

三阴性对小肿块乳腺癌患者预后的影响*

刘晓东 汪旭 贾勇圣 王蕊 佟仲生

摘要 目的:分析小肿块(直径 ≤ 1 cm)乳腺癌患者的临床及病理学特征,了解其生存状态,探讨三阴性对其预后的影响。**方法:**收集本院收治的312例直径 ≤ 1 cm乳腺癌患者的临床病理学资料,比较三阴性乳腺癌及非三阴性乳腺癌的临床病理学特征、复发转移及生存情况。**结果:**312例直径 ≤ 1 cm乳腺癌患者纳入研究,三阴组及非三阴组5年DFS分别为81.4%及90.5%($P=0.038$),5年BCSS分别为84.7%及93.7%($P=0.047$)。以淋巴结状态分组比较,淋巴结阴性患者中,三阴组及非三阴组5年DFS分别为82.8%及94.1%($P=0.033$),5年BCSS分别为85.0%及96.1%($P=0.019$)。Cox比例风险模型多因素分析显示,淋巴结阳性患者复发转移风险增高($HR=3.721$,95%CI:1.743~7.941, $P=0.001$),死亡风险亦增高($HR=3.560$,95%CI:1.521~8.330, $P=0.003$),三阴性患者复发转移风险增高($HR=2.208$,95%CI:1.028~4.742, $P=0.042$)。**结论:**淋巴结阳性及三阴性是影响直径 ≤ 1 cm乳腺癌患者DFS的独立危险因素,淋巴结阳性是影响BCSS的唯一独立危险因素。淋巴结阴性三阴性乳腺癌组较非三阴组预后差。

关键词 三阴性乳腺癌 肿瘤大小 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.09.023

Clinicopathologic Features and Prognosis of T1a and T1b Triple-Negative Breast Cancer

Xiaodong LIU, Xu WANG, Yongsheng JIA, Rui WANG, Zhongsheng TONG

Correspondence to: Zhongsheng TONG, E-mail: tonghang@medmail.com.cn

Medical Department of Breast Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Ministry of Education, Tianjin Key Laboratory for Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China

Abstract Objective: The aim of this study is to analyze the clinicopathological features and survival for patients with a tumor size ≤ 1 cm, and to clarify the prognostic significance of triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods:** Data from 312 patients with operable primary breast cancer with tumor size ≤ 1 cm, who were admitted to the Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital from January 2002 to June 2005, were gathered and analyzed, and the clinicopathological features, recurrence, metastasis, and survival status between TNBC and non-TNBC patients were compared. SPSS17.0 software was used for statistical analysis, with statistical significance considered at $P < 0.05$. **Results:** The rates of 5-year disease-free survival (DFS) and breast cancer-specific survival (BCSS) of the TNBC patients were 81.4% and 84.7%, respectively, lower than those of the non-TNBC patients ($P = 0.038$; $P = 0.047$). In the lymph node-negative patients, the rates of 5-year DFS and BCSS of the TNBC patients were 82.8% and 85.0%, respectively, lower than those of the non-TNBC patients ($P = 0.033$; $P = 0.019$). In the multivariate Cox regression hazard analysis, lymph node infiltration was associated with a higher hazard ratio (HR) for disease recurrence (HR: 3.721, 95% CI: 1.743-7.941, $P = 0.001$), and BCSS (HR: 3.560, 95% CI: 1.521-8.330, $P = 0.003$). The TNBC group was associated with a higher HR for tumor recurrence (HR: 2.208, 95% CI: 1.028-4.742, $P = 0.042$) compared with the non-TNBC group. **Conclusion:** Lymph node status and TNBC are independent prognostic factors for the recurrence and metastasis of tumor, while lymph node infiltration is the single independent prognostic factor for BCSS. TNBC can be an independent risk factor for T1a and T1b node-negative invasive breast cancer.

Keywords Triple-negative breast cancer; Tumor size; Prognosis

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。随着乳腺癌筛查技术的提高,早期乳腺癌在新发病例中所占比例越来越高^[1]。然而,因大量患者激素受体(hormone receptor, HR)及人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2/neu)检测未得

到普及,根据该指标进行亚组分析评价直径 ≤ 1 cm乳腺癌预后的大宗临床病例文献报道尚少,治疗规范仍存在争议。本研究分析直径 ≤ 1 cm乳腺癌患者的临床病理学资料,比较三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)及非三阴性乳腺癌的临床病

作者单位:天津医科大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤内科,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060)

*本文课题受天津市应用基础及前沿技术研究计划(编号:10JCYBJC11500)资助

通信作者:佟仲生 tonghang@medmail.com.cn

理学特征、复发转移及生存情况,探讨三阴性对直径 ≤ 1 cm 乳腺癌患者预后的影响,以期为治疗方法的选择提供依据。

1 材料和方法

1.1 临床资料

收集2002年1月至2005年6月天津医科大学附属肿瘤医院所有初治乳腺癌患者的临床病理资料。入选标准:术后病理示肿瘤直径 ≤ 1 cm;有完整的临床资料,包括一般情况、病理诊断、肿瘤分期、治疗方法和生存状况等;有较为完整的随访资料,包括复发转移的时间和部位或死亡时间。排除标准:初治时已发现远处转移;导管内原位癌及小叶原位癌,不含任何浸润成分;术前接受过新辅助化疗;无前哨淋巴结检查且未行腋窝淋巴结清扫。雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性指免疫组织化学染色阳性细胞数在10%以上者。根据美国临床肿瘤协会和美国病理学医师学院2006年12月11日发布的HER-2检测临床实践指南^[2],HER-2免疫组织化学染色0或+被判定为阴性,+++被判定为阳性,++用荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)进行验证,FISH结果阳性判定为阳性,相反则判定为阴性。ER、PR和HER-2均阴性定义为三阴性乳腺癌,其他定义为非三阴性乳腺癌。

1.2 随访

患者于术后第1年内每3个月,第2年内每6个月,第3年后每1年进行随访,随访至患者死亡或截至2009年12月。预后评价指标为无病生存期(disease free survival, DFS)和乳腺癌特异性生存期(breast cancer-specific survival, BCSS)。DFS按手术日期至发现第一事件的肿瘤复发转移计算,BCSS按手术日期至乳腺癌相关性死亡日期计算。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行分析。定量资料组间比较采用独立样本 t 检验,频数资料组间比较采用 χ^2 检验。临床病理指标单因素及多因素分析采用Cox比例风险回归模型,生存曲线分析采用Kaplan-Meier法,组间曲线比较用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理学特征

3 826例初治的乳腺癌患者中,167例患者因缺乏足够标本而未行免疫组织化学检测,符合入选标准的患者共312例(8.2%)。中位年龄为49(24~97)岁,肿瘤大小均值为(5.6 \pm 3.1)mm,淋巴结阳性率为

23.4%,ER阳性率为60.3%,PR阳性率为55.8%,HER-2阳性率为27.2%,中位随访时间72(9~97)个月。其中三阴性乳腺癌患者55例占17.6%,非三阴性乳腺癌患者257例占82.4%。三阴性乳腺癌化疗比率占87.3%,高于非三阴组(65.8%, $P=0.002$);三阴性及非三阴性的T1b期分别占54.5%及46.3%,组织学Ⅲ级分别占12.7%及8.2%,淋巴结阳性率分别占25.5%及23.0%,差异均无统计学意义($P=0.267$, $P=0.416$, $P=0.691$,表1)。

表1 三阴性与非三阴性直径 ≤ 1 cm乳腺癌患者的临床病理特征比较

Table 1 Comparison of clinicopathological features between TNBC and non-TNBC patients with tumor size ≤ 1 cm

临床病理特征	TNBC	非-TNBC	P
年龄/岁			
≤45	10(18.2)	60(25.7)	0.240
>45	45(81.8)	191(74.3)	
绝经状态			
未绝经	29(52.7)	158(61.5)	0.229
绝经	26(47.3)	99(38.5)	
家族史			
无	35(63.6)	191(74.3)	0.108
有	20(36.4)	66(25.7)	
原发肿瘤分期			
T1a	25(45.5)	138(53.7)	0.267
T1b	30(54.5)	119(46.3)	
病理类型			
浸润性导管癌	36(65.5)	180(70.0)	0.504
其他	19(34.5)	77(30.0)	
组织学分级			
I/II	48(87.3)	236(91.8)	0.416
III	7(12.7)	21(8.2)	
淋巴结状态			
阴性	41(74.5)	198(77.0)	0.691
阳性	14(25.5)	59(23.0)	
手术方式			
保乳	4(7.3)	36(14.0)	0.175
根治	51(92.7)	221(86.0)	
化疗			
否	7(12.7)	88(34.2)	0.002
是	48(87.3)	169(65.8)	
放疗			
否	39(70.9)	192(74.7)	0.560
是	16(29.1)	65(25.3)	
内分泌治疗			
否	53(96.4)	39(15.2)	*
是	2(3.6)	218(84.8)	

*: $P < 0.001$;()内为%

2.2 预后分析

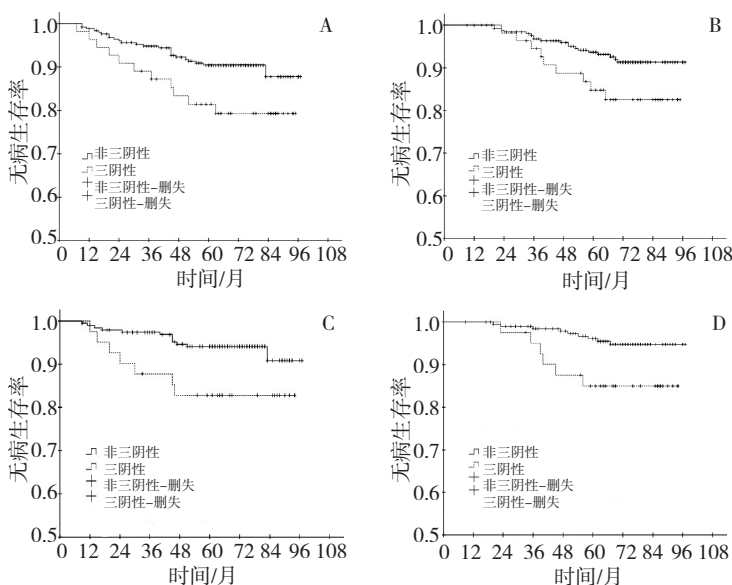
35例(11.2%)患者出现复发或远处转移,其中9例仅出现局部区域复发,7例出现局部区域复发及远处转移,19例仅出现远处转移。共28例(9.0%)患者因乳腺癌死亡。所有原发肿瘤直径 ≤ 1 cm患者的5年DFS及BCSS分别为88.8%及92.0%。Cox回归单因素分析显示:三阴组复发转移及死亡风险均高于非

三阴组,但仅DFS差异具有统计学意义($P=0.043$; $P=0.053$)。将单因素分析差异具有统计学意义的因素及手术方式、化疗、放疗纳入Cox多因素分析,影响患者复发转移的独立危险因素为淋巴结状态及三阴性($P=0.001$; $P=0.042$);BCSS的独立影响因素仅有淋巴结状态($P=0.003$,表2)。

表2 影响DFS及BCSS的Cox比例风险回归单因素及多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis for DFS and BCSS

	DFS			BCSS		
	风险比	95%CI	P	风险比	95%CI	P
单因素分析						
年龄: ≤ 45 岁 vs. >45 岁	1.004	0.973 ~ 1.036	0.813	0.564	0.214 ~ 1.484	0.246
组织学分级: III vs. I/II	1.545	0.995 ~ 2.398	0.053	1.358	0.799 ~ 2.305	0.258
淋巴结状态:阳性 vs. 阴性	3.063	1.574 ~ 5.960	0.001	3.199	1.521 ~ 6.728	0.002
手术方式:根治 vs. 保乳	0.700	0.290 ~ 1.689	0.427	0.692	0.263 ~ 1.821	0.456
化疗:是 vs. 否	0.973	0.476 ~ 1.992	0.941	0.944	0.427 ~ 2.088	0.887
放疗:是 vs. 否	1.379	0.675 ~ 2.816	0.377	1.683	0.777 ~ 3.647	0.187
病理类型:浸润性导管癌 vs. 其它	1.232	0.591 ~ 2.569	0.577	1.421	0.604 ~ 3.344	0.421
绝经状态:绝经 vs. 未绝经	1.280	0.658 ~ 2.489	0.467	1.151	0.545 ~ 2.433	0.712
三阴性:是 vs. 否	2.099	1.023 ~ 4.307	0.043	2.186	0.989 ~ 4.831	0.053
多因素分析						
组织学分级: III vs. I/II	1.332	0.844 ~ 2.102	0.218	1.174	0.684 ~ 2.018	0.561
淋巴结状态:阳性 vs. 阴性	3.721	1.743 ~ 7.941	0.001	3.560	1.521 ~ 8.330	0.003
手术方式:根治 vs. 保乳	0.466	0.131 ~ 1.655	0.238	0.614	0.163 ~ 2.317	0.420
化疗:是 vs. 否	0.622	0.276 ~ 1.402	0.252	0.615	0.251 ~ 1.511	0.646
放疗:是 vs. 否	1.842	0.650 ~ 5.208	0.251	1.255	0.424 ~ 3.717	0.797
三阴性:是 vs. 否	2.208	1.028 ~ 4.742	0.042	2.278	0.988 ~ 5.236	0.053



A: 三阴性与非三阴性乳腺癌DFS比较; B: 三阴性与非三阴性乳腺癌BCSS比较; C: 淋巴结阴性三阴性与非三阴性乳腺癌DFS比较; D: 淋巴结阴性三阴性与非三阴性乳腺癌BCSS比较

图1 直径 ≤ 1 cm乳腺癌患者各组别DFS及BCSS比较

Figure 1 Comparison of DFS and BCSS among groups with breast cancer size ≤ 1 cm

Kaplan-Meier生存分析显示:三阴组患者5年DFS及BCSS分别为81.4%及84.7%,低于非三阴组(90.5%及93.7%),差异均具有统计学意义($P=0.038$; $P=0.047$)。以淋巴结状态分组比较,在淋巴结阴性患者中,三阴组5年DFS及BCSS分别为82.8%及85.0%,低于非三阴组(94.1%及96.1%),差异均具有统计学意义($P=0.033$; $P=0.019$);在淋巴结阳性患者中,三阴组5年DFS及BCSS分别为77.1%及83.6%,低于非三阴组(77.8%及85.7%),但差异均无统计学意义($P=0.802$; $P=0.579$,图1)。

2.3 不同组别乳腺癌患者化疗比率

在所有312例患者中,217例(69.6%)接受术后辅助化疗。三阴组中48例(87.3%)接受化疗,高于非三阴组(65.8%, $P=0.002$)。淋巴结阴性患者中64.4%(154/239)接受化疗,而淋巴结阳性患者化疗比率高达86.3%

(63/73, $P < 0.001$)。以淋巴结状态分组分析, 淋巴结阴性三阴组化疗比率为 82.9%, 高于非三阴组 (60.6%, $P = 0.007$); 淋巴结阳性三阴组化疗比率为

100%, 高于非三阴组 (83.1%), 但差异无统计学意义 ($P = 0.220$, 表 3)。

表 3 不同组别乳腺癌患者化疗比率、5年DFS及BCSS比较

Table 3 Proportion of chemotherapy, 5-year DFS, and BCSS in patients of different groups

组别	化疗例数比例	<i>P</i>	5年DFS/%	<i>P</i>	5年BCSS/%	<i>P</i>
总体	217/312(69.6)		88.8		92.0	
三阴组	48/55(87.3)	0.002	81.4	0.049	84.7	0.047
非三阴组	169/257(65.8)		90.5		93.7	
淋巴结阴性组	154/239(64.4)	*	92.1	0.001	94.1	0.001
淋巴结阳性组	63/73(86.3)		77.6		85.0	
淋巴结阴性三阴组	34/41(82.9)	0.007	82.8	0.035	85.0	0.019
淋巴结阴性非三阴组	120/198(60.6)		94.1		96.1	
淋巴结阳性三阴组	14/14(100.0)	0.220	77.1	0.732	83.6	0.802
淋巴结阳性非三阴组	49/59(83.1)		77.8		85.7	

*: $P < 0.001$; ()内为%

3 讨论

大量文献认为年龄低、肿瘤负荷大、组织学分级高、激素受体阴性、HER-2过表达、Ki-67表达以及淋巴管癌栓是影响乳腺癌预后的危险因素^[3]。相关文献报道, 三阴性乳腺癌患者发病年龄偏低, 肿瘤直径较大, 腋窝淋巴结阳性者居多以及组织学分级较高^[4]。本组三阴性乳腺癌患者 55 例, 占 17.6% (55/312)。三阴组原发肿瘤平均直径 5.9 mm, 组织学分级为 III 级占 12.7%, 腋窝淋巴结阳性占 25.5%, 均高于非三阴组, 但差异并无统计学意义 ($P > 0.05$), 有待于进一步扩大样本或多中心试验证实。

尽管 30.4% 的患者未接受辅助化疗, 本组病例预后较好, 其 5 年 DFS 及 BCSS 分别达到 88.8% 及 92.0%。然而, 与国外同类文献比较发现本组患者预后略差^[3,5]。一项长期随访回顾性病例分析显示患者 20 年的总生存率达到 90.2%^[5]。最近的一项研究报道, 淋巴结阴性小肿块乳腺癌 5 年 DFS 及 BCSS 高达 96% 及 99.6%, 该研究认为乳腺钼靶筛查发现的乳腺癌预后明显好于因症状出现而就诊发现的乳腺癌, 与临床发现相比, 钼靶筛查发现的乳腺癌原发肿瘤体积更小, 组织学分级更低, 激素受体阳性率更高^[3]。本研究大部分患者因出现临床症状而就诊, 故可部分解释预后较其他文献报道较差的原因, 亦提示对普通人群进行钼靶筛查的重要性。本组淋巴结阳性患者预后显著低于淋巴结阴性患者, 淋巴结阳性患者复发及死亡风险较阴性组增强, 与先前文献报道相符^[6-7]。提示腋窝淋巴结阳性预示着复发及死亡风险升高, 即使是原发病灶较小也提倡给予局部治疗及系统治疗。

Kwon 等^[8]对 375 例淋巴结阴性直径 ≤ 1 cm 患者进行预后分析, 显示三阴性乳腺癌患者复发转移风险是非三阴组的 5 倍。Park 等^[9]研究表明, 三阴性及 HER-2(+)/HR(-) 乳腺癌复发风险较 HR(+) 乳腺癌增高, 多因素分析显示三阴性是预后的独立影响因素, 其死亡风险是非三阴组的 11 倍。本研究多因素分析显示三阴性是影响复发转移的独立危险因素, 三阴组复发转移及死亡风险升高, 与文献[8-10]报道相符。三阴组 BCSS 低于非三阴组, 但差异并无统计学意义, 有待于扩大样本或延长随访时间进一步观察。以淋巴结状态分组比较, 淋巴结阳性患者中, 三阴组与非三阴组 5 年 DFS 及 BCSS 并无显著性差异 ($P > 0.05$)。而淋巴结阴性患者中, 三阴组 5 年 DFS 及 BCSS 较非三阴组显著降低, 均具有显著性差异 ($P = 0.033$, $P = 0.019$)。本研究认为淋巴结阴性三阴性乳腺癌尽管原发肿瘤直径较小且无淋巴结侵犯, 但该亚型乳腺癌侵袭性仍较强, 应引起临床医师足够的重视。

早期研究发现只接受局部治疗的直径 ≤ 1 cm 淋巴结阴性乳腺癌患者复发转移率高达 10% ~ 30%^[7,11]。Hassett 等^[12]对 1997 年至 2004 年美国多中心 3 190 例激素受体阳性患者分析表明, 患者接受化疗比率在 46% ~ 65%, 化疗总比率呈现增高的趋势。一项回顾性研究发现, 淋巴结阴性早期乳腺癌组织学分级越高、肿瘤负荷越大、年龄低、ER 阴性, 患者接受化疗可能性越大^[13]。三阴性乳腺癌患者无法从目前的内分泌及靶向治疗中获益, 化疗成为此型患者全身治疗的唯一选择。本研究三阴组 87.3% 患者接受术后辅助化疗, 高于非三阴组的 65.8%。以淋巴结状态分层

分析,淋巴结阳性三阴组患者化疗比率为100%,淋巴结阴性三阴组患者化疗比率为82.8%,均高于非三阴组。在St.Gallen的治疗指南中指出,T1N0M0三阴性乳腺癌被认为是低危或中危的表现,主张给予该部分患者术后辅助化疗^[14]。

本研究也存在一些局限性。首先,有一小部分乳腺癌患者缺乏ER、PR或HER-2的免疫组化结果,并且部分病例失访,其生存状态难以纳入分析,以致最终病历并不能达到百分之百的完整。其次,单中心病例资料样本量较小,有待多中心大样本研究。再次,因早期乳腺癌预后相对较好,需要较长随访时间观察预后差异分析,而本组很多病例随访时间较短。

综上所述,直径 ≤ 1 cm乳腺癌患者预后较好,三阴性及淋巴结受累为影响复发转移的独立危险因素,淋巴结状态是直径 ≤ 1 cm乳腺癌BCSS的唯一独立影响因素。淋巴结阴性三阴性乳腺癌组预后较非三阴组显著降低。尽管三阴性乳腺癌患者缺乏内分泌及曲妥珠单抗靶向治疗,但针对此类患者的大量靶向治疗临床试验正在进行^[9],三阴性乳腺癌的治疗将获得更快的发展。

参考文献

- Benson JR, Jatoi I, Keisch M, et al. Early breast cancer[J]. Lancet, 2009, 373: 1463–1479.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13: 4429–4434.
- Sánchez-Muñoz A, Pérez-Ruiz E, Jurado JM. Outcome of small invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement[J]. Breast J. 2011, 17(1): 32–38.
- Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(3): 235–244.
- Smart CR, Byrne C, Smith RA, et al. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project[J]. CA Cancer J Clin, 1997, 47(3): 134–149.
- Chen YY, Schnitt SJ. Prognostic factors for patients with breast cancers 1cm and smaller[J]. Breast Cancer Res Treat, 1998, 51(3): 209–225.
- Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,bN0M0)[J]. Cancer, 1995, 76: 2266–2274.
- Kwon JH, Kim YJ, Lee KW, et al. Triple negativity and young age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1 cm or less[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 557–564.
- Park YH, Kim ST, Cho EY, et al. A risk stratification by hormonal receptors (ER, PgR) and HER-2 status in small ($<$ or $= 1$ cm) invasive breast cancer: who might be possible candidates for adjuvant treatment[J]? Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(3): 653–661.
- Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis in women with small (T1mic,T1a,T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(3): 713–720.
- Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies[J]. J Clin Oncol, 2004, 22: 1630–1637.
- Hassett MJ, Hughes ME, Niland JC, et al. Chemotherapy use for hormone receptor-positive, lymph node-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(34): 5553–5560.
- Elder EE, Hay SB, Moore K. Factors Influencing Treatment Recommendations in Node-Negative Breast Cancer[J]. J Oncol Pract, 2011, 7(1): 26–30.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009[J]. Ann Oncol, 2009, 20(8): 1319–1329.

(2011-10-06收稿)

(2012-03-21修回)

(本文编辑:张侃)