

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.15.012

伴有钙化的 T1 乳腺浸润性导管癌的病理特征及预后分析*

杜露,迪力夏提·金斯汗,赵倩,许文婷,李丹,李双健,吴涛,朱丽萍,罗葦,杨亮[△]
(新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科一病区,乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 探讨伴有钙化的 T1 乳腺浸润性导管癌的病理特征及预后的影响因素。**方法** 回顾性分析 2012 年 6 月至 2013 年 6 月该院收治的初治可手术的 172 例乳腺癌患者的临床病理资料及随访资料,根据乳腺 X 线图像特征分为钙化组与非钙化组,分析其病理特征之间的差异、影响钙化存在的相关因素和钙化的表达与患者生存之间的关系。**结果** 钙化组患者在病理类型、淋巴结转移、Her-2 过表达、TNM 分期、Ki-67 与非钙化组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),多因素分析显示病例类型、淋巴结转移和 Ki-67 是影响钙化表达的相关风险因素($P < 0.05$)。钙化组和非钙化组 3 年无病生存率分别为 87.30%、95.06%,淋巴结转移和钙化是影响乳腺浸润性导管癌无病生存时间的独立预后危险因素($P < 0.05$)。**结论** 钙化是乳腺 X 线可见的 T1 乳腺浸润性导管癌预后的危险因素。

[关键词] T1 乳腺肿瘤;钙化;病理特征;预后

[中图分类号] R739.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)15-2020-04

Analysis of pathological features and prognosis of T1 invasive ductal breast carcinoma with calcification*

DU Lu, DILIXIATI · Jinsihan, ZHAO Qian, XU Wenting, LI Dan,
LI Shuangjian, WU Tao, ZHU Liping, LUO Xun, YANG Liang[△]

(First Department of Breast Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical
University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] **Objective** To explore the pathological characteristics and prognostic influencing factors of T1 invasive ductal breast carcinoma with calcification. **Methods** The clinicopathological and follow-up data in 172 patients with initially treated operable T1 invasive ductal breast cancer in this hospital from June 2012 to June 2013 were analyzed retrospectively. The patients were divided into the calcification group and non-calcification group based on the breast X-ray image features. The differences of pathological characteristics between two groups, related factors, and relationship between the calcification expression with patient survival were analyzed. **Results** The pathological types, lymph node metastasis, Her-2 overexpression, TNM stage and Ki-67 had statistically significant difference between the calcification group and non-calcification group ($P < 0.05$). The multivariate analysis showed that the cases type, lymph node metastasis and Ki-67 were the related risk factors affecting the calcification expression ($P < 0.05$). The 3-year disease-free survival rate in the the calcification group and non-calcification group were 87.30% and 95.06% respectively. The lymph node status and calcification were the independent predictive risk factors affecting the disease-free survival time of invasive ductal breast carcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** Calcification is visible X-ray risk factor of T1 invasive ductal breast carcinoma prognosis.

[Key words] T1 breast neoplasm; calcification; pathologic features; prognosis

目前,世界范围内对不能触及的乳腺癌的初筛主要是通过乳腺 X 线摄影,能特征性地发现乳腺钙化,因而成为不可替代的检查手段。乳腺 X 线摄影在影像学表现为:钙化、肿块、局部不对称及结构扭曲^[1]。统计表明,伴有钙化的乳腺癌占乳腺癌 30%~50%^[2]。目前对伴有钙化的乳腺浸润癌的病理特征及预后鲜有报道。本文旨在探索伴有钙化与不伴钙化的乳腺浸润性导管癌在临床病理特征及二者预后

的差异,以进一步认识乳腺癌。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2012 年 6 月至 2013 年 6 月的乳腺癌患者 172 例,均为女性,年龄 26~75 岁,中位年龄 47 岁,根据术后病理均诊断为肿瘤直径小于或等于 2 cm 的原发性乳腺癌,其中乳腺浸润性导管癌 137 例(79.70%),浸润性导管癌伴原位癌 35 例(20.30%)。入组标准:(1)行首次乳腺癌手术治疗;

* 基金项目:乌鲁木齐市科学技术计划项目(Y151310041)。 作者简介:杜露(1987-),主治医师,硕士,主要从事乳腺甲状腺肿瘤的研究。

[△] 通信作者,E-mail: xjzlyangliang@sina.com。

(2)术后病理确诊肿瘤病灶最大直径小于或等于 2 cm;(3)术后病理确诊为乳腺浸润性导管癌或浸润性导管癌伴原位癌;(4)乳腺 X 线可见恶性肿瘤;(5)乳腺 X 线评估乳腺钙化进行 BI-RADS 分级为 4B~6 级;(6)无远处转移;(7)无术前放疗或化疗史;(8)无其他恶性肿瘤;(9)术后均按照乳腺癌 NCCN 指南行规范化治疗。本研究经医院伦理委员会批准(G-201247),患者及家属均知情同意。

1.2 方法 收集患者影像学资料、临床病理资料、随访资料。影像学资料:乳腺 X 线检查均用 Selena 数字乳腺机(HOLOGIC 公司,美国)常规取内外侧斜位(MLO)和头尾位(CC)摄影。由两位经验丰富的副主任医师单独阅片。根据入院乳腺 X 线摄影及术后病理报告对乳腺钙化的描述,将患者分为钙化组($n=72$)和非钙化组($n=100$)。钙化组包括单纯钙化和钙化合并肿块,非钙化组包括单纯肿块和结构扭曲。临床病理资料:病理类型、组织学分级、TNM 分期、淋巴结转移、ER、PR、HER-2、Ki-67、发病年龄、哺乳情况。Ki-67 提示细胞的增殖活跃程度,2011 年 St. Gallen 会议提出 Ki-67 以 14%为界,Ki-67 高表达为肿瘤细胞核阳性细胞核大于 14%,Ki-67 低表达为肿瘤细胞核阳性细胞核小于或等于 14%,以此来区分乳腺癌的分子分型。ER、PR、HER-2 表达均以阳性和阴性表达作为判定标准,其中 HER-2:0、-、+为阴性,3+为阳性,2+行 FISH(荧光原位杂交)明确是否有基因扩增,基因扩增者并入 HER-2 阳性组,未扩增者并入 HER-2 阴性组。随访资料:本次随访 2012 年 6 月至 2016 年 4 月的患者预后情况,通过电话随访、门诊和住院相结合的方式收集。定义随访终点为临床确诊局部复发或远处转移。无病生存时间即自确诊之日至疾病出现进展的时间,以月为单位计算。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验和 Fisher 精确检验,Logistic 相关分析进行多因素分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法描绘生存率曲线图,Log-Rank 检验比较各组生存率,采用 COX 比例风险回归模型分析各因素对临床终点的风险预测价值,相对风险(HR)及 95%的可信区间为评价指标。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

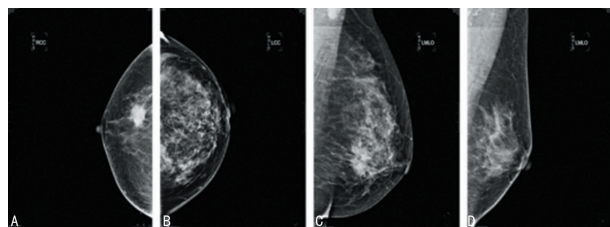
2 结 果

2.1 单因素分析 钙化组患者在病理类型、淋巴结转移、Her-2 过表达、TNM 分期、Ki-67 与非钙化组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。乳腺浸润性导管癌的影像表现见图 1。

2.2 逐步 Logistic 回归分析 多因素分析病理类型、淋巴结转移、Ki-67 表达是钙化存在的危险因素($P<0.05$),见表 2。

2.3 生存分析 有完整随访资料者 170 例,随访时间 1~38 个月,中位随访时间 35.8 个月。随访期间,

钙化组 9 例患者出现复发转移,非钙化组 2 例患者出现远处转移。共有 3 例患者出现胸壁复发,8 例出现远处转移,肺转移 2 例,肝转移 3 例,骨转移 3 例。利用 Kaplan-Meier 法绘制两组的生存曲线,两组无病生存时间差异有统计学意义($P=0.004$)。钙化组患者 3 年无病生存率 87.30%,非钙化组为 95.06%,见图 2。单因素分析显示仅淋巴结转移、钙化和病理类型跟 T1 乳腺浸润性导管癌 3 年无病生存率相关($P<0.05$),见表 3。钙化与淋巴结转移是乳腺浸润性导管癌预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。



A:单纯肿块;B:单纯钙化;C:肿块合并钙化;D:结构紊乱

图 1 乳腺浸润性导管癌的影像表现

表 1 患者是否存在钙化与临床病理特征的关系[n(%)]

项目	钙化组 (n=72)	非钙化组 (n=100)	χ^2	P
病理类型			0.000	15.785
乳腺浸润性导管癌	47(65.3)	90(90.0)		
乳腺浸润性导管癌伴原位癌	25(34.7)	10(10.0)		
组织学分级			0.056	5.757
I	5(6.9)	15(15.0)		
II	50(69.4)	73(73.0)		
III	17(23.6)	12(12.0)		
TNM 分期			0.033	8.750
I	36(50.0)	69(69.0)		
II	19(26.4)	22(22.0)		
III	17(23.6)	9(9.0)		
淋巴结转移			0.049	7.589
N0	37(51.4)	70(70.0)		
N1	18(25.0)	19(19.0)		
N2	10(13.9)	8(8.0)		
N3	7(9.7)	3(3.0)		
ER			0.546	0.005
阳性	58(80.6)	81(81.0)		
阴性	14(19.4)	19(19.0)		
PR			0.683	0.167
阳性	52(72.2)	75(75.0)		
阴性	20(27.8)	25(25.0)		
HER-2			0.030	6.988
阳性	20(27.8)	12(12.0)		
阴性	42(58.3)	69(69.0)		

续表 1 患者是否存在钙化与临床病理特征的关系[n(%)]

项目	钙化组 (n=72)	非钙化组 (n=100)	P	χ^2
2+	10(13.9)	19(19.0)		
Ki-67			0.005	7.918
≤14	5(6.9)	23(23.0)		
>14	67(93.1)	77(77.0)		
发病年龄(岁)			0.282	1.469
≤35	5(6.9)	3(3.0)		
>35	67(93.1)	97(97.0)		
哺乳情况			0.326	1.070
有	56(77.8)	84(84.0)		
无	16(22.2)	16(16.0)		

表 2 乳腺浸润性导管癌中钙化表达与临床病理特征关系的 Logistic 多因素回归分析

项目	回归系数	Wald	P	OR	95%CI
病理类型	1.393	10.565	0.001	4.027	1.739~9.327
淋巴结转移	0.401	4.494	0.034	1.493	1.031~2.164
Ki-67	1.188	4.957	0.026	3.280	1.153~9.331
常量	-4.861	18.159	0.000	0.008	

表 3 T1 乳腺浸润性导管癌的 3 年无病生存率单因素分析

因素	n	3 年 DFS(%)	P	95%CI
淋巴结转移			0.009	1.218~3.387
N0	107(62.2)	97.61		
N1	37(21.5)	91.30		
N2	18(10.5)	88.72		
N3	10(5.8)	69.33		
组织学分级			0.175	0.771~6.881
I 级	20(11.6)	87.5		
II 级	123(71.5)	93.5		
III 级	29(16.9)	86.20		
钙化			0.004	1.513~32.565
有	72(41.86)	87.30		
无	100(58.14)	95.06		
病理类型			0.033	1.031~11.078
乳腺浸润性导管癌	137(79.7)	95.60		
乳腺浸润性导管癌伴原位癌	35(20.3)	85.76		
ER			0.454	0.161~2.282
阳性	139(80.8)	91.86		
阴性	33(19.2)	90.90		
PR			0.140	0.128~1.378
阳性	127(73.8)	93.85		
阴性	45(26.2)	85.56		

表 4 172 例乳腺浸润性导管癌 3 年生存情况的 COX 比例风险回归分析

项目	回归系数	Wald	P	HR	95%CI
钙化	1.678	4.413	0.036	5.354	1.119~25.623
淋巴结转移	0.543	4.128	0.042	1.722	1.019~2.907

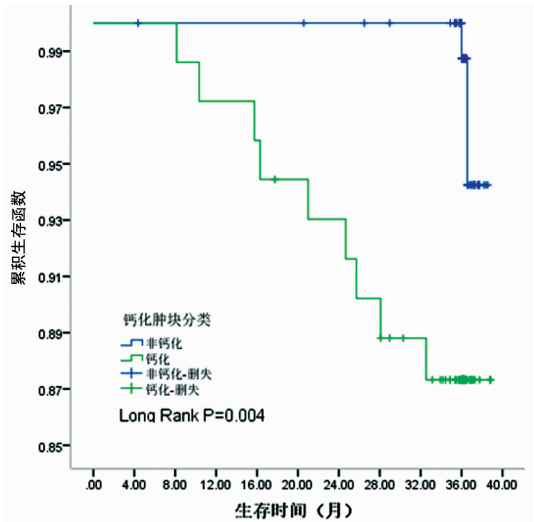


图 2 T1 乳腺浸润性导管癌的 3 年无病生存率曲线

3 讨论

来自 2015 年美国癌症协会(ACS)的年度统计数据报告显示,乳腺癌已成为女性恶性肿瘤中最常见的死因。但由于早期检测和治疗的提高,乳腺癌病死率降低超过了峰值的 1/3。早期检测主要通过乳腺 X 线对乳腺疾病进行筛查。乳腺癌中 30%~70% 含有钙化灶,由于钙化在乳腺癌中的高发生率,以及钙化灶的筛查可以提高乳腺疾病的恶性检出率^[2]。而对于小直径的乳腺癌肿瘤,大多时候认为患者的预后较好^[3]。在此项研究中,对于肿瘤直径在 1~20 mm 时,选取伴有钙化与不伴钙化的乳腺浸润性导管癌患者,对其进行临床病理因素及生存预后行对照回顾性分析。

对于伴有钙化的乳腺浸润性导管癌的病理特征及预后因素报道较少。国外有报道显示伴有铸状钙化的乳腺癌预后较差,且其与高级别的组织学分级、淋巴结转移多^[4-5]、Her-2 过表达^[6-7]有着密切的联系。本组患者资料再次验证,伴有钙化的乳腺癌生物学特性差、侵袭性与转移性强的特点,表现在病理类型较之非钙化组更多合并有导管原位癌,淋巴结转移阳性率高,Her-2 过表达, TNM 分期较晚, Ki-67 > 14%。对于相关风险因素的分析中,病理类型为浸润性导管癌伴原位癌、淋巴结转移和 Ki-67 > 14% 是钙化的相关风险因素。HONG 等^[6]在对 721 例乳腺浸润性导管癌的患者 Meta 分析中提到,伴有钙化的患者在肿瘤直径大,淋巴结转移个数多, ER、PR 低表达, Her-2 过表达上占有较高的比例。这与本研究得出的钙化与淋巴结转移个数多相一致。

在以往的研究分析中^[3-4,8-9],影像学中可见的钙化灶被作为乳腺癌预后的一个指标。HOLMBERG 等^[8]在 1 046 例患者的随机试验研究中认为在年轻乳腺癌患者中,伴有沙粒样或铸状钙化其组织学分级更高,肿瘤直径也更大,且推断伴有铸形钙化的乳腺癌术后局部复发率增加,预后更差。本研究中钙化组患者的 3 年无病生存率单因素分析提示,仅与淋巴结转移、钙化和病理类型有密切关系。与国外相关研究结果一致^[9-10]。而在本研究所有患者的有效随访中发现,钙化组有较高的复发转移风险,3 年无病生存率明显小于非钙化组。这与国外一些相关研究一致,提示伴有钙化的乳腺癌预后较差^[11-12]。本研究中 COX 比例风险回归模型分析结果提示钙化及淋巴结阳性是乳腺癌预后的相关危险因素。而对于小直径的乳腺癌肿瘤,大多时候认为患者的预后较好。在此项研究中,对于肿瘤直径在 1~20 mm 时,钙化同样是浸润性导管癌的预后危险因素。

综上所述,钙化和淋巴结转移可以预测 T1 乳腺浸润性导管癌的预后情况。若在乳腺 X 线检查中发现乳腺钙化影像表现,必要时需行活检明确肿瘤良恶性。认为钙化是乳腺癌的预后的危险因素,对于肿瘤直径在 T1 期的患者,其预后也不容乐观,应选择合适的手术方式,建议行保乳或全乳切除加前哨淋巴结活检术,若术中前哨淋巴结有转移或术前影像学评估发现淋巴结可疑转移的,建议行腋窝淋巴结清扫术。术后严格规范化治疗。本研究为单中心回顾性病理对照研究,样本量有限,随访时间较短。但本研究提出了以钙化作为研究乳腺癌的预后切点,临床应用上具有广阔的前景。伴有钙化的 T1 浸润性乳腺癌的预后究竟如何有待于长时间的随访研究加以进一步探索发现。

参考文献

- [1] NASEEM M, MURRAY J, HILTON J F, et al. Mammographic microcalcifications and breast cancer tumorigenesis: a radiologic-pathologic analysis [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1):1-9.
- [2] MYERS E R, MOORMAN P, GIERISCH J M, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: a systematic

review[J]. *JAMA*, 2015, 314(15):1615-1634.

- [3] TABAR L, CHEN H H, DUFFY S W, et al. A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study[J]. *Lancet*, 2000, 355(9202):429-433.
- [4] TABAR L, CHEN H H T, YEN M F A, et al. Mammographic tumor features can predict long-term outcomes reliably in women with 1-14-mm invasive breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2004, 101(8):1745-1759.
- [5] 邵真真, 刘佩芳, 张淑平, 等. 钙化性乳腺癌 MRI 表现及其与预后因子的相关性分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2013(7):389-394.
- [6] HONG L, LIU Z B, XU L H, et al. Malignant calcification is an important unfavorable prognostic factor in primary invasive breast cancer[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2013, 9(2):108-114.
- [7] 于霞, 孟非, 徐海龙, 等. 乳腺癌 X 线摄影恶性钙化征象与其预后因素的相关性分析[J]. *实用放射学杂志*, 2008, 24(6):821-823.
- [8] HOLMBERG L, WONG Y N S, TABAR L, et al. Mammography casting-type calcification and risk of local recurrence in DCIS: analyses from a randomised study[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4):812-819.
- [9] DONNELLY P, EVANS A, DUNN J. MAMMO-50: mammographic surveillance in breast cancer patients over 50 years of age - The results of the 2 year feasibility study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(6):S75.
- [10] EVANS A. Detection of DCIS and reduced invasive interval cancers[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6):14-15.
- [11] PEACOCK C, GIVEN-WILSON R M, DUFFY S W. Mammographic casting-type calcification associated with small screen-detected invasive breast cancers: is this a reliable prognostic indicator? [J]. *Clin Radiol*, 2004, 59(9):165-170.
- [12] BENNETT R L, EVANS A J, KUTT E, et al. Pathological and mammographic prognostic factors for screen detected cancers in a multi-centre randomised, controlled trial of mammographic screening in women from age 40 to 48 years[J]. *Breast*, 2011, 20(6):525-528.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-08)

(上接第 2019 页)

- South Brazil: prevalence, virulence factors and antimicrobial resistance *Aeromonas* associadas a diarreias no sul do Brasil: prevalência, fatores de virulência, e resistência a antibiotic[J]. *Braz J Microbiol*, 2007, 38(4):638-643.
- [8] 石岩, 徐英春, 刘晔, 等. 头孢哌酮-舒巴坦联合米诺环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(40):2847-2850.
 - [9] TOUSSAINT K A, GALLAGHER J C. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: from then to now[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(1):86-98.

- [10] RASHID M U, ROSENBORG S, PANAGIOTIDIS G, et al. Ecological effect of ceftazidime/avibactam on the normal human intestinal microbiota[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(1):60-65.

- [11] MASCO L, VAN HOORDE K, DE BRANDT E, et al. Antimicrobial susceptibility of *Bifidobacterium* strains from humans, animals and probiotic products[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(1):85-94.

(收稿日期:2017-12-02 修回日期:2018-02-08)