论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.35.021

年轻乳腺癌患者保乳手术治疗局部复发的影响因素研究

黄 贵,邰亦成,王 磊,张 磊
(常州市第一人民医院乳腺科,江苏常州 213001)

[摘要] **目的** 分析年轻乳腺癌患者保乳治疗(BCT)后局部复发的影响因素。**方法** 收集 2005 年 1 月至 2010 年 1 月于该院行 BCT 的患者 360 例,进行回顾性分析。收集患者临床和病理资料,包括肿瘤大小、淋巴结状态、肿瘤 TNM 分期、病理类型、切缘状态、人表皮生长因子受体 2(Her-2)、雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)和 Ki-67。采用单因素分析及 Logistic 回归分析进行独立危险因素分析。**结果** 患者行 BCT 后局部复发率为 10.56%。单因素分析显示,肿瘤大小、TNM 分期、病理分型和 ER/PR 比值均对年轻患者 BCT 后局部复发无影响($P>0.05$);淋巴结转移、切缘状态、Her-2 和 Ki-67 均可影响年轻患者 BCT 后的局部复发率($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,淋巴结状态、Her-2 和切缘状态为年轻患者 BCT 后局部复发的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 淋巴转移、Her-2 阳性和切缘状态是年轻乳腺癌患者行 BCT 后局部复发的影响因素。

[关键词] 乳腺肿瘤;保乳手术;肿瘤复发,局部;危险因素
[中图法分类号] R737.9 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)35-4966-03

Study on influencing factors of local recurrence after breast conserving surgery in young patients with breast cancer

Huang Gui, Tai Yicheng, Wang Lei, Zhang Lei
(*Department of Breast Surgery, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou, Jiangsu* 213001, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigated the influence factors of local recurrence after breast conserving therapy (BCT) in young patients with breast cancer. **Methods** A total of 360 cases of BCT in this hospital from January 2005 to January 2010 were collected and retrospectively analyzed. Clinical and pathological data included the tumor size, lymph node status, tumor TNM stage, pathological type, margin status, human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2), estrogen receptor (ER)/progesterone receptor (PR) and Ki-67. The independent risk factors were analyzed by adopting the univariate analysis and Logistic regression analysis. **Results** The total recurrence rate of young patients with BCT was 10.56%. The univariate analysis showed that the tumor size, TNM stage, pathological type and ER/PR ratio had no influence on local recurrence after BCT in young patients ($P>0.05$); lymph node metastasis, cutting edge status, Her-2 and Ki-67 could influence the local recurrence rate after BCT in young patients ($P<0.05$). The Logistic regression analysis showed that the lymph node status, Her-2 and margin status were the independent risk factors for local recurrence after BCT in young patients ($P<0.05$). **Conclusion** Lymph node metastases, Her-2 positive and cutting edge status are local recurrence risk factor after BCT for young patients with breast cancer

[**Key words**] breast neoplasms; breast conserving surgery; neoplasm recurrence, local; risk factors

乳腺癌已成为危及全世界妇女健康的第 1 位恶性肿瘤。全球每年新增 120 万例患者,约 50 万因该病死亡,我国乳腺癌患者年增长率为 2%~3%[1]。早期对乳腺癌的治疗多为根治术,彻底的根治性手术并未提高生存率,因此,保乳治疗(breast conservation therapy,BCT)也成为早期乳腺癌的外科治疗方法之一。文献报道保乳术术后 6~10 年局部复发率为 3%~22%[2]。本研究探讨保乳术后局部复发的危险因素,为选择合适的治疗方法及高危患者的临床监控提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 1 月至 2010 年 1 月于本院行保乳手术的乳腺癌患者 360 例,对患者进行回顾性分析。所有患者均经术后病理证实,均为女性,年龄 18~35 岁,平均(30.5±6.3)岁,均符合保乳手术指征,具有保乳意愿。纳入标准:患者具有保乳意愿,签署同意书;腋窝淋巴结无明显转移征象;肿瘤边缘距乳头距离大于 3 cm;能保证完成 BCT 计划,如术后放疗等;病理类型:无特殊要求,除外炎性乳腺癌和术前行新辅助化疗的患者。排除标准:多中心病灶乳腺癌患者;在外院接受保乳手术治疗者;临床资料严重缺失者[3]。本研究得到本院伦理委员批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 全部病例均有完整的临床病理资料和随访资料。完整的临床病理资料包括一般情况、病理诊断、肿瘤分期和生存状况;完整的随访资料包括复发转移的时间和部位或死亡时间。收集的临床及病理资料包括:肿瘤大小、淋巴结状态、分期、病理类型、切缘状态、人表皮生长因子受体 2(Her-2)、雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)和 Ki-67。切除边缘亚甲蓝染色,判断切缘残留阳性部位。免疫组织化学显示阳性细胞数超过 10%视为 ER/PR 阳性[4]。常规进行免疫组织化学检测 Her-2,当 Her-2 为弱阳性(+)或者阴性定义为 Her(-),当 Her-2 为强阳性(+++)则定义为 Her(+),当 Her-2 为阳性(++),进一步行免疫荧光原位杂交(FISH)检测,当 FISH 扩增阳性定义为 Her(+),否则定义为 Her(-)。Ki-67 阳性定义为免疫组织化学显示阳性细胞数超过 14%[5]。腋窝淋巴结清扫范围为第 1~3 站水平,送检淋巴结至少 10 个。腋窝淋

作者简介:黄贵(1980-),主治医师,硕士,主要从事乳腺疾病研究。

巴结未转移者定义为阴性，腋窝淋巴结转移大于或等于 1 个为腋窝淋巴结转移阳性。肿瘤 TNM 分期参考美国癌症联合会(AJCC)乳腺癌 TNM 标准(第 7 版)，肿瘤大小为术后病理诊断大小[6]。

1.2.2 治疗与随访　保乳术包括保留乳房的肿块切除术，象限切除术，伴或不伴前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫，术中前哨淋巴结冰冻切片为阳性的行腋窝清扫。术后多采用以蒽环类为主的治疗方案：蒽环类和紫杉类联合方案、蒽环类与紫杉类序贯方案。患者术后随访采用门诊随访、电话随访及查阅电子病志等方式，根据随访指南术后 2 年内每 3 个月随访 1 次，术后 2～5 年每半年随访 1 次，术后 5 年以上每 1 年随访 1 次，随访时间 9～90 个月，中位随访时间为 62 个月。术后的复查一般使用乳腺彩超和钼靶检查，钼靶检查一般建议 1 年或 1.5 年 1 次。必要时复查乳腺磁共振成像(MRI)和全身骨扫描。局部复发包括术区局部复发、局部转移、同侧乳腺内的再发[7]。局部复发以手术肿块切除或穿刺活检病理确诊。

1.3 统计学处理　用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析，计数资料以例数或百分率表示，比较采用 χ^2 检验；采用 Logistic 回归分析进行独立危险因素分析；以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 复发情况　截止 2015 年 1 月，共复发 38 例，总复发率为 10.56%。

2.2 BCT 局部复发因素的单因素分析　单因素分析显示，肿瘤大小、TNM 分期、病理分型和 ER/PR 比值均对年轻患者乳腺癌 BCT 后局部复发无影响($P>0.05$)；淋巴结转移、切缘状态、Her-2 和 Ki-67 均可影响年轻患者乳腺癌 BCT 后的局部复发率($P<0.05$)，见表 1。

表 1　年轻患者乳腺癌 BCT 后局部复发因素的单因素分析

影响因素	n	复发率[n(%)]	χ^2	P
肿瘤大小			1.802	>0.05
原位癌	37	3(8.1)		
直径小于或等于 2 cm	247	24(9.7)		
直径 2～5 cm	76	11(14.5)		
淋巴结转移			4.910	<0.05
无	301	25(8.3)		
有	59	13(22.0)		
TNM 分期			4.511	>0.05
0 期	39	4(10.3)		
Ⅰ期	207	18(8.7)		
Ⅱa 期	102	15(14.7)		
Ⅱb 期	12	1(8.3)		
病理分型			2.180	>0.05
原位癌	41	3(7.3)		
浸润性非特殊癌	288	32(11.1)		
黏液腺癌	16	3(18.7)		
髓样癌	15	0(0.0)		
切缘状态			7.523	<0.05
阴性	345	35(10.1)		
阳性	15	3(20.0)		
Her-2			8.932	<0.05
阴性	292	24(8.2)		
阳性	68	14(20.6)		
Ki-67			5.251	<0.05
阴性	144	9(6.3)		
阳性	216	29(13.4)		
ER/PR			3.124	>0.05
双阴性	122	8(6.6)		
阳性	238	30(12.6)		

2.3 BCT 后局部复发因素的 Logistic 回归分析　将单因素分析有统计学意义的 4 项指标(淋巴结转移、切缘状态、Her-2 和 Ki-67)进行 Logistic 回归分析，结果显示淋巴结状态、Her-2 和切缘状态为年轻患者乳腺癌 BCT 后局部复发的独立危险因素($P<0.05$)，见表 2。

表 2　年轻患者乳腺癌 BCT 后局部复发因素的 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95%CI
淋巴结状态	1.034	0.459	5.081	0.025	2.811	1.145～6.904
Her-2	1.827	0.547	11.168	0.001	6.211	2.129～18.126
Ki-67	0.603	0.473	1.634	0.202	1.826	0.726～4.593
切缘状态	0.942	0.438	4.639	0.032	2.392	1.167～5.920

3 讨　论

乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，是女性癌症相关死亡的首要原因，占恶性肿瘤发病率的 7.43%，病死率占恶性肿瘤的 2.85%[8]。外科手术一直是乳腺癌治疗的主要手段，大量随机临床试验表明早期乳腺癌保乳手术的无瘤生存率、总生存率与根治手术无显著差异。近年来随着 MRI 乳腺检查的采用，越来越多的早期乳腺癌被发现。保乳术已成为早期乳腺癌治疗的首选术式，国外保乳手术率为 50%～70%，我国开展较晚，达到 10%，但采用率逐年增加。影响术后生存的重要因素之一为肿瘤的复发[9]，而年轻患者具有更高的复发率，<45 岁者 5 年累计复发率明显高于大于或等于 45 岁者($P<0.05$)[10]。因此，探讨影响乳腺癌患者保乳术后复发的影响因素具有重要意义。

本研究中，年轻患者乳腺癌 BCT 后局部复发率为 10.56%，远高于文献报道 5 年复发率 3%～7%[11]，这可能与本研究纳入患者的年龄有关，本研究纳入年龄 18～35 岁的年轻患者，平均(30.5±6.3)岁。年龄是乳腺癌 BCT 后局部复发的重要危险因素，研究报道年龄小于或等于 35 岁者的局部复发率为大于 35 岁者的 2～3 倍[12]。我国乳腺癌发病年龄低于国外患者，年轻患者具有较强的保乳意愿，因此对年轻患者进行保乳手术应更为慎重，需向患者和家属表明存在的风险。

保乳手术推荐用于原位癌及 TNM 分期为Ⅰ、Ⅱ期的早期

乳腺癌，且术后能够保持良好乳房外形的早期乳腺癌患者。有研究显示，TNM 是乳腺癌根治术后复发的独立危险因素之一[13]，但也有国内外研究显示临床分期不会影响保乳手术的复发，与本研究结果一致。

如何保证阴性的手术切缘作为控制局部复发的关键因素是争论的焦点之一。通常认为手术切缘阳性会影响局部复发率，继而影响长期生存率。切缘阳性患者的 5 年和 10 年生存率均低于切缘阴性患者。本研究 Logistic 回归分析显示，手术切缘为 BCT 后复发的独立危险因素。目前国际上关于肿瘤安全切缘问题并没有广泛的共识，从而缺乏统一的肿瘤安全切缘定义标准，适合保乳手术的患者在不影响保乳前提的情况下，保证足够的切除范围，可控制术后的局部复发率。近年来对乳腺癌的分子分型研究成为热点，2011 年乳腺癌国际会议推荐 ER、PR、Her-2 和 Ki67 对乳腺癌分子分型进行区分[14]。Her-2 基因是乳腺癌预后判断的重要因子之一，本研究显示 Her-2 为乳腺癌保乳术复发的独立危险因素，Her-2 阳性患者的复发率显著高于阴性患者。腋窝淋巴结转移是乳腺癌不良预后指标，提示局部复发及转移危险性增高[15]。文献[16]报道淋巴结阳性患者局部复发率和转移率显著升高，淋巴结阳性数目为 0、1～3、4～9 个的 5 年生存率分别为 95.2%、94.5%、76.5%。本研究 Logistic 回归分析显示，淋巴结转移是乳腺癌保乳术后局部复发的独立危险因素。

综上所述，淋巴结状态、Her-2 和切缘状态为年轻患者乳腺癌 BCT 后局部复发的独立危险因素。临床治疗中，应选择具有适应证的患者，并加强对高危患者的的监控。

参考文献

[1] 李隽婕，何炜，陈宏林，等. 乳腺癌保乳治疗后局部复发的随访研究[J]. 实用医学杂志，2012，28(7)：1116-1118.

[2] 雷雨，都庆国，王永恒，等. 保乳手术对 35 岁以下女性三阴性乳腺癌患者远期治疗效果的影响[J]. 广西医学，2016，38(8)：1091-1094.

[3] 陈刚. 56 例乳腺癌保乳手术临床分析[J]. 重庆医学，2010，39(4)：442-443.

[4] 周琨. 乳腺癌保乳手术后局部复发因素的分析[J]. 中国临床医学，2014，21(4)：431-432.

[5] 张绍楠. 早期乳腺癌保乳手术的临床研究[D]. 大连：大连医科大学，2014.

[6] 薛卫成. 介绍乳腺癌 TNM 分期系统(第 7 版)[J]. 诊断病理学杂志，2010，17(4)：241-244.

[7] 杨桂芳，汪勇. 早期乳腺癌保乳手术的疗效评价[J]. 重庆医学，2006，35(4)：353-354.

[8] 武志雄，张喜平，张瑞明，等. DNA 含量在乳腺癌保乳手术危险因素研究[J]. 内蒙古医学杂志，2015，62(10)：1153-1157.

[9] 孙荣能，赵迎春，陈剑平，等. 乳腺癌保乳手术复发影响因素分析[J]. 现代仪器与医疗，2015，21(6)：65-67.

[10] 徐艳蕾. 早期乳腺癌保乳手术后复发危险因素分析[D]. 新疆：新疆医科大学，2014.

[11] 耿文文，张斌，梁新瑞，等. 年龄对保乳术后局部复发风险的影响[J]. 肿瘤，2012，32(12)：1009-1014.

[12] 赵剑，罗天航，丁三，等. 保乳手术患者术后局部复发情况调查及影响因素研究[J]. 中国临床医生，2015，44(1)：79-80.

[13] 张丽娜，杨艳芳，刘君，等. 年轻乳腺癌保乳手术治疗的预后分析[J]. 中华普通外科杂志，2013，28(8)：593-596.

[14] 秦春新. 乳腺浸润性小叶癌临床病理特征及保乳切缘阳性的危险因素[D]. 大连：大连医科大学，2014.

[15] 林灿洁，钟声学，邓文忠，等. 乳腺密度与乳腺癌保乳术后局部复发的关系探讨[J]. 现代肿瘤医学，2016，24(11)：1739-1741.

[16] 余德，田野. 早期乳腺癌保乳术后局部复发的危险因素和预后分析[J]. 中国肿瘤，2002，11(7)：406-409.

(收稿日期：2017-07-15 修回日期：2017-09-24)

(上接第 4965 页)

[5] International Commission on Radiation Units and Measurements. ICRU report 62：prescribing，recording，and reporting photo beam therapy (supplement to ICRU report 50)[R]. Bethesda，MD：International Commission on Radiation Units and Measurements，1999.

[6] Riegel AC，Bucci MK，Mawlawi OR，et al. Defining internal target volume using positron emission tomography for radiation therapy planning of moving lung tumors[J]. J Appl Clin Med Phys，2014，15(1)：4600.

[7] Vali FS，Nagda S，Hall W，et al. Comparison of standardized uptake value-based positron emission tomography and computed tomography target volumes in esophageal cancer patients undergoing radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys，2010，78(4)：1057-1063.

[8] Wang YC，Hsieh TC，Yu CY，et al. The clinical application of 4D 18F-FDG PET/CT on gross tumor volume delineation for radiotherapy planning in esophageal squamous cell cancer[J]. J Radiat Res，2012，53(4)：594-600.

[9] Hashimoto T，Shirato H，Kato M，et al. Real-time monitoring of a digestive tract marker to reduce adverse effects of moving organs at risk (OAR) in radiotherapy for thoracic and abdominal tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys，2005，61(5)：1559-1564.

[10] 刘琪，傅小龙. PET-CT 在食管癌放疗中的应用进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志，2012，21(3)：293-296.

[11] Muijs CT，Beukema JC，Pruim J，et al. A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer[J]. Radiother Oncol，2010，97(2)：165-171.

[12] Persson GF，Nygaard DE，Munck Af Rosenschöld P，et al. Artifacts in conventional computed tomography (CT) and free breathing four-dimensional CT induce uncertainty in gross tumor volume determination[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys，2011，80(5)：1573-1580.

(收稿日期：2017-06-22 修回日期：2017-09-16)