

乳腺癌肝转移患者的临床病理特征及预后因素分析:基于 SEER 数据库的回顾性研究

王俊男¹ 徐拯² 林健³ 熊睿⁴ 李曦洲³ 吴燕梅³ 盛媛³ 李恒宇³

【摘要】 目的 分析乳腺癌肝转移患者的临床特征,探讨影响乳腺癌肝转移患者预后的危险因素。**方法** 收集美国国立癌症研究所监测、流行病学和结果数据库(SEER)中2010—2013年的3 468例初诊时发生器官转移的Ⅳ期乳腺癌患者的临床资料。根据是否发生肝转移分为肝转移组(1 001例)和非肝转移组(2 467例),通过 χ^2 检验和二元 Logistic 回归方法比较2组各临床病理特征的差异。选取其中随访资料齐全的肝转移患者930例,采用Kaplan-Meier法计算肝转移组的OS,采用Log-rank法分析各因素对生存率的影响。将单因素分析差异有统计学意义的变量纳入多因素Cox回归模型进行分析,得到影响乳腺癌肝转移者生存情况的独立危险因素。**结果** 肝转移组与非肝转移组比较,以下临床病理特征差异有统计学意义:诊断年龄($\chi^2=25.543$, $P<0.001$)、人种($\chi^2=8.516$, $P=0.014$)、组织学分级($\chi^2=55.474$, $P<0.001$)、病理类型($\chi^2=18.182$, $P<0.001$)、原发侧($\chi^2=4.851$, $P=0.028$)、ER($\chi^2=96.440$, $P<0.001$)、PR($\chi^2=105.707$, $P<0.001$)及HER-2表达($\chi^2=148.941$, $P<0.001$)。二元 Logistic 回归结果显示,诊断年龄($OR=0.718$, 95% CI : 0.605~0.851, $P<0.001$)、组织学分级($OR=1.156$, 95% CI : 1.007~1.326, $P=0.039$)、ER($OR=0.712$, 95% CI : 0.574~0.885, $P=0.002$)、PR($OR=0.681$, 95% CI : 0.557~0.834, $P<0.001$)及HER-2($OR=2.167$, 95% CI : 1.835~2.558, $P<0.001$)分别为影响肝转移发生的独立相关因素。930例患者中位生存时间为23个月,1年OS率为64.9%,3年OS率为34.2%。单因素生存分析显示:诊断年龄($\chi^2=53.968$, $P<0.001$)、人种($\chi^2=9.677$, $P=0.008$)、组织学分级($\chi^2=6.826$, $P=0.033$)、T分期($\chi^2=10.467$, $P=0.016$)、N分期($\chi^2=18.057$, $P<0.001$)、原发灶手术($\chi^2=19.719$, $P<0.001$)、原发灶放射治疗($\chi^2=11.873$, $P=0.003$)、其他器官转移($\chi^2=12.262$, $P<0.001$)、ER($\chi^2=28.045$, $P<0.001$)、PR($\chi^2=40.418$, $P<0.001$)及HER-2表达($\chi^2=23.844$, $P<0.001$)与患者OS有关。Cox回归分析结果显示:诊断年龄($HR=1.544$, 95% CI : 1.353~1.762, $P<0.001$)、组织学分级($HR=1.249$, 95% CI : 1.038~1.503, $P=0.018$)、T分期($HR=1.103$, 95% CI : 1.004~1.211, $P=0.042$)、原发灶手术情况($HR=0.565$, 95% CI : 0.457~0.700, $P<0.001$)、ER($HR=0.749$, 95% CI : 0.586~0.958, $P=0.022$)、PR($HR=0.586$, 95% CI : 0.453~0.759, $P<0.001$)及HER-2表达($HR=0.517$, 95% CI : 0.418~0.640, $P<0.001$)是乳腺癌肝转移患者预后的独立影响因素。**结论** 乳腺癌肝转移的发生风险可能与肿瘤组织的恶性程度有关。发生肝转移患者整体预后较差,诊断年龄较小、组织学分级较低、T分期较低、ER阳性、PR阳性及HER-2阳性的患者远期预后较好,对原发灶进行手术治疗可以显著改善患者预后。

【关键词】 乳腺肿瘤; 肿瘤转移; SEER 规划; 预后; 危险因素

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

Clinical characteristics and prognosis analysis of patients with liver metastasis from breast cancer: a retrospective study based on SEER database Wang Junnan¹, Xu Zheng², Lin Jian³, Xiong Rui⁴,

Li Xizhou³, Wu Yanmei³, Sheng Yuan³, Li Hengyu³. ¹College of Basic Medicine, ²Department of Academic Research, Navy Medical University, Shanghai 200433, China; ³Department of Thyroid and Breast Surgery, ⁴Standardized Training Base for Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2018.04.003

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(18ZR1438600)。

作者单位:200433 上海,海军军医大学基础医学院¹、科研学术处²;200433 上海,海军军医大学附属长海医院甲乳外科³、外科规范化培训基地⁴

通信作者:李恒宇,Email:drlyh@foxmail.com

Corresponding author: Li Hengyu, Email: drlhy@foxmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of breast cancer patients with liver metastasis and the risk factors on prognosis. **Methods** The clinical data of 3 468 de novo stage IV breast cancer patients with organ metastasis in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database of National Cancer Institute of the USA from 2010 to 2013 were analyzed. Patients were divided into liver metastasis group ($n=1\,001$) and non-liver metastasis group ($n=2\,467$). χ^2 test and binary Logistic regression were used to compare the clinical characteristics between two groups. There were 930 liver metastasis patients with complete follow-up data for sub-analysis. The Kaplan-Meier method was used to calculate the OS in patients with liver metastasis, and the effect of various factors on the survival rate was analyzed by Log-rank method. The significant factors in univariate analysis were included in the multivariate Cox regression model to screen out the independent risk factors. **Results** The following clinical characteristics presented a significant difference between liver metastasis group and non-liver metastasis group: age at diagnosis, race, histological grade, pathological type, primary side, ER, PR and HER-2 expression ($\chi^2 = 25.543, 8.516, 55.474, 18.182, 4.851, 96.440, 105.707, 148.941$; all $P < 0.050$). Binary Logistic regression results showed that age at diagnosis ($OR=0.718, 95\% CI: 0.605-0.851, P < 0.001$), histological grade ($OR=1.156, 95\% CI: 1.007-1.326, P=0.039$), ER ($OR=0.712, 95\% CI: 0.574-0.885, P=0.002$), PR ($OR=0.681, 95\% CI: 0.557-0.834, P < 0.001$) and HER-2 ($OR=2.167, 95\% CI: 1.835-2.558, P < 0.001$) were independent factors affecting liver metastasis. In 930 patients, the median survival was 23 months, the 1-year OS was 64.9% and 3-year OS was 34.2%. The survival analysis showed that age at diagnosis ($\chi^2 = 53.968, P < 0.001$), race ($\chi^2 = 9.677, P=0.008$), histological grade ($\chi^2 = 6.826, P=0.033$), T stage ($\chi^2 = 10.467, P=0.016$), N stage ($\chi^2 = 18.057, P < 0.001$), surgery at primary lesions ($\chi^2 = 19.719, P < 0.001$), radiotherapy at primary lesions ($\chi^2 = 11.873, P=0.003$), metastasis of other organs ($\chi^2 = 12.262, P < 0.001$), ER ($\chi^2 = 28.045, P < 0.001$), PR ($\chi^2 = 40.418, P < 0.001$) and HER-2 expression ($\chi^2 = 23.844, P < 0.001$) were significantly correlated with the patients' survival. Cox regression analysis showed that age at diagnosis ($HR = 1.544, 95\% CI: 1.353-1.762, P < 0.001$), histological grade ($HR = 1.249, 95\% CI: 1.038-1.503, P=0.018$), T stage ($HR = 1.103, 95\% CI: 1.004-1.211, P=0.042$), surgery at primary lesions ($HR=0.565, 95\% CI: 0.457-0.700, P < 0.001$), ER ($HR=0.749, 95\% CI: 0.586-0.958, P=0.022$), PR ($HR=0.586, 95\% CI: 0.453-0.759, P < 0.001$) and HER-2 ($HR=0.517, 95\% CI: 0.418-0.640, P < 0.001$) were independent prognostic factors in breast cancer patients with liver metastasis. **Conclusions** The risk of liver metastasis in breast cancer may be correlated with malignancy of the tumor. The prognosis of breast cancer patients with liver metastasis is poor. The patients with younger age at diagnosis, lower histological grade and T stage, ER positive, PR positive and HER-2 positive have a better long-term prognosis. Surgical treatment for primary tumor can significantly improve the patients' prognosis.

【Key words】 Breast neoplasms; Neoplasm metastasis; SEER program; Prognosis; Risk factors

乳腺癌已经成为全世界范围内威胁女性生命健康的常见恶性肿瘤。2017 年,美国新发乳腺癌女性患者达 252 710 例^[1]。随着医学影像技术的迅速发展,乳腺癌的早期诊断率大大提高,但是,目前仍有约 2.4%~6% 的患者初次诊断时即发生器官转移^[2-3],其发生器官转移的常见部位依次为骨、肺、肝、脑^[4]。早期发生骨转移的患者预后较好,而发生乳腺癌肝转移的患者对临床治疗反应不敏感,预后差,患者可能在短时间内死亡^[5]。因此,针对乳腺癌肝转移的研究已成为热点,但是,由于例数较少、资料收集困难等原因,目前国内外研究对于乳腺癌肝转移患者临床病理特征的评价并不确切,对其预后因素的分析较少。

美国国立癌症研究所监测、流行病学和结果数据库 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 详细记录了 1973 年以来美国部分州县癌症患者的发病、治疗、病理及预后等信息。本研究提取 SEER 数据库 2010—2013 年初诊发生器官转移的成年乳腺癌病例,分析发生肝转移患者的临床病理特征,并探讨相关因素的预后预测价值,以指导临床治疗决策和预后判断。

资料与方法

一、资料来源

通过 SEER Stat 软件(版本号 8.3.4)收集 SEER

数据库中 2010—2013 年初诊为Ⅳ期乳腺癌的患者。病例纳入标准:(1)病理诊断为乳腺癌;(2)初诊时临床分期为Ⅳ期(第 7 版 UICC/AJCC 临床分期^[6]);(3)诊断年龄 ≥ 18 岁,女性;(4)确诊年份为 2010—2013 年;(5)初诊时明确发生器官转移(包括骨、肺、肝、脑的转移);(6)肿瘤类型、分化程度、临床分期及病理资料完整;(7)预后研究时进一步要求患者治疗情况及随访信息完整(随访截至 2013 年 12 月)。排除标准:(1)多源性肿瘤;(2)原位癌;(3)罕见器官的转移情况(非骨、肺、肝、脑的转移)。

二、临床病理特征

根据发生肝转移与否,将收集得到的初诊转移性乳腺癌患者分为肝转移组与非肝转移组。分析乳腺癌肝转移患者的以下临床病理特征:诊断年龄、人种、原发部位、原发侧、组织学分级、病理类型、肿瘤大小、淋巴结转移、ER、PR 及 HER-2。以下因素用于乳腺癌肝转移患者的预后分析:诊断年龄、人种、原发部位、原发侧、组织学分级、病理类型、T 分期(第 7 版 UICC/AJCC TNM 分期^[6])、N 分期(同上)、原发灶手术情况、转移灶手术情况、原发灶放射治疗情况、其他器官转移情况、ER、PR 及 HER-2 表达。

三、统计学分析

收集完整资料后,应用 Excel 2016 软件对资料进行整理并通过 SPSS 21.0 软件及 X-tile 3.6 软件进行统计分析。采用 χ^2 检验比较 2 组患者各临床病理特征的差异是否有统计学意义;将 χ^2 检验结果有统计学意义的单个因素,纳入二元 Logistic 回归模型中进行分析,得出影响肝转移发生的独立相关因素。预后分析中,采用 Kaplan-Meier 法计算肝转移组的 OS,各因素对生存率的影响比较采用 Log-rank 法进行单因素分析,其中对于连续性变量的分析,需通过 X-tile 软件进行多次 Kaplan-Meier 法生存分析后比较,获得最佳截断值(cut-off point);将单因素分析有意义的变量引入 Cox 比例风险模型进行多因素分析,得出影响乳腺癌肝转移患者预后的独立因素。Logistic 回归分析及 Cox 多因素分析中所纳入变量的赋值情况分别见表 1、2。 $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者的转移特征

共有 3 468 例发生乳腺癌器官转移的患者纳入因素分析中,具体转移情况见表 3。其中肝转移组

表 1 Logistic 回归分析变量赋值表

因素	变量	赋值
诊断年龄	X1	<50 岁=0, ≥ 50 岁=1
人种	X2	白人=0,黑人及其他=1
组织学分级	X3	1,2 级=0, 3,4 级=1
病理类型	X4	浸润性导管癌=0,非浸润性导管癌=1
原发侧	X5	左侧=0,右侧=1
ER	X6	阴性=0,阳性=1
PR	X7	阴性=0,阳性=1
HER-2	X8	阴性=0,阳性=1
肝转移情况	Y1	未转移=0,转移=1

表 2 Cox 多因素分析变量赋值表

因素	变量	赋值
诊断年龄	X1	<50 岁=0, 50~65 岁=1, >65 岁=2
人种	X2	白人=0,黑人及其他=1
组织学分级	X3	1 级=0, 2 级=1, 3,4 级=2
T 分期	X4	T ₁ =0, T ₂ =1, T ₃ =2, T ₄ =3
N 分期	X5	N ₀ =0, N ₁ =1, N ₂ =2, N ₃ =3
原发灶手术	X6	未手术=0,手术=1
原发灶放射治疗	X7	未放射治疗=0,放射治疗=1
其他器官转移	X8	不存在=0,存在=1
ER	X9	阴性=0,阳性=1
PR	X10	阴性=0,阳性=1
HER-2	X11	阴性=0,阳性=1
生存情况	Y1	存活=0,死亡=1

表 3 3 468 例乳腺癌患者的器官转移特征

转移部位	单因素分析		预后分析	
	例数	%	例数	%
肝 ^a	346	10.0	318	34.2
肺 ^a	420	12.1	/	/
骨 ^a	1 534	44.2	/	/
脑 ^a	40	1.2	/	/
肝+肺	89	2.6	89	9.6
肝+骨	320	9.2	297	31.9
肝+脑	8	0.2	8	0.9
肺+骨	353	10.2	/	/
肺+脑	23	0.7	/	/
骨+脑	60	1.7	/	/
肝+肺+骨	182	5.2	169	18.2
肝+肺+脑	8	0.2	8	0.9
肝+骨+脑	20	0.6	15	1.6
肺+骨+脑	37	1.1	/	/
肝+肺+骨+脑	28	0.8	26	2.8
总计	3 468	100.0	930	100.0

注:^a 仅计入只有该部位转移的例数;“/”表示因预后资料不全等原因而未纳入预后分析

有 1 001 例(28.9%, 1 001/3 468), 非肝转移组有 2 467 例(71.1%, 2 467/3 468)。肝转移组中仅发生肝转移而未发生其他器官(肺、骨及脑)转移的有 346 例(34.6%, 346/1 001), 并发 1 处其他器官转移的患者有 417 例(41.7%, 417/1 001), 并发 2 处其他器官转移的有 210 例(20.8%, 210/1 001), 肝、脑、骨、肺皆发生转移的患者有 28 例(2.8%, 28/1 001)。排除预后资料不全的肝转移患者 71 例,

预后分析中共纳入 930 例患者进行评价。

二、乳腺癌肝转移的影响因素分析

单因素 χ^2 检验显示, 肝转移组与非肝转移组比较, 以下临床病理特征差异有统计学意义: 诊断年龄、人种、组织学分级、病理类型、原发侧、ER、PR 及 HER-2 表达, 具体统计数据见表 4。

上述单因素检验中差异有统计学意义的因素被纳入二元 Logistic 回归分析, 分析结果显示, 诊断年

表 4 3468 例乳腺癌患者的临床病理特征[例(%)]

临床病理特征	例数	有肝转移(%)	无肝转移(%)	χ^2 值	P 值
诊断年龄					
<50 岁	881	313(35.5)	568(64.5)	25.543	<0.001
≥50 岁	2 587	688(26.6)	1 899(73.4)		
人种					
白人	2 262	737(27.7)	1 925(72.3)	8.516	0.014
黑人	558	188(33.7)	370(66.3)		
其他	248	76(30.6)	172(69.4)		
原发部位					
乳头及乳房中心	310	86(27.7)	224(72.3)	6.732	0.241
上内象限	325	86(26.5)	239(73.5)		
下内象限	210	48(22.9)	162(77.1)		
上外象限	1 263	384(30.4)	879(69.6)		
下外象限	296	82(27.7)	214(72.3)		
其他部位(腋窝及多区域重叠)	1 064	315(29.6)	749(70.4)		
组织学分级					
1	259	52(20.1)	207(79.9)	55.474	<0.001
2	1 446	342(23.7)	1 104(76.3)		
3、4	1 763	607(34.4)	1 156(65.6)		
病理类型					
浸润性导管癌	2 777	847(30.5)	1 930(69.5)	18.182	<0.001
非浸润性导管癌	691	154(22.3)	537(77.7)		
肿瘤大小					
<2 cm	540	160(29.6)	380(70.4)	0.351	0.839
2~5 cm	1 751	498(28.4)	1 253(71.6)		
>5 cm	1 177	343(29.1)	834(70.9)		
淋巴结转移					
淋巴结阴性	836	240(28.7)	596(71.3)	4.352	0.226
同侧内乳区淋巴结转移	545	138(25.3)	407(74.7)		
同侧腋窝淋巴结转移(可活动)	1 632	486(29.8)	1 146(70.2)		
同侧转移性腋窝淋巴结间融合或与其他组织固定	455	137(30.1)	318(69.9)		
原发侧					
左侧	1 744	474(23.9)	1 270(76.1)	4.851	0.028
右侧	1 724	527(26.8)	1 197(73.2)		
ER					
阳性	2 573	628(24.4)	1 945(75.6)	96.440	<0.001
阴性	895	373(41.7)	522(58.3)		
PR					
阳性	2 090	469(20.1)	1 621(79.9)	105.707	<0.001
阴性	1 378	532(32.8)	846(67.2)		
HER-2					
阳性	922	410(44.5)	512(55.5)	148.941	<0.001
阴性	2 546	591(23.2)	1 955(76.8)		

龄<50 岁、组织学分级 3~4 级、ER 阴性、PR 阴性及 HER-2 阳性分别为影响肝转移发生的独立危险因素,具体统计数据见表 5。

表 5 930 例乳腺癌肝转移患者的 Logistic 回归分析结果

变量	回归系数	标准误	P 值	OR 值	95% 置信区间
年龄	-0.332	0.087	<0.001	0.718	0.605~0.851
组织学分级	0.145	0.070	0.039	1.156	1.007~1.326
ER	-0.339	0.110	0.002	0.712	0.574~0.885
PR	-0.384	0.103	<0.001	0.681	0.557~0.834
HER-2	0.773	0.085	<0.001	2.167	1.835~2.558

四、乳腺癌肝转移预后因素的单因素分析

共纳入 930 例患者,中位随访时间为 20 个月(1~47 个月),中位生存时间为 23 个月,1 年 OS 率为 64.9%,3 年 OS 率为 34.2%。Log-rank 检验结果显示诊断年龄、人种、组织学分级、T 分期、N 分期、原发灶手术、原发灶放射治疗、其他器官转移、ER、PR 及 HER-2 表达与患者 OS 有关,而原发灶部位、原发侧及转移灶手术情况与 OS 不相关,具体统计数据见表 6。分析诊断年龄与生存时间关系的最佳截断值为 50 岁和 65 岁(作为三分类变量分组)。

T₂ 期患者的 OS 优于 T₄ 期患者($\chi^2=9.897$, $P=0.002$);N₀ 期患者的 OS 优于其他各期患者(与 N₁ 期比较: $\chi^2=16.667$, $P<0.001$;与 N₂ 期比较: $\chi^2=5.515$, $P=0.019$;与 N₃ 期比较: $\chi^2=5.314$, $P=0.021$)。通过组内比较评估放射治疗产生的影响,发现术后放射治疗患者 OS 优于未放射治疗者($\chi^2=11.202$, $P=0.001$),而术前放射治疗对患者 OS 无明显改善(与未放射治疗者比较: $\chi^2=0.880$, $P=0.348$;与术后放射治疗者比较: $\chi^2=0.109$, $P=0.741$)。

五、乳腺癌肝转移预后因素的 Cox 回归分析

将上述单因素分析有意义的变量引入 Cox 比例风险模型进行多因素分析结果显示:诊断年龄($HR=1.544$, 95% CI: 1.353~1.762, $P<0.001$)、组织学分级($HR=1.249$, 95% CI: 1.038~1.503, $P=0.018$)、T 分期($HR=1.103$, 95% CI: 1.004~1.211, $P=0.042$)、原发灶手术($HR=0.565$, 95% CI: 0.457~0.700, $P<0.001$)、ER($HR=0.749$, 95% CI: 0.586~0.958, $P=0.022$)、PR($HR=0.586$, 95% CI: 0.453~0.759, $P<0.001$)及 HER-2 表达($HR=0.517$, 95% CI: 0.418~0.640, $P<0.001$)是乳腺癌肝转移患者预后的独立影响因素(表 7)。

讨 论

研究显示:在乳腺癌器官转移的患者中,肝转移患者的比例仅次于发生骨转移者及肺转移者,高于发生脑转移者^[7-8]。本研究发现年龄是影响乳腺癌肝转移发生的独立危险因素,低年龄组(<50 岁)的肝转移风险更高。一方面,乳腺癌患者的发病年龄越低,一定程度上代表其肿瘤组织的恶性程度越高,肿瘤增殖和侵犯较快,容易发生器官转移;另一方面,由于生活中诊疗保健观念的影响,年龄较低的患者可能对于常规检查不够重视,出现症状时疾病已进展并发生器官转移,导致初诊时发生肝转移的风险较高。另外,笔者认为:组织学分级越高者,越容易发生肝转移,这同样与乳腺肿瘤组织恶性程度较高产生的影响密切相关。分析结果显示,ER 阴性、PR 阴性及 HER-2 阳性分别与乳腺癌肝转移独立相关,这一结论与其他研究结果相符^[9-10],可为临床预测肝转移的发生提供参考。

通过分析 SEER 病例数据,本研究显示乳腺癌肝转移患者整体远期生存情况较差,但生存率仍高于国内相关研究所报道的数据^[11-13],提示国内乳腺癌肝转移的诊治水平可能低于美国等发达国家。笔者认为,肝转移者预后差的可能原因如下:(1)在转移机制方面,乳腺癌是具有高度异质性的肿瘤^[14],肝转移的发生可能只是肿瘤细胞远处扩散的第一站,发生肝转移往往表示癌细胞已经随血液在全身各处有微转移^[15];(2)在临床特征方面,本研究结果显示患者发生肝转移时也往往伴有骨、肺、脑等多器官转移;(3)在治疗干预方面,目前对于乳腺癌肝转移的治疗手段较为单一,放化疗及靶向治疗对肝转移灶的疗效很差,手术及介入治疗等禁忌证较多^[16]。

本研究结果显示,诊断年龄、组织学分级、T 分期、原发灶手术、ER、PR 及 HER-2 表达是乳腺癌肝转移患者预后的独立影响因素。高年龄组患者受基础状况等的影响,预后往往较差。笔者建议采取 50、65 岁分别作为高、中和低年龄组的分界值。乳腺癌组织学分级与预后密切相关。组织学分级能精确地预测肿瘤行为,特别是对于早期小肿瘤;在早期乳腺癌肝转移患者中,组织学分级同样具有重要的预后预测价值^[17-18]。本研究发现不同 T 分期的肝转移患者,其预后差异有统计学意义。这一结果在国内外相关研究中少有报道,提示对于乳腺癌 IV 期患者(任何 T+任何 N+M₁)的进一步评价中,应引入

表 6 930 例乳腺癌肝转移患者预后的单因素分析结果

临床病理特征	例数	1 年总生存率(%)	3 年总生存率(%)	χ^2 值	P 值
诊断年龄					
<50 岁	261	82.8	46.4	53.968	<0.001
50~65 岁	401	63.4	35.6		
>65 岁	268	49.3	20.3		
人种					
白人	696	65.9	38.1	9.677	0.008
黑人	168	61.6	15.6		
其他	66	62.1	43.1		
原发灶部位					
乳头及乳房中心	83	90.4	23.6	6.148	0.292
上内象限	76	69.6	31.9		
下内象限	48	81.5	51.7		
上外象限	352	64.7	38.3		
下外象限	77	60.9	15.8		
其他(腋窝及多区域重叠)	294	63.8	35.1		
病理类型					
浸润性导管癌	788	65.9	34.3	0.659	0.417
非浸润性导管癌	142	58.9	34.8		
组织学分级					
1	48	75.7	48.0	6.826	0.033
2	327	67.6	41.8		
3~4	555	62.4	30.8		
原发侧					
左侧	489	61.1	34.7	1.220	0.269
右侧	441	69.0	33.8		
T 分期					
T ₁	127	68.8	34.3	10.467	0.016
T ₂	378	71.5	37.3		
T ₃	179	61.6	32.1		
T ₄	246	54.6	30.3		
N 分期					
N ₀	230	56.0	23.4	18.057	<0.001
N ₁	462	68.9	39.1		
N ₂	113	66.2	32.7		
N ₃	125	65.0	36.2		
原发灶是否手术					
是	320	73.8	44.6	19.719	<0.001
否	610	60.0	28.0		
转移灶是否手术					
是	34	83.7	45.2	1.682	0.195
否	896	64.2	33.9		
原发灶放射治疗					
未放射治疗	803	62.6	31.6	11.873	0.003
术前放射治疗	13	67.7	45.1		
术后放射治疗	114	79.5	48.7		
其他器官转移					
有	292	58.4	24.7	12.262	<0.001
无	638	67.8	39.1		
ER					
阳性	588	70.7	39.0	28.045	<0.001
阴性	342	54.7	26.0		
PR					
阳性	440	75.1	44.0	40.418	<0.001
阴性	490	55.5	25.4		
HER-2					
阳性	378	71.2	47.4	23.844	<0.001
阴性	552	60.5	25.6		

表 7 乳腺癌肝转移预后的多元 Cox 分析结果

临床病理特征	回归系数	标准误	P 值	HR	95% 置信区间
诊断年龄	0.435	0.067	<0.001	1.544	1.353 ~ 1.762
组织学分级	0.223	0.094	0.018	1.249	1.038 ~ 1.503
T 分期	0.098	0.048	0.042	1.103	1.004 ~ 1.211
原发灶手术	-0.57	0.109	<0.001	0.565	0.457 ~ 0.700
ER	-0.289	0.126	0.022	0.749	0.586 ~ 0.958
PR	-0.534	0.132	<0.001	0.586	0.453 ~ 0.759
HER-2	-0.66	0.109	<0.001	0.517	0.418 ~ 0.640

T 分期作为重要指标。另外,部分研究显示原发灶的手术情况显著影响预后,不进行手术者预后较差^[5]。

本研究结果显示 ER 及 PR 阳性的患者预后较好,除考虑肿瘤自身生物学特性的影响外,还可能由于 ER 及 PR 阳性的患者治疗手段更多,可有更多的临床获益。ER、PR 阳性表达和部分预示乳腺癌良好预后的细胞因子及肿瘤标志物具有较强相关性^[19],同样提示此两者对临床预后积极影响。在乳腺癌脑转移的患者中,由于 HER-2 阳性的肿瘤细胞增殖、存活、抗凋亡能力增强,迁移和浸润的能力增加,且常出现耐药等现象,HER-2 高表达者预后较差^[20]。而本研究中,HER-2 阳性的肝转移患者预后较好,可推测相较于发生脑转移者,乳腺癌肝转移患者可能从抗 HER-2 靶向治疗中临床获益更多。

乳腺癌肝转移是较为复杂和漫长的过程,其中涉及到很多因素。本研究仅对相关临床病理特征进行评价。由于 SEER 数据库的资料缺失,本研究未对 Ki67 等重要临床指标进行评价;预后分析中,对肝转移灶的治疗情况也有所缺失。后续研究应详尽收集资料,减少偏倚。对乳腺癌肝转移的进一步研究应通过探索肝转移的发生机制,筛选出易发生肝转移及影响预后的高危因素,并进行针对性治疗干预。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.
- [2] Jung KW, Won YJ, Kong HJ, et al. Survival of Korean adult cancer patients by stage at diagnosis, 2006-2010: national cancer registry study[J]. Cancer Res Treat, 2013, 45(3): 162-171.

- [3] Li J, Zhang BN, Fan JH, et al. A nation-wide multicenter 10-year (1999-2008) retrospective clinical epidemiological study of female breast cancer in China [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 364.
- [4] 易平,刘剑勇,张志明,等. Luminal 型乳腺癌术后肝转移患者预后因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(24):1619-1622.
- [5] Wu SG, Li H, Tang LY, et al. The effect of distant metastases sites on survival in de novo stage-IV breast cancer: A SEER database analysis [J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 1010428317705082.
- [6] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging handbook [M]. 7th ed. New York: Springer-Verlag, 2010.
- [7] Schuetz F, Diel I, Poeschel M, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy [J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 196(4): 342.
- [8] Ma R, Feng Y, Lin S, et al. Mechanisms involved in breast cancer liver metastasis [J]. J Transl Med, 2015, 13: 64.
- [9] Soni A, Ren Z, Hameed O, et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases [J]. Am J Clin Pathol, 2015, 143(4): 471-478.
- [10] Beca F, Santos R, Vieira D, et al. Primary relapse site pattern in women with triple-negative breast cancer [J]. Pathol Res Pract, 2014, 210(9): 571-575.
- [11] 朱美琴,张东生,苏争艳,等. 98 例乳腺癌肝转移患者的回顾性研究分析 [J]. 癌症,2007,26(4):423-426.
- [12] 王佳玉,徐兵河,田丽军,等. 乳腺癌肝转移的临床病程与预后分析 [J]. 中华肿瘤杂志,2006,28(8):612-616.
- [13] 尹预真,周菊英. 乳腺癌术后肝转移 34 例相关性因素分析 [J]. 南通医学院学报,2009,29(1):44-45.
- [14] 盛媛,李恒宇. 从单细胞水平看肿瘤异质性 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版),2014,8(6):6-12.
- [15] 贺洪洲,宋俊,吴斌. 乳腺癌肝转移研究进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志,2017,24(7):905-911.
- [16] 白秀梅,杨薇,严昆. 乳腺癌肝转移治疗现状及射频消融的应用及前景 [J]. 世界华人消化杂志,2017,25(13):1143-1149.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Park S, Koh E, Koo JS, et al. Lack of both androgen receptor and forkhead box A1 (FOXA1) expression is a poor prognostic factor in estrogen receptor-positive breast cancers [J]. Oncotarget, 2017, 8(47): 82 940-82 955.
- [20] Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(36): 5658-5663.

(收稿日期:2018-02-07)

王俊男,徐拯,林健,等. 乳腺癌肝转移患者的临床病理特征及预后因素分析:基于 SEER 数据库的回顾性研究 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版),2018,12(4):202-208.