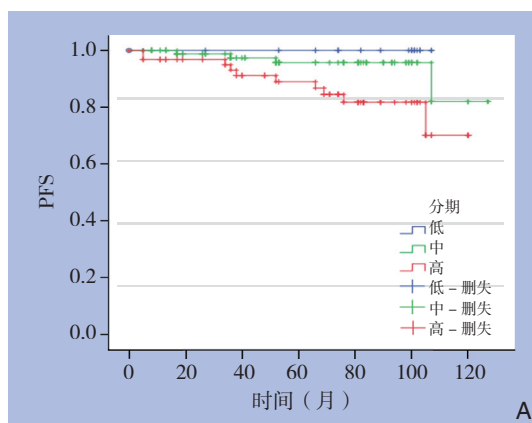


图 1 I_A 期乳腺癌患者 PFS 曲线 A: 不同组织学分级患者的比较; B: 不同 Ki-67 表达状态患者的比较

Figure 1 PFS curves of patients with stage I_A breast cancer A: Comparison between patients with different histologic grades; B: Comparison between patients with different Ki-67 expressions

3 讨论

相关研究统计显示, I_A期(T₁N₀M₀)未治疗患者中, 5年内无复发生存(RFS)为92%, 无远处复发生存(DRFS)为96.2%。提示淋巴结阴性、体积小的乳腺癌总体预后可^[2-4], 但某些亚组的患者预后差, 这主要与肿瘤生物学特征相关^[5-6]。本研究发现组织学分级、Ki-67表达以及淋巴脉管侵犯与患者PFS相关, 组织学分级及Ki-67表达情况是影响患者PFS的独立预后因素, 这与上述文献报道相似。

Vaz-Luis等^[7-8]进一步对4 113例淋巴结阴性、小肿瘤的治疗及转归进行了分析, 显示亚组中T_{1a}、T_{1b}未经化疗患者5年OS值为91%~94%, 经过化疗患者5年OS值为96%~100%。本研究发现I_A期乳腺癌患者5年PFS为96.3%, 5年OS为99.1%。该类患者对化疗绝对获益较小, 大部分新辅助或辅助化疗临床试验将其排除在外, 有关研究相对缺乏。故如何选出I_A期中预后差并能从全身辅助治疗中获益的患者是目前面临的课题之一。

Colleoni等^[9-10]对于IBCSG VIII/IX两项临床试验中2257例接受CMF方案或内分泌治疗的淋巴结阴性乳腺癌患者进行分析, 发现患者能从CMF方案中显著获益($n=303$)。MA5试验^[11-12]进一步比较CEF方案与CMF方案在早期乳腺癌中的疗效, Meta分析显示HER-2阳性肿瘤从蒽环类化疗中获益最大, 而在基底型乳腺癌中, 含蒽环类化疗疗效不如CMF方案。另外, 也有研究^[13-14]证明了4周期TC方案在早期乳腺癌中优于传统的AC方案。2015 St. Gallen会议上, Coates等^[15-16]认为对于此类低风险乳腺癌应根据肿瘤大小、亚型、分级等因素确认需要化疗以降低复发风险的患者。在一项综合多项随机对比试验中, 对结果进行Meta分析: 无论是激素受体阳性还是阴性的患者, 曲妥珠单抗治疗HER-2阳性小肿瘤患者的预后很好^[17-18]。国内部分学者^[19-20]研究发现, 早期乳腺癌患者尽管发现期别较早, 保乳根治术联合化疗对存在高危因素的患者而言, 接受术后辅助化疗还是能够获益的。

综上, 在预后方面, 对于患有I_A期乳腺癌的病患而言, 其情况较好, 但对于少数亚组患者而言, 情况不容乐观, 转移或复发几率较大。本研

究结果显示, 在对PFS的独立预后因素进行分析后, 得出Ki-67表达情况和组织学分级的影响具有独立性, 预后情况随着组织学肿瘤分级及Ki-67表达越高则越差。但本研究的是回顾性研究且入组病例较少, 随访时间较短, 患者仍需要更多循证医学证据为临床治疗的选择提供依据。

参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1):9-29.
- [2] Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34):5700-5706.
- [3] Le Du F, Eckhardt BL, Lim B, et al. Is the future of personalized therapy in triple-negative breast cancer based on molecular subtype?[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15):12890-12908.
- [4] Parinyanitikul N, Lei X, Chavez-MacGregor M, et al. Receptor status change from primary to residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and analysis of survival outcomes[J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(2):153-160.
- [5] Gamucci T, Vaccaro A, Ciancola F, et al. Recurrence risk in small, node-negative, early breast cancer: a multicenter retrospective analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(5):853-860.
- [6] Gonzalez-Angulo AM, Akcakanat A, Liu S, et al. Open-label randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC versus the combination of paclitaxel and everolimus followed by FEC in women with triple receptor-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(6):1122-1127.
- [7] Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(20):2142-2150.
- [8] Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, et al. Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(5):R129. doi: 10.1186/bcr3324.
- [9] Colleoni M, Cole BF, Viale G, et al. Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-

- negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(18):2966-2973.
- [10] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(4):297-305.
- [11] Cheang MC, Voduc KD, Tu D, et al. Responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracycline substitution in the NCIC.CTG MA.5 randomized trial[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(8):2402-2412.
- [12] Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10):1684-1691.
- [13] Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8):1177-1183.
- [14] O'Shaughnessy J, Koeppen H, Xiao Y, et al. Patients with Slowly Proliferative Early Breast Cancer Have Low Five-Year Recurrence Rates in a Phase III Adjuvant Trial of Capecitabine[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(19):4305-4311.
- [15] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8):1533-1546.
- [16] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2206-2223.
- [17] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 379(9814):432-444.
- [18] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials[J]. Lancet, 2015, 386(10001):1353-1361.
- [19] 赵雪桃, 金保红, 陈文璞. 乳腺癌改良根治术联合化疗对患者并发症与生活质量的影响 [J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11):1514-1516.
- Zhao XT, Jin BH, Chen WP. Modified radical mastectomy combined with chemotherapy: complications and effect on quality of life[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2013, 22(11):1514-1516.
- [20] 潘凌霄, 郑文博, 叶熹罡, 等. 术中放疗辅助下早期乳腺癌保乳根治术的临床分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(11):1467-1471.
- Pan LX, Zheng WB, Ye XG, et al. Clinical analysis of intraoperative radiotherapy-assisted breast conserving surgery for early-stage breast cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(11):1467-1471.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 陆宁, 刘晓东, 谢晓娟, 等. I_A期乳腺癌临床病理特征及预后相关因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(8):1193-1197. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.018

Cite this article as: Lu N, Liu XD, XIE XJ, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors of stage I_A breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(8):1193-1197. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.08.018



微信扫一扫
关注该公众号

敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联网时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部