



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.016
China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):761-770.

· 临床研究 ·

T1期乳腺癌的临床病理特征及预后危险因素分析

张倩^{1, 2, 3}, 彭帅^{1, 2, 3}, 王晓敏^{1, 2, 3}, 王潇潇^{1, 2, 3}, 张航豪^{1, 2, 3}, 廖立秋^{1, 2, 3}

(中南大学湘雅医院 1. 乳腺外科 2. 乳腺癌临床研究中心 3. 国家老年疾病临床研究中心, 湖南长沙 410008)

摘要

背景与目的: T1期乳腺癌患者总体生存预后良好, 但仍有少部分患者具有高度侵袭性, 早期容易出现复发转移与死亡等不良生存结局, 预后较差。本研究探讨影响T1期乳腺癌的临床病理特征及预后的危险因素, 旨在早期识别高风险的T1期乳腺癌患者, 为临床决策提供参考。

方法: 回顾性分析中南大学湘雅医院2011年1月—2015年12月经手术治疗的1250例T1~T3期原发性浸润性乳腺癌患者资料, 分析T1期与非T1期患者的临床病理学特征差异, 单因素及多因素Cox风险模型分析影响T1期乳腺癌患者复发转移及死亡的危险因素, Kaplan-Meier法分析不同危险因素下T1期乳腺癌患者总生存(OS)和无病生存(DFS)的差异, Log-rank检验比较组间生存曲线差异。

结果: 1250例原发性浸润性乳腺癌患者中, T1期261例(20.88%), 非T1期(T2和T3期)989例(79.12%)。与非T1期比较, T1期患者BMI值低、腋窝淋巴结转移数目少、不利生物学特性少、生存预后好(均 $P<0.05$)。T1期患者随访期间共15例死亡, 40例出现复发转移。中位OS时间为94(5~132)个月, 2、5、10年OS率分别为97%, 95%和94%。中位DFS时间为92(4~138)个月, 2、5、10年DFS率分别为95%, 88%和82%。多因素Cox风险模型结果提示, 淋巴结转移($HR=4.904$, 95% $CI=1.588\sim15.144$, $P=0.006$)和不利生物学特性($HR=4.241$, 95% $CI=1.433\sim12.552$, $P=0.009$)是T1期患者OS的独立危险因素。淋巴结转移($HR=3.118$, 95% $CI=1.553\sim6.262$, $P=0.001$), 不利生物学特性($HR=2.295$, 95% $CI=1.034\sim5.093$, $P=0.041$)和Ki-67 $>14\%$ ($HR=2.258$, 95% $CI=1.079\sim4.723$, $P=0.031$)是T1期患者DFS的独立危险因素。生存分析显示, 在淋巴结转移阳性的T1期患者中, 伴有利生物学特性患者的OS及DFS与淋巴结转移阴性的患者无明显差异(均 $P>0.05$), 而伴不利生物学特性的患者OS及DFS最差(均 $P<0.05$)。

结论: T1期浸润性乳腺癌患者总体预后较好, 但腋窝淋巴结转移及不利生物学特性是T1期乳腺癌患者早期复发转移及死亡的危险因素, 联合生物学特性可进一步识别腋窝淋巴结阳性T1期乳腺癌高危患者, 为T1期乳腺癌治疗决策提供参考。

关键词

乳腺肿瘤; 危险因素; 淋巴转移; 预后
中图分类号: R737.9

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81974420); 湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ30041)。

收稿日期: 2023-02-01; **修订日期:** 2023-03-24。

作者简介: 张倩, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事乳腺癌的早期诊断和治疗方面的研究。

通信作者: 廖立秋, Email: aq301981@163.com

Analysis of clinicopathologic characteristics and prognostic risk factors in T1 stage breast cancer

ZHANG Qian^{1,2,3}, PENG Shuai^{1,2,3}, WANG Xiaomin^{1,2,3}, WANG Xiaoxiao^{1,2,3}, ZHANG Hanghao^{1,2,3}, LIAO Liqiu^{1,2,3}

(1. Department of Breast Surgery 2. Breast Cancer Clinical Research Center 3. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Background and Aims: T1 stage breast cancer patients have an overall favorable prognosis, but there is still a small subset of patients who exhibit high invasiveness and are prone to adverse outcomes such as recurrence, metastasis, and death, leading to a poorer prognosis. This study was conducted to investigate the clinicopathologic characteristics that influence T1 stage breast cancer and determine the risk factors associated with prognosis, for early identification of high-risk T1 stage breast cancer patients and providing reference for clinical decision-making.

Methods: The data of 1 250 patients with primary invasive breast cancer at stages T1 to T3 who underwent surgical treatment at Xiangya Hospital, Central South University, from January 2011 to December 2015 were retrospectively analyzed. The differences in clinicopathologic characteristics between T1 and non-T1 stage patients were determined. Univariate and multivariate Cox regression models were used to analyze the risk factors affecting recurrence, metastasis, and death in T1 stage breast cancer patients. The Kaplan-Meier method was employed to assess the differences in overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) among T1 stage breast cancer patients with different risk factors, and the Log-rank test was used to compare the survival curves between groups.

Results: Among the 1 250 patients with primary invasive breast cancer, there were 261 cases (20.88%) at stage T1 and 989 cases (79.12%) at non-T1 stage (T2 and T3). Compared to non-T1 stage patients, T1 stage patients had lower BMI value, fewer axillary lymph node metastases, fewer unfavorable biological characteristics, and better survival prognosis (all $P < 0.05$). During the follow-up period, there were 15 deaths and 40 cases of recurrence and metastasis among T1 stage patients. The median OS was 94 (5–132) months, with 2-, 5-, and 10-year OS rates of 97%, 95%, and 94%, respectively. The DFS was 92 (4–138) months, with 2-, 5-, and 10-year DFS rates of 95%, 88%, and 82%, respectively. The results of the multivariate Cox regression model indicated that lymph node metastasis ($HR=4.904$, 95% $CI=1.588-15.144$, $P=0.006$) and unfavorable biological characteristics ($HR=4.241$, 95% $CI=1.433-12.552$, $P=0.009$) were independent risk factors for OS in T1 stage patients. Lymph node metastasis ($HR=3.118$, 95% $CI=1.553-6.262$, $P=0.001$), unfavorable biological characteristics ($HR=2.295$, 95% $CI=1.034-5.093$, $P=0.041$), and Ki-67 $>14\%$ ($HR=2.258$, 95% $CI=1.079-4.723$, $P=0.031$) were independent risk factors for DFS in T1 stage patients. Survival analysis showed that among T1 stage patients with positive lymph node metastasis, those with favorable biological characteristics had no significant difference in OS and DFS compared to patients with negative lymph node metastasis (both $P > 0.05$), while those with adverse biological characteristics had the worst OS and DFS (both $P < 0.05$).

Conclusion: Overall, T1 stage invasive breast cancer patients have a relatively good prognosis. However, axillary lymph node metastasis and unfavorable biological characteristics are risk factors for early recurrence, metastasis, and death in T1 stage breast cancer patients. The combination of biological characteristics can further identify high-risk patients with T1 stage breast cancer and positive axillary lymph nodes, providing reference for treatment decisions in T1 stage breast cancer.

Key words Breast Neoplasms; Risk Factors; Lymphatic Metastasis; Prognosis

CLC number: R737.9

2020年全球癌症统计报告数据^[1]显示,女性乳腺癌已超越肺癌成为全球最常见恶性肿瘤。预计2040年,乳腺癌新发病例增加至每年300余万,死亡病例约100万,严重威胁女性健康^[2-3]。肿瘤大小是乳腺癌生存预后的重要预测因子^[4],肿瘤越大,乳腺癌复发转移及死亡风险明显增加^[5-6]。浸润性乳腺癌肿瘤直径 ≤ 2 cm常被定义为乳腺癌小肿瘤,由于乳腺钼靶、超声等影像学筛查技术的普及和人们对健康关注度的提高^[7],乳腺癌小肿瘤的检出比例从36%增加到68%^[8-9]。既往研究显示乳腺癌小肿瘤预后良好^[10],5~10年肿瘤特异性生存率高达90%~95%^[11-13]。但越来越多的研究^[14-15]表明,并非所有的乳腺癌小肿瘤具有良好的生存预后,仍有20%的患者出现复发转移。因此,乳腺癌小肿瘤患者的生存预后值得进一步探讨,早期识别高风险的乳腺癌小肿瘤至关重要。

一项来自挪威癌症登记中心的研究^[6]发现,在腋窝淋巴结转移阴性的小肿瘤(≤ 2 cm)中,组织学分级均为III级的luminal亚型与三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)的病死率相同,强调了伴有高组织学分级的luminal型小肿瘤同样具有高度侵袭性,表明肿瘤的侵袭性是由内在的生物学特征驱动的,而不仅是受肿瘤大小的影响^[6,16]。既往研究表明,由组织学分级、雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)状态构成的生物学特性(有利/不利)可作为生存预后指标,伴不利生物学特性小肿瘤的预后差于伴有利生物学特性的大肿瘤^[17],体现了伴不利生物学特性的小肿瘤具有高度侵袭性。然而,关于生物学特性这一指标在T1期乳腺癌小肿瘤人群中的预后价值及临床意义鲜有研究,值得进一步探讨。

本研究回顾性分析中南大学湘雅医院2011年1月—2015年12月1250例经手术治疗的原发性浸润性乳腺癌患者病历资料,分析T1期乳腺癌患者的临床病理学特征,探讨影响T1期乳腺癌患者生存预后的危险因素,并探索生物学特性在T1期乳腺癌中的生存预后价值,旨在识别高风险的乳腺癌小肿瘤患者,为精准个体化治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2011年1月—2015年12月间中南大学湘雅医院诊治的原发性浸润性乳腺癌患者临床资料。纳入标准:(1)术前病理确诊为浸润性乳腺癌;(2)在我院接受乳腺癌外科手术治疗;(3)临床病理学资料完整。排除标准:(1)男性;(2)初治IV期乳腺癌;(3)T4期乳腺癌;(4)病理免疫组化结果显示人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性,未行荧光免疫杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测明确HER-2状态;(5)随访信息缺失。根据纳入、排除标准,共纳入1250例患者。本研究为回顾性研究,程序符合中南大学湘雅医院伦理委员会所制订的伦理学标准;目前无法找到对应的患者签署的知情同意书,故医院委员会免除知情同意的要求。临床研究伦理批准文号为202212301。

1.2 临床病理数据收集

收集临床病理学资料包括年龄、身高和体质量并计算体质量指数(body mass index, BMI)、临床TNM分期、ER/PR状态、HER-2状态、分子分型、病理组织学类型及分级、Ki-67表达、淋巴结转移状态、生物学特性等信息。根据第八版肿瘤AJCC指南^[18]进行临床TNM分期。本研究将T1期原发性浸润性乳腺癌(肿瘤直径 ≤ 2 cm)定义为乳腺癌小肿瘤,非T1期乳腺癌包含T2~T3期。乳腺癌分子分型分别为luminal-HER-2阳性型(ER/PR阳性、HER-2阳性)、luminal-HER-2阴性型(ER/PR阳性、HER-2阴性)、HER-2过表达型(ER和PR阴性、HER-2阳性)、TNBC(ER、PR、HER-2均阴性)。生物学特性的定义参考既往文献^[17]:根据组织学分级(I、II、III级)、ER(阴性/阳性)和PR(阴性/阳性)状态3个指标进行12种排列组合,分为3个不同生存预后组(最好/中等/最差)。其中预后最差组有以下4种情况,分别为:(1)组织学II级,ER阴性,PR阴性;(2)组织学III级,ER阴性,PR阴性;(3)组织学III级,ER阳性,PR阴性;(4)组织学III级,ER阴性,PR阳性。预后最

好组有以下3种情况,分别为:(1)组织学I级,ER阳性,PR阳性;(2)组织学I级,ER阳性,PR阴性;(3)组织学I级,ER阴性,PR阳性,其余为预后中等组。将预后最好及预后中等组的病理学特征定义为有利生物学特性,将预后最差组对应的病理学特征定义为不利生物学特性。

1.3 随访

采用电话、门诊复查等方式进行随访。对于出现复发、转移的患者通过查阅电子病历,复核影像学资料明确复发转移情况(复发转移时间,部位等)。对于出现死亡的患者,记录其死亡时间及死亡原因。随访截止于2022年12月。

1.4 观察指标

分析目标人群的2、5、10年生存预后情况,包括总生存(overall survival, OS)、无病生存(disease-free survival, DFS)。OS定义为:手术时间至因任何原因死亡或与末次随访日期的时间间隔。DFS定义为:手术时间至出现复发转移、其他疾病或因任何原因死亡的时间间隔。区域复发部位定义为:包括同侧胸壁、同侧腋窝、锁骨上、下及内乳淋巴结。

1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0版统计软件处理数据。计数资料用例数(百分比)[n (%)]表示。组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。采用Cox单因素和多因素分析影响乳腺癌患者预后的危险因素。采用Kaplan-Meier法分析生存信息并绘制生存曲线,生存曲线的组间比较采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T1期乳腺癌临床病理学特征

研究共纳入1 250例乳腺癌患者,T1期261例,非T1期989例(T2期814例,T3期175例)。对T1期组与非T1期组的临床病理学特征进行比较,结果显示,两组之间年龄、组织学分级、ER状态、Ki-67表达比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$),而临床淋巴结分期(clinical lymph node staging, cN)与TNM分期有明显差异(均 $P<0.05$)。此外,与非T1期患者相比较,T1期组患者的BMI明显低

(29.9% vs. 42.4%, $P=0.000$),腋窝淋巴结转移阴性率明显高(75.1% vs. 52.6%, $P=0.000$),PR阳性率的患者明显高(66.7% vs. 55.6%, $P=0.001$),HER-2阳性率的患者明显低(15.3% vs. 23.5%, $P=0.005$),生物学特性最差率明显低(24.1% vs. 30.2%, $P=0.024$),病死率明显降低(5.7% vs. 11.5%, $P=0.006$),复发转移率明显降低(15.3% vs. 23.4%, $P=0.005$)(表1)。总体而言,T1期乳腺癌小肿瘤患者表现出BMI值更低、腋窝淋巴结转移比例少、不利生物学特性更少、生存预后更好的特点。

2.2 T1期乳腺癌生存分析结果

T1期组患者OS及DFS明显高于非T1期组患者($P<0.05$)(图1)。截止于2022年12月,261例T1期乳腺癌患者中位OS时间为94(5~132)个月,随访期间共死亡15例(其中14例因乳腺癌相关疾病死亡,1例因心脑血管疾病死亡)。T1期乳腺癌患者2、5、10年OS率分别为97%,95%、94%。中位DFS时间为92(4~138)个月,随访期间共40例患者出现复发转移,其中骨转移13例、肺转移5例、肝转移7例、脑转移3例、对侧乳腺转移2例、区域复发转移4例、同时发生骨和肺转移的2例、余4例为3个及3个以上器官多发转移。30例(75%)在5年内出现复发转移,10例(25%)在5年后复发转移。T1期乳腺癌患者2、5、10年DFS率分别为95%,88%和82%,总体生存预后良好。

2.3 影响T1期乳腺癌患者OS的Cox单因素和多因素回归分析结果

Cox单因素分析中,淋巴结转移(有/无)、TNM分期(0~1期/2~3期)、ER状态(阴性/阳性)、分子分型(HER-2过表达型)、生物学特性(有利/不利)、cN状态(阴性/阳性)与OS有关($P<0.05$)。因ER、分子分型与生物学特性高度相关(相关系数均 >0.8 ,且 $P=0.000$),遂未将ER状态和分子分型纳入多因素分析。将淋巴结转移、TNM分期、生物学特性、cN状态纳入多因素Cox分析显示,腋窝淋巴结转移($HR=4.904$,95% $CI=1.588\sim 15.144$, $P=0.006$)和不利生物学特性($HR=4.241$,95% $CI=1.433\sim 12.552$, $P=0.009$)是T1期乳腺癌患者OS的独立危险因素(表2)。

表 1 T1 期与非 T1 期乳腺癌患者临床病理特征比较[n (%)]

Table 1 Comparison of clinical and pathological characteristics between T1 stage and non-T1 stage breast cancer patients [n (%)]

变量	T1 期(n=261)	非 T1 期(n=989)	P	变量	T1 期(n=261)	非 T1 期(n=989)	P
年龄(岁)				PR 状态			
≤50	178(68.2)	626(63.3)	0.141	阴性	87(33.3)	439(44.4)	0.001
>50	83(31.8)	363(36.7)		阳性	174(66.7)	550(55.6)	
BMI(kg/m ²)				HER-2 状态			
≤24	183(70.1)	570(57.6)	0.000	阴性	221(84.7)	757(76.5)	0.005
>24	78(29.9)	419(42.4)		阳性	40(15.3)	232(23.5)	
cN				Ki-67 表达(%)			
0	222(85.1)	554(56.0)	0.000	≤14	110(42.1)	416(42.1)	0.981
1	35(13.4)	348(35.2)		>14	151(57.9)	573(57.9)	
2	4(1.5)	73(7.4)		分子分型			
3	0(0.0)	14(1.4)		TNBC	40(15.3)	173(17.5)	0.015
TNM 分期			HER-2 过表达型	17(6.5)	94(9.5)		
1	224(85.8)	0(0.0)	luminal-HER-2 阳性型	23(8.8)	138(14.0)		
2	36(13.8)	829(83.8)	luminal-HER-2 阴性型	181(69.4)	584(59.0)		
3	1(0.4)	160(16.2)	生物学特性				
组织学分级				好(有利)	7(2.7)	10(1.0)	0.024
1	7(2.7)	10(1.0)	中(有利)	191(73.2)	680(68.8)		
2	200(76.6)	751(75.9)	差(不利)	63(24.1)	299(30.2)		
3	54(20.7)	228(23.1)	生存状态				
淋巴结转移(枚)				生存	246(94.3)	875(88.5)	0.006
0	196(75.1)	520(52.6)	死亡	15(5.7)	114(11.5)		
1~3	55(21.1)	307(31.0)	复发转移				
4~9	8(3.1)	116(11.7)	否	221(84.7)	758(76.6)	0.005	
≥10	2(0.7)	46(4.7)	是	40(15.3)	231(23.4)		
ER 状态							
阴性	59(22.6)	280(28.3)					
阳性	202(77.4)	709(71.7)					

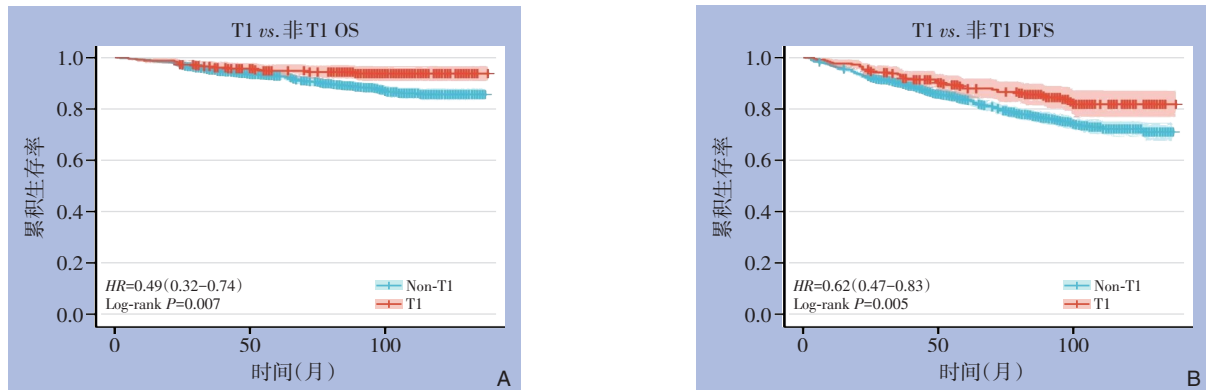


图 1 T1 期与非 T1 期乳腺癌患者生存曲线比较 A: OS; B: DFS

Figure 1 Comparison of survival curves between T1 stage and non-T1 stage breast cancer patients A: OS; B: DFS

表2 影响T1期乳腺癌OS的单因素和多因素Cox回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analyses of factors influencing OS in T1 stage breast cancer

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄≤50岁	0.529(1.192~1.459)	0.219		
BMI>24 kg/m ²	0.827(0.263~2.599)	0.746		
cN 阳性	2.963(1.013~8.670)	0.047	1.898(0.203~17.769)	0.574
TNM 分期(T2~T3)	3.155(1.078~9.231)	0.036	1.194(0.350~10.579)	0.873
组织学分级3级	2.007(0.686~5.873)	0.204		
ER 阳性	0.313(0.113~0.863)	0.025		
PR 阳性	0.415(0.151~1.146)	0.090		
HER-2 阳性	2.164(0.689~6.800)	0.186		
Ki-67 阳性>14%	3.054(0.862~10.825)	0.084		
分子分型		0.027		
luminal-HER-2 阴性	1			
HER-2 过表达	6.390(1.921~21.253)	0.002		
TNBC	1.749(0.464~6.594)	0.409		
luminal-HER-2 阳性	0.980(0.464~6.594)	0.980		
腋窝淋巴结转移	6.520(2.228~19.080)	0.001	4.904(1.588~15.144)	0.006
不利生物学特性	3.874(1.404~10.690)	0.009	4.241(1.433~12.552)	0.009

2.4 影响T1期乳腺癌患者DFS的Cox单因素和多因素分析

Cox 单因素分析中, 淋巴结转移(有/无)与年龄与DFS有关($P<0.05$)。将单因素分析中 $P<0.25$ 的变量(年龄、淋巴结转移、cN 状态、Ki-67 表达、生物学特性)纳入Cox 多因素分析, 结果显

示淋巴结转移($HR=3.118$, $95\% CI=1.553\sim6.262$, $P=0.001$), 生物学特性($HR=2.295$, $95\% CI=1.034\sim5.093$, $P=0.041$)和Ki-67 表达($HR=2.258$, $95\% CI=1.079\sim4.723$, $P=0.031$)是T1 期乳腺癌患者DFS 的独立危险因素(表3)。

表3 影响T1期乳腺癌DFS的单因素和多因素Cox回归分析

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analyses of factors influencing DFS in T1 stage breast cancer

变量	单因素Cox分析		多因素Cox分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄≤50岁	0.535(0.287~0.998)	0.049	0.543(0.287~1.028)	0.061
BMI>24 kg/m ²	1.105(0.570~2.142)	0.768		
cN 阳性	1.704(0.811~3.581)	0.159	1.237(0.540~2.836)	0.615
TNM 分期(T2~T3)	1.559(0.718~3.382)	0.262		
组织学分级3级	1.327(0.649~2.714)	0.439		
ER 阳性	0.701(0.350~1.404)	0.316		
PR 阳性	0.953(0.491~1.846)	0.885		
HER-2 阳性	1.551(0.714~3.369)	0.268		
Ki-67 阳性>14%	0.678(0.365~1.262)	0.220	2.258(1.079~4.723)	0.031
分子分型		0.248		
luminal-HER-2 阴性	1			
HER-2 过表达	2.657(1.019~6.929)	0.046		
TNBC	1.100(0.453~2.673)	0.833		
luminal-HER-2 阳性	0.941(0.285~3.111)	0.921		
腋窝淋巴结转移	2.752(1.476~5.133)	0.001	3.118(1.553~6.262)	0.001
不利生物学特性	1.503(0.764~2.957)	0.238	2.295(1.034~5.093)	0.041

2.5 病理相关生物学特性的预后价值

T1期伴不利生物学特性的63例(24.1%)中,出现复发转移的12例患者均在5年内复发转移,其2、5、10年OS率和DFS率见表4。采用Kaplan-Meier法分析得出不同腋窝淋巴结转移状态和生物学特性的乳腺癌患者的OS和DFS曲线,生存曲线结果显示,T1期淋巴结转移阳性患者中,伴不利生物学特性的OS和DFS明显低于伴有利生

物学特性的患者($P<0.05$),在早期即出现OS和DFS的急剧下降;而淋巴结转移阳性的T1期乳腺癌患者伴有利生物学特性时,其生存与淋巴结转移阴性的患者无明显差异($P>0.05$)。在腋窝淋巴结阴性患者中,生物学特性并非影响OS和DFS的因素(均 $P>0.05$)。T1期乳腺癌同时伴不利生物学特性及淋巴结转移阳性患者的OS及DFS最差(图2A-B),在非T1期患者中亦如此(图2C-D)。

表4 不同生物学特性及淋巴结转移情况生存率

Table 4 2-year, 5-year and 10-year overall survival rates and disease-free survival rates by biological characteristics and lymph node metastasis

变量	OS率(%)			P	DFS率(%)			P
	2年	5年	10年		2年	5年	10年	
生物学特性								
有利	99	97	96	0.005	96	90	82	0.234
不利	89	87	87		84	81	81	
腋窝淋巴结转移								
阴性	99	97	97	0.000	96	91	85	0.000
阳性	88	86	83		85	78	70	

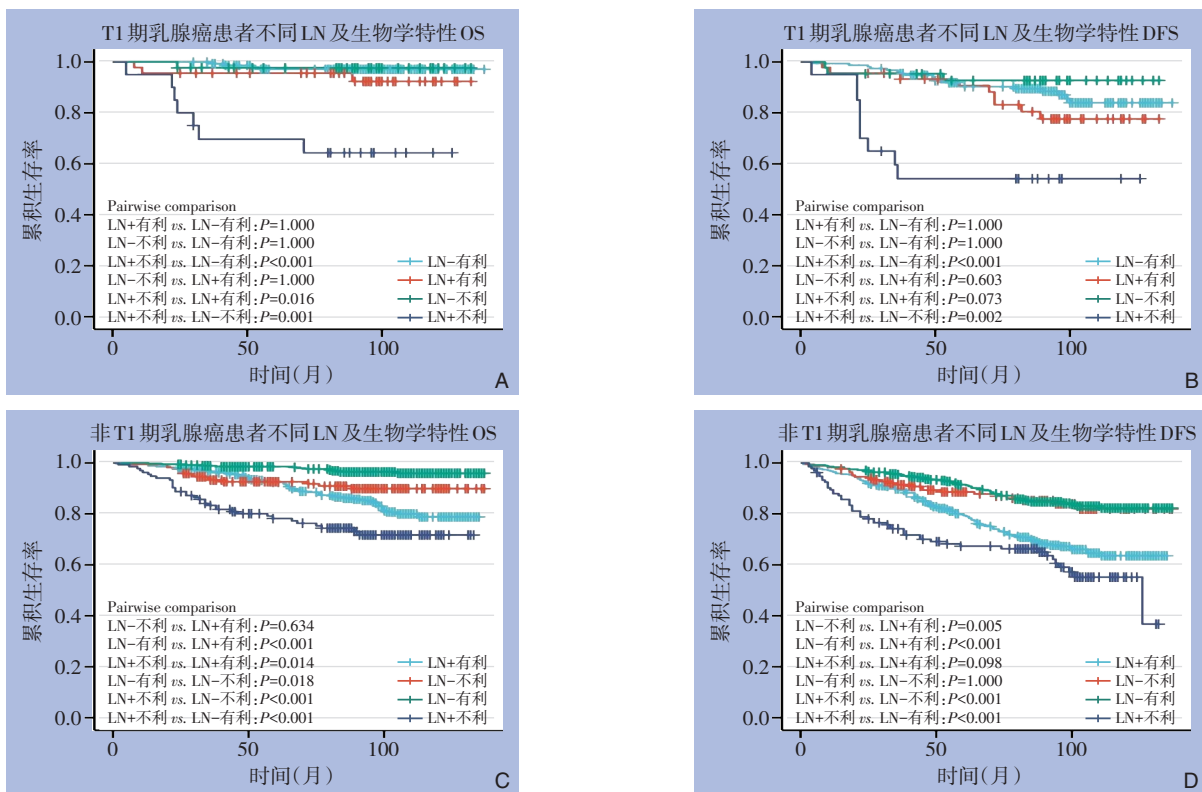


图2 不同淋巴结转移情况与生物学特性乳腺癌患者的生存曲线 A-B: 不同淋巴结转移情况与生物学特性T1期乳腺癌患者OS与DFS曲线比较; C-D: 不同淋巴结转移情况与生物学特性非T1期乳腺癌患者OS与DFS曲线比较

Figure 2 Survival curves of breast cancer patients with different lymph node metastasis status and biological characteristics

A-B: Comparison of OS and DFS curves among T1 stage breast cancer patients with different lymph node metastasis status and biological characteristics; C-D: Comparison of OS and DFS curves among non-T1 stage breast cancer patients with different lymph node metastasis status and biological characteristics

3 讨论

3.1 T1期乳腺癌患者的临床病理学特点及生存预后

本研究共纳入261例T1期原发性浸润性乳腺癌患者,与非T1期比较,T1期乳腺癌患者呈现出BMI值更低、腋窝淋巴结转移更少、生物学特性更佳、生存预后更好的特点。高BMI是乳腺癌发病风险及生存预后的危险因素,BMI每增加5 kg/m²,绝经后乳腺癌的患病风险增加12%^[19],乳腺癌相关病死率增加18%^[20]。既往研究^[21]表明,BMI≥35的乳腺癌肥胖患者常伴随较大肿瘤,与本研究结果一致,与非T1期乳腺癌相比,T1期小肿瘤患者BMI较低,可能成为T1期患者良好生存预后的原因之一。生存分析发现,T1期乳腺癌患者10年DFS率为82%;10年OS率为94%,提示T1期乳腺癌总体生存预后良好,与既往研究报道的结果相一致^[22]。但淋巴结转移阳性伴不利生物学特性的T1期患者在术后早期复发转移及死亡风险显著增高,其DFS及OS在早期阶段急剧下降,表明腋窝淋巴结转移及不利生物学特性显著影响其近期不良生存预后。

3.2 不利生物学特性及腋窝淋巴结转移是影响T1期乳腺癌患者预后的独立危险因素

本研究结果发现,不利生物学特性及腋窝淋巴结转移是影响T1期乳腺癌患者OS及DFS的独立危险因素。最新一项关于瑞典地区乳腺癌小肿瘤(≤15 mm)患者的长期随访结果^[23]显示,在淋巴结转移阴性的患者中,luminal B亚型乳腺癌的生存预后与TNBC亚型类似,而HER-2阳性/ER阳性乳腺癌患者即使在没有靶向治疗的情况下,远处转移或死亡的风险并未增加。另一项研究^[6]表明,在淋巴结转移阴性的小肿瘤(≤20 mm)中,组织学分级均为III级的ER阳性/PR阳性/HER-2阴性亚型与TNBC亚型病死率相同。上述结果表明,乳腺癌小肿瘤患者群体具有独特的生存预后特点,即使在肿瘤直径≤2 cm的淋巴结转移阴性的乳腺癌中,仍有许多患者具有高度侵袭性,预后较差,其中组织学分级和激素受体状态对生存预后至关重要。本研究中生物学特性的好坏由组织学分级、ER及PR三个指标进行评估,研究结果表明单独的ER、PR、组织学分级并不是影响T1期乳腺癌患者OS及DFS的独立危险因素,但三者的联合指标构

成的生物学特性是OS及DFS的独立危险因素,进一步体现了生物学特性的价值。组织学分级体现了肿瘤细胞的分化程度,Sundquis等^[24]的研究表明,组织学分级的预后价值高于肿瘤大小,与腋窝淋巴结转移同等重要,尤其在早期小肿瘤中,组织学分级较肿瘤大小更能体现肿瘤的侵袭性^[25-26]。ER、PR信号通路常介导乳腺癌肿瘤发生、生长、增殖和转移等多种生物学效应^[27-28],通常被作为生存预后的生物标志物^[29]。ER+乳腺癌患者复发转移高峰出现在远期,而ER阴性乳腺癌患者近期即容易出现复发转移^[30]。基于三个指标的预后价值,本研究联合组织学分级、ER及PR评估肿瘤的生物学特性,结果表明尽管在T1期乳腺癌患者中,不利生物学特性患者的比例低于非T1期患者(24.1% vs. 30.2%),但无明显差异,表明乳腺癌小肿瘤中存在一定比例的不利生物学特性的肿瘤,可能成为小部分T1期乳腺癌患者不良预后的原因之一。T1期伴不利生物学特性患者的5、10年DFS率均为81%,5、10年OS率均为87%,表明其复发转移及死亡等不良生存事件均出现在术后5年内,而5~10年处于疾病稳定阶段,提示不利生物学特性可以作为早期阶段出现不良生存事件的预测因子。生存分析显示伴不利生物学特性的小肿瘤(T1期)总生存率在早期显著下降,且其OS低于伴有利生物学特性的大肿瘤(T2期),差异具有统计学意义($P<0.05$),表明当小肿瘤伴不利生物学特性时,其预后较有利生物学特性的大肿瘤更差,生物学特性而非肿瘤大小对生存预后更为重要,与既往研究一致^[17],进一步体现了生物学特性的临床价值。

3.3 不利生物学特性及腋窝淋巴结转移是影响乳腺癌患者不良预后的重要原因

本研究显示,在T1期乳腺癌中,与淋巴结转移阴性的患者相比,淋巴结转移阳性患者的死亡风险及复发转移风险分别为4.961倍($P=0.005$)和2.937倍($P=0.002$),是影响T1期乳腺癌患者OS及DFS的独立危险因素,与既往研究类似^[31-32]。尽管腋窝淋巴结转移是影响乳腺癌生存预后的重要因素,但值得注意的是,本研究显示当淋巴结转移阳性的T1期乳腺癌患者伴有利生物学特性时,其OS及DFS与淋巴结转移阴性的患者无显著差异($P>0.05$),其复发转移及死亡风险相对较低。而当淋巴结转移阳性的T1期乳腺癌患者伴不利生物学

特性时,其OS及DFS在早期阶段急剧下降,是真正预后不良的患者,值得临床医师关注,应予以强化治疗以降低复发转移及死亡风险。上述结果表明,并非所有的T1期腋窝淋巴结阳性患者具有不良预后,联合生物学特性可进一步识别腋窝淋巴结阳性中预后更差的患者,凸显了生物学特性的临床意义。虽然在非T1期患者中,腋窝淋巴结转移并伴有不利生物学特性同样可以作为不良预后的指标,但在T1期患者中OS及DFS的下降更为显著,差异可能与T1期患者样本数量偏少有关。本研究对真实世界人群进行长期随访,可更为真实地反映T1期小肿瘤人群的生存预后。但本研究仍存在以下不足:(1)本研究为回顾性、单中心研究,病例选择上可能存在偏倚,需要前瞻性、多中心的数据进行验证;(2)排除了HER-2(2+),未行FISH检测的患者,未将部分HER-2可能阳性患者纳入分析;同时缺失某些细化的病理学指标,如脉管癌栓、神经侵犯等;(3)剔除了生存信息缺失的患者,可能影响总体人群的生存,产生偏差。

综上所述,联合生物学特性可进一步识别腋窝淋巴结阳性T1期乳腺癌高危患者,淋巴结转移及伴不利生物学特性是T1期浸润性乳腺癌患者早期死亡及复发转移的危险因素。早期识别具有高危因素的乳腺癌小肿瘤患者,预见病情变化趋势并积极干预治疗,有可能有助于改善患者生存预后,提高生活质量。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张倩是本研究的设计者,进行临床病理学数据收集,完成数据分析,论文初稿的写作;彭帅参与数据收集及随访工作;王晓敏参与数据分析及论文写作;王潇潇参与数据收集与分析;张航豪参与数据收集与分析;廖立秋是项目的构思者及负责人,指导研究设计、数据分析、论文写作与修改。全体作者都阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

[2] Lei SY, Zheng RS, Zhang SW, et al. Global patterns of breast

cancer incidence and mortality: a population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(11): 1183-1194. doi: 10.1002/cac2.12207.

- [3] Arnold M, Morgan E, Rungay H, et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040[J]. *Breast*, 2022, 66:15-23. doi: 10.1016/j.breast.2022.08.010.
- [4] Phung MT, Tin Tin S, Elwood JM. Prognostic models for breast cancer: a systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):230. doi: 10.1186/s12885-019-5442-6.
- [5] Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(6):524-541. doi: 10.3322/caac.21754.
- [6] Johansson ALV, Trewin CB, Fredriksson I, et al. In modern times, how important are breast cancer stage, grade and receptor subtype for survival: a population-based cohort study[J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1):17. doi: 10.1186/s13058-021-01393-z.
- [7] 肖立新,王卓路,王平虎. 2016—2018年湖南省农村妇女乳腺癌筛查结果分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(1):117-122. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.015.
- Xiao LX, Wang ZL, Wang PH. Analysis of breast cancer screening results of rural women in Hunan Province from 2016 to 2018[J]. *China Journal of General Surgery*, 2021, 30(1): 117-122. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.015.
- [8] Fracheboud J, Otto SJ, van Dijk JA, et al. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands[J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(5):861-867. doi: 10.1038/sj.bjc.6602075.
- [9] Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, et al. Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(15): 1438-1447. doi: 10.1056/NEJMoa1600249.
- [10] Ignatov T, Eggemann H, Burger E, et al. Management of small T1a/b breast cancer by tumor subtype[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163(1):111-118. doi: 10.1007/s10549-017-4168-x.
- [11] Kennedy T, Stewart AK, Bilimoria KY, et al. Treatment trends and factors associated with survival in T1aN0 and T1bN0 breast cancer patients[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(10): 2918-2927. doi: 10.1245/s10434-007-9441-5.
- [12] Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(31): 4952-4960. doi: 10.1200/JCO.2006.08.0499.
- [13] 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. doi: 10.1200/JCO.2013.53.1608.

- [14] Susana, Banerjee, MRCP, et al. Management of small HER-2-positive breast cancers[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12):1193-1199. doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70119-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70119-4).
- [15] Pan HC, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19):1836-1846. doi: [10.1056/NEJMoa1701830](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830).
- [16] Sonnenblick A, Fumagalli D, Azim HA Jr, et al. New strategies in breast cancer: the significance of molecular subtypes in systemic adjuvant treatment for small T1a, bN0M0 tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24):6242-6246. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-1086](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1086).
- [17] Lannin DR, Wang SY. Are small breast cancers good because they are small or small because they are good?[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(23):2286-2291. doi: [10.1056/NEJMsrl613680](https://doi.org/10.1056/NEJMsrl613680).
- [18] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):93-99. doi: [10.3322/caac.21388](https://doi.org/10.3322/caac.21388).
- [19] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Lancet*, 2008, 371(9612):569-578. doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X).
- [20] Chan DSM, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10):1901-1914. doi: [10.1093/annonc/mdu042](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu042).
- [21] Neuhauser ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(5):611-621. doi: [10.1001/jamaoncol.2015.1546](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1546).
- [22] Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER-2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 165(3):743-750. doi: [10.1007/s10549-017-4383-5](https://doi.org/10.1007/s10549-017-4383-5).
- [23] Rask G, Nazemroaya A, Jansson M, et al. Correlation of tumour subtype with long-term outcome in small breast carcinomas: a Swedish population-based retrospective cohort study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 195(3):367-377. doi: [10.1007/s10549-022-06691-4](https://doi.org/10.1007/s10549-022-06691-4).
- [24] Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, et al. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1999, 53(1):1-8. doi: [10.1023/A:1006052115874](https://doi.org/10.1023/A:1006052115874).
- [25] Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19):3153-3158. doi: [10.1200/JCO.2007.15.5986](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5986).
- [26] Frkovic-Grazio S, Bracko M. Long term prognostic value of Nottingham histological grade and its components in early (pT1N0M0) breast carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(2):88-92. doi: [10.1136/jcp.55.2.88](https://doi.org/10.1136/jcp.55.2.88).
- [27] Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor - positive, HER-2-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(26):2557-2570. doi: [10.1056/nejmra1307118](https://doi.org/10.1056/nejmra1307118).
- [28] Mohammed H, Russell IA, Stark R, et al. Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer[J]. *Nature*, 2015, 523(7560):313-317. doi: [10.1038/nature14583](https://doi.org/10.1038/nature14583).
- [29] Tarighati E, Keivan H, Mahani H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(1):1-16. doi: [10.1007/s10238-021-00781-1](https://doi.org/10.1007/s10238-021-00781-1).
- [30] Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10, 159 cases from 12 studies[J]. *PLoS Med*, 2010, 7(5):e1000279. doi: [10.1371/journal.pmed.1000279](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000279).
- [31] Asaga S, Kinoshita T, Shiino S, et al. Prognostic factors for breast cancer patients with T1-2 tumor and 1-3 positive axillary nodes treated using total mastectomy without radiotherapy[J]. *Breast J*, 2019, 25(1):26-33. doi: [10.1111/tbj.13148](https://doi.org/10.1111/tbj.13148).
- [32] Shen HH, Yuan JY, Yang Y, et al. Prognostic analysis in a Chinese population with T1-2N1 breast cancer: did patients with 1 or 2, and 3 positive axillary lymph nodes have similar survival outcomes?[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 112(6):569-574. doi: [10.1002/jso.24062](https://doi.org/10.1002/jso.24062).

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 张倩, 彭帅, 王晓敏, 等. T1期乳腺癌的临床病理特征及预后危险因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5):761-770. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.016](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.016)

Cite this article as: Zhang Q, Peng S, Wang XM, et al. Analysis of clinicopathologic characteristics and prognostic risk factors in T1 stage breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(5):761-770. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.016](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.016)