

# 腋窝淋巴结阴性年轻乳腺癌患者的远期生存分析

罗 扬,徐兵河,李 青,张 频,袁 芃,王佳玉,蔡锐刚,马 飞,樊 英  
(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

**摘要:** [目的] 分析腋窝淋巴结阴性年轻乳腺癌患者的远期生存和影响预后的因素。 [方法] 1997年1月至2004年12月共手术治疗101例腋窝淋巴结阴性年龄 $\leq 35$ 岁的乳腺癌患者。通过病例记录和系列随访收集患者的临床病理资料和生存情况。生存率计算采用Kaplan-Meier法,组间比较采用Log-rank检验,多因素预后分析采用Cox比例风险模型。 [结果] 中位随访12.18年(0.18~19.47年),全组共有3例患者失访,10例发生局部复发和/或区域淋巴结转移,10例远地转移(其中6例同时伴有区域复发),11例第二原发恶性肿瘤,13例患者死亡。全组10年无病生存率、无疾病复发生存率、无远地转移生存率和生存率分别为70.0%、75.1%、83.4%和87.2%。淋巴结解剖个数 $\leq 10$ 个是影响生存的因素( $P=0.036$ )。肿瘤大小是影响疾病复发的独立因素( $P=0.050$ ),但对远地转移和生存均无影响。 [结论] 腋窝淋巴结阴性年轻乳腺癌患者的远期预后尚好,肿瘤大小和腋窝淋巴结解剖个数分别是疾病复发和生存的影响因素。

**关键词:** 乳腺肿瘤;腋窝淋巴结;预后

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2018)02-0150-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.02.A012

## Long-term Survival Analysis of Young Breast Cancer Patients with Negative Axillary Lymph Nodes

LUO Yang, XU Bing-he, LI Qing, et al.

(National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

**Abstract:** [Purpose] To analyze the long-term survival of young breast cancer patients with negative axillary lymph nodes and to evaluate factors influencing the prognosis. [Methods] One hundred and one breast cancer patients aged 35 years or less with negative axillary lymph node were identified in our institution between January 1997 and December 2004. Clinicopathological data and survival information were collected through medical records and sequential follow-up. Survival rates were analyzed with Kaplan-Meier method and compared with Log-rank tests; multivariate analysis was used with Cox's proportional hazards model. [Results] After a median follow-up of 12.18 years (range 0.18~19.47 years), 3 patients lost follow-up, 10 patients had local relapse and/or regional lymph node metastasis, 10 patients had distant metastases (6 with regional relapse), 11 patients had second primary malignant tumors and 13 patients died. The 10-year disease-free survival (DFS), recurrence-free survival (RFS), distant disease-free survival (DDFS) and overall survival (OS) rates were 70.0%, 75.1%, 83.4% and 87.2%, respectively. The number of dissected axillary lymph nodes  $\leq 10$  was associated with poor prognosis, in term of death ( $P=0.036$ ). Tumor size was an independent risk factor of RFS ( $P=0.050$ ), but not of DFS, DDFS and OS. [Conclusion] The long-term prognosis of young breast cancer patients with negative axillary lymph node is relatively well. Tumor size and the number of dissected axillary lymph nodes are associated with RFS and OS, respectively.

**Key words:** breast neoplasms; axillary lymph nodes; prognosis

年轻乳腺癌多指诊断乳腺癌时年龄不超过35岁的患者,近年来随乳腺癌整体发病率增加呈上升

趋势,但是有关这一群体的研究资料仍然很少<sup>[1-3]</sup>。一般认为年轻乳腺癌患者的预后差,容易复发转移,其原因为年轻乳腺癌患者的肿瘤具有更高的恶性程度,这种普遍认知给年轻乳腺癌患者造成的心理压

收稿日期:2017-04-25;修回日期:2017-07-05

通讯作者:徐兵河, E-mail: bhxu@hotmail.com

力严重影响患者的生活质量。既往的病例分析结果显示淋巴结转移是独立的预后不良因素<sup>[4-6]</sup>,而对于淋巴结阴性的年轻乳腺癌患者的远期预后至今没有相关报道。因此,本文分析我院收治的 101 例淋巴结阴性年轻乳腺癌患者的临床资料,并进行长达 10 年的随访,以确定这部分患者的复发转移规律和远期生存。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析我院自 1997 年 1 月至 2004 年 12 月收治的 101 例经手术病理证实腋窝淋巴结阴性的 35 岁以下乳腺癌患者,占同期 35 岁以下手术治疗的 221 例早期乳腺癌患者的 45.8%,占同期 2591 例早期乳腺癌手术患者的 3.9%。

101 例患者均为女性,年龄 22~35 岁(中位年龄 32 岁),初潮年龄 10~17 岁(中位年龄 13 岁),73 例患者(72.3%)有哺乳史。16 例患者(15.8%)有肿瘤家族史,其中 5 例有乳腺癌或卵巢癌家族史。体重指数 17.7~33.5kg/m<sup>2</sup>(中位数 22.1kg/m<sup>2</sup>)。只有 1 例患者基础血糖增高,1 例哺乳期乳腺癌。95 例患者(94.1%)因扪及乳腺结节,6 例(5.9%)因乳头溢液就诊;70 例患者(69.3%)在扪及乳腺结节 3 个月内就诊,31 例(30.7%)从发现症状到确诊超过 3 个月。

### 1.2 治疗方法

所有的患者均经手术治疗,其中 75 例(74.3%)接受改良根治术,26 例(25.7%)行保乳手术,保乳手术患者中 1 例联合前哨淋巴结活检,25 例接受腋窝淋巴结清扫;33 例患者(32.7%)接受术后放疗(包括 26 例保乳术患者,4 例 T<sub>3</sub> 患者,3 例乳腺病灶位于内象限的患者行内乳区放疗)。95 例(94.1%)接受术后辅助化疗 4~6 个周期,其中,68 例接受蒽环类方案化疗,22 例接受 CMF 方案,5 例接受蒽环联合紫杉醇方案。56 例(55.6%)激素受体(hormonal receptor,HR)阳性患者接受辅助内分泌治疗,其中 48 例接受三苯氧胺,8 例接受 LHRH 受体拮抗剂联合芳香化酶抑制剂。

### 1.3 随访和统计处理

随访截止至 2016 年 12 月底,3 例患者失访,随访率为 97.0%。腋窝淋巴结解剖不全定义为腋窝淋

巴结清扫的淋巴结个数≤10 枚,或前哨淋巴结活检的淋巴结个数≤3 枚。无病生存时间(disease-free survival,DFS)定义为自手术起至第一次出现疾病复发或因其他原因死亡的时间,疾病复发包括局部、区域性、远处、第二原发肿瘤,以最先出现的时间为准。总生存时间(overall survival,OS)定义为从手术到任何原因导致死亡的时间。无复发生存时间(recurrence-free survival,RFS)定义为从手术到首次出现局部复发、区域或远处转移的时间。无远处转移生存时间(distant disease-free survival,DDFS)定义为从手术到首次远处转移的时间。采用 SPSS13.0 统计分析软件。生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,组间比较应用 Log-rank 检验,采用 Cox 比例风险模型进行多因素预后分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病理特征

全部病例均为乳腺浸润性癌,其中早期浸润癌 5 例(5.0%),浸润性癌非特殊型 93 例(92.1%),包括导管癌 91 例,小叶癌 2 例,浸润性癌特殊型 3 例(2.9%,包括髓样癌 2 例,黏液腺癌 1 例)。2000 年我院开始病理分级,共包括 I 级 5 例,II 级 40 例,III 级 25 例,未分级或不能分级 31 例(包括早期浸润癌 5 例,髓样癌 2 例,黏液腺癌 1 例,浸润性小叶癌 2 例,2000 年前诊断的浸润性导管癌 21 例)。1 例前哨淋巴结活检个数为 5 个,100 例腋窝淋巴结清扫个数为 5~38 个(中位数 17 个)。全部病例按照 AJCC 乳腺癌分期标准(第 7 版,2009 年),T<sub>1</sub> 期患者 58 例(57.4%),T<sub>2</sub> 期患者 39 例(38.6%),T<sub>3</sub> 期患者 4 例(4.0%)。免疫组化结果:56 例(55.4%)ER 和/或 PR 阳性,45 例(44.6%)ER 和 PR 阴性。80 例(79.2%)HER2(-~2+),21 例(20.8%)HER2(3+)。

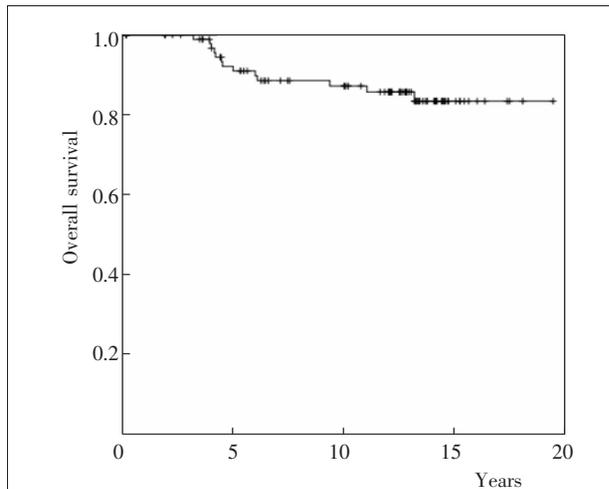
### 2.2 复发转移及生存情况

全组共 3 例失访,2 例不明原因死亡,11 例乳腺癌相关死亡。20 例乳腺癌相关复发转移,11 例第二原发肿瘤。20 例乳腺癌相关复发转移包括 8 例单纯局部复发,1 例单纯区域淋巴结转移,1 例局部复发和区域淋巴结转移,4 例发生远处转移(2 例单部位,2 例多部位转移),2 例同时局部复发和远处转移,3 例同时区域淋巴结转移和远地转移,1 例同时局部

复发区、区域淋巴结转移和远处转移。11例第二原发肿瘤包括9例对侧乳腺癌,1例甲状腺癌,1例早期肺癌,均接受手术治疗(Table 1)。全组5年和10年DFS、RFS、DDFS、OS分别为76.4%、78.8%、87.3%、92.2%和70.0%、75.1%、83.4%、87.2%(Figure 1)。

**Table 1 The failure patterns of 101 young breast cancer patients with negative axillary lymph node**

Events	No. of patients (N=101)
Local recurrence	12
Regional recurrence	6
Distant recurrence(site)	13
Bone	4
Liver	3
Lung	2
Distant lymph nodes	3
Pleura	2
Contralateral breast cancer	9
Second nonbreast malignant disease	2
Death	2



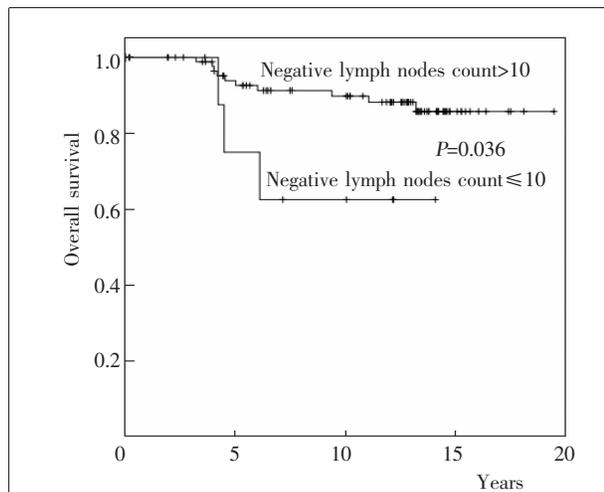
**Figure 1 Survival curve of young breast cancer patients with negative axillary lymph node**

8例单纯胸壁复发的患者,经过手术和放疗,1例死亡,7例无病生存(随访1~13年);2例单纯区域淋巴结转移患者,放疗后,其中1例在转移1年后死亡,1例随访8年仍无病生存;1例局部复发和区域淋巴结转移在复发后6年死亡。

9例第二原发乳腺癌患者均经手术治疗,7例无病生存(随访1~10年),2例病情进展迅速,分别于发生对侧乳腺癌的1年和2年死亡。第二原发甲状腺癌和肺癌患者均经手术治疗,仍处于无病生存。

### 2.3 单因素分析

将年龄、BMI、延迟诊断超过3个月、T分期、HR、HER2状态、腋窝淋巴结解剖数目、是否接受辅助化疗、是否接受辅助内分泌治疗、手术方式分别进行单因素分析(Table 2),结果显示,上述因素对DFS和DDFS的影响差异均无统计学意义,对RFS有影响的因素为肿瘤大小( $P=0.048$ ),对OS有影响的因素为腋窝淋巴结解剖个数 $\leq 10$ 个( $P=0.036$ )(Figure 2)。



**Figure 2 Effect of axillary nodes dissection on prognosis of young breast cancer patients with negative axillary node**

### 2.4 多因素分析

将RFS单因素分析中 $P<0.2$ 的3个因素进行多因素分析,结果显示,肿瘤大小是独立的影响RFS的因素( $P=0.050$ )(Figure 3)。DFS、DDFS和OS的单因素分析结果均不适合进行多因素分析。

## 3 讨论

虽然普遍观点认为年轻乳腺癌患者预后不良与其具有高侵袭性的生物学行为相关,表现为与中老年乳腺癌相比,年轻乳腺癌患者的浸润性癌组织学Ⅲ级比例高、淋巴结发生转移的比例高、雌激素受体阴性比例高<sup>[1,5-7]</sup>。多个研究表明经过肿瘤特征调整后,年轻仍是独立的预后不良因素<sup>[8-10]</sup>,新近的研究表明年轻乳腺癌患者的PI3K、Myc、 $\beta$ -catenin表达增高<sup>[11,12]</sup>。2005年St.Gallen共识提出腋淋巴结阴性的患者,若 $>35$ 岁归为低度危险,而 $\leq 35$ 岁则归入中度危险。到目前为止,还没有关于腋窝淋巴结阴性 $\leq 35$ 岁

**Table 2 10-year DFS,10-year RFS,10-year DDFS and 10-year OS according to tumor characteristics(univariate analysis)**

Factors		N(%)	10-year DFS(%)	P	10-year RFS(%)	P	10-year DDFS(%)	P	10-year OS(%)	P
Age(years)	<30	33(32.7)	67.1	0.834	67.1	0.447	80.3	0.963	83.3	0.447
	≥30	68(67.3)	71.1		78.3		84.2		88.7	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	≥24	25(24.8)	59.4	0.138	68.0	0.083	80.0	0.516	82.8	0.695
	<24	76(75.2)	73.6		77.4		84.4		88.6	
Diagnostic delay	≤3 months	71(70.3)	65.9	0.237	72.6	0.621	81.2	0.716	85.6	0.308
	>3 months	30(29.7)	80.7		81.4		89.2		91.6	
Pathology types	Early invasive	5(5.0)	100.0		100.0		100.0		100.0	
	No special type	93(92.1)	67.6	0.354	72.8	0.435	81.8	0.444	86.1	0.528
	Special type	3(2.9)	100.0		100.0		100.0		100.0	
Histologic grade(n=70)	G1	5(5.0)	60.0		60.0		80.0		80.0	
	G2	40(39.6)	72.6	0.672	79.8	0.384	93.6	0.261	94.3	0.357
	G3	25(24.8)	64.2		68.6		77.1		76.4	
Tumor size	T <sub>1</sub>	58(57.4)	75.8	0.243	80.9	0.048	85.9	0.455	88.2	0.763
	T <sub>2-3</sub>	43(42.6)	61.8		66.9		79.6		86.0	
HR	ER-/PR-	45(44.6)	67.3	0.459	73.1	0.492	80.2	0.592	84.2	0.913
	ER and/or PR+	56(55.4)	72.0		76.4		85.8		89.6	
HER2	- or +	68(67.3)	65.5		69.4		81.7		84.4	
	2+	12(11.9)	78.8	0.787	90.0	0.179	90.0	0.719	100.0	0.734
	3+	21(20.8)	80.7		85.4		85.4		88.9	
Lymphnode dissection	Adequate	92(91.1)	70.4	0.667	76.0	0.388	85.2	0.078	89.8	0.036
	Inadequate	9(8.9)	64.8		64.8		64.8		62.5	
Adjuvant CT	Yes	95(94.1)	68.9	0.743	74.5	0.669	83.3	0.956	87.5	0.868
	No	6(5.9)	83.3		83.3		83.3		83.3	
Adjuvant NCT	Yes	56(55.4)	67.7	0.609	75.7	0.556	86.2	0.519	88.5	0.842
	No	45(44.6)	70.7		73.0		79.5		85.1	
Surgery	BCT+radiotherapy	26(25.7)	68.9	0.704	79.2	0.786	87.5	0.758	86.5	0.932
	Radical	75(74.3)	70.2		73.4		81.8		87.4	

**Table 3 Multivariate analysis for the prognostic factors of RFS**

Covariates	Effect tested	HR(95%CI)	P
BMI	≥24 vs <24	1.994(0.859~4.628)	0.108
HER2 status	Negative vs positive	0.541(0.290~1.006)	0.052
Tumor size	T <sub>1</sub> vs T <sub>2-3</sub>	2.290(1.002~5.238)	0.050

乳腺癌患者远期预后的报道。

本研究共纳入了 1997~2004 年手术的腋窝淋巴结阴性的 101 例 ≤35 岁乳腺癌患者, 共发生 11 例第二原发肿瘤, 包括 9 例对侧乳腺癌, 有文献报道, 遗传性乳腺癌与 *BRCA* 基因突变有关, 15%~30% 的 ≤35 岁乳腺癌患者伴有 *BRCA1* 或 *BRCA2* 的突变<sup>[13]</sup>。虽然本研究中未进行 *BRCA* 基因突变检测, 但 5 例患者有直系亲属乳腺癌和卵巢癌家族史, 9 例对侧乳腺癌, 这提示虽然年轻乳腺癌大多数为散发性和非遗传性乳腺癌, 但其中一部分具有遗传倾向, 具有乳腺癌/卵巢癌阳性家族史的乳腺癌患者

*BRCA1/2* 突变率高, 而无乳腺癌/卵巢癌家族史但年龄 ≤35 岁者突变率亦高, 故对 ≤35 岁的患者, 推荐进行 *BRCA* 基因检测。即使无 *BRCA* 基因突变, 鉴于年轻乳腺癌患者对侧乳腺癌的发生率高, 建议患者进行长期随访。

本组共发生 20 例乳腺癌相关复发转移, 包括 10 例区域复发, 因本组患者均为腋窝淋巴结阴性患者, 故只有 33 例患者接受术后放疗(包括 26 例保乳术患者的单纯乳腺放疗, 4 例 T<sub>3</sub> 期患者, 3 例乳腺病灶位于内象限的患者行内乳区放疗), 所以这 10 例或区域复发的患者均接受了手术和/或放疗, 有 7 例患者再次获得长期无病生存, 因此, 对于胸壁复发和/或区域淋巴结转移的患者, 应该给予积极地局部治疗, 大部分患者尤其是既往无放疗的患者预后仍好。

本研究患者的 5 年和 10 年 OS 分别为 92.2% 和 87.2%。T<sub>1</sub> 期患者的 5 年和 10 年 OS 分别为 94.5% 和 88.2%, T<sub>2-3</sub> 期患者分别为 90.5% 和 86.0%。T<sub>2-3</sub> 期

患者RFS的风险显著高于T<sub>1</sub>期患者,而DDFS和OS则无影响,说明原发乳腺肿块较大的患者区域复发风险高于肿块小者,但是不会增加远地转移,因患者区域复发后可以接受适宜的局部治疗,大多数患者仍可达到长期无病生存,故对OS无显著影响。淋巴结解剖不全有影响DDFS的趋势,但未达统计学意义,对OS的影响有统计学显著意义,这和国内其他医院的结果一致,手术腋窝淋巴结清扫数目可反映区域淋巴结清扫的彻底性和评价术后病理分期的准确性,是影响淋巴结阴性乳腺癌患者预后的独立预后因素<sup>[14,15]</sup>。姚舒洋等<sup>[16]</sup>总结了54例25岁以下女性乳腺癌的预后,得出诊断延迟3个月以上和淋巴结转移是年轻乳腺癌患者的不良预后因素,因为延迟就诊可能导致患者手术时肿瘤分期过晚,而本组中延迟就诊超过3个月的患者10年OS反而高于3个月内就诊的患者,原因可能为本组均为腋窝淋巴结阴性患者,延迟就诊超过3个月说明肿瘤恶性程度相对较低,预后反而优。Keegan等<sup>[17]</sup>报道,在年轻乳腺癌患者中,三阴性和HER2阳性亚型分别增加2.7倍和1.6倍的死亡风险,本组的结果显示分子分型对生存的影响无统计学意义,原因为三阴性和HER2阳性乳腺癌的恶性程度较高,就诊时多数患者出现淋巴结转移,而本组均为淋巴结阴性的患者,在这部分患者中,分子分型对预后的影响并不显著。

虽然本研究为回顾性病例分析,但本组的病例数过百,随访时间超过10年,其结果仍能给临床提供大量有价值的信息,年轻乳腺癌患者容易发生第二原发乳腺癌,需要检测BRCA基因和长期密切的随访。腋窝淋巴结阴性年轻乳腺癌患者的预后尚好,10年OS率为87.2%,肿瘤大小是独立的影响RFS的因素,在随访中出现区域复发的患者应给予积极的局部治疗,大多数患者仍能达到长期控制。腋窝淋巴结解剖不全是影响预后的因素,要求临床医生重视标准的手术方式和病理检查流程,对患者术后辅助治疗和预后均有重要的指导作用。

## 参考文献:

- [1] Han W, Kang SY, Korean Breast Cancer Society. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(1): 193-200.
- [2] Merlo DF, Ceppi M, Filiberti R, et al. Breast cancer incidence trends in European women aged 20-39 years at diagnosis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(1): 363-370.
- [3] Brenner DR, Brockton NT, Kotsopoulos J, et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors [J]. *Cancer Causes Control*, 2016, 27(4): 459-472.
- [4] Ribnikar D, Ribeiro JM, Pinto D, et al. Breast cancer under age 40: a different approach [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2015, 16(4): 16.
- [5] Wang T, Liao DH, Wang YD, et al. Meta analysis of clinical and pathological features of breast cancer in young women in China [J]. *Chongqing Medicine Journal*, 2015, 44(28): 3959-3961. [王婷, 廖登辉, 王亚冬, 等. 中国年轻女性乳腺癌临床及病理特征的 Meta 分析 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(28): 3959-3961.]
- [6] Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(10): 1974-1981.
- [7] Chen HL, Zhou MQ, Tian W, et al. Effect of age on breast cancer patient prognoses: a population-based study using the SEER 18 database [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165409.
- [8] Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, et al. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women [J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(Suppl 1): S2-S8.
- [9] Alipour S, Omranipour R, Jahanzad I, et al. Very young breast cancer in a referral center in tehran, iran; review of 55 cases aged 25 or less throughout 33 years [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(11): 6529-6532.
- [10] Kataoka A, Iwamoto T, Tokunaga E, et al. Young adult breast cancer patients have a poor prognosis independent of prognostic clinicopathological factors: a study from the Japanese Breast Cancer Registry [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 160(1): 163-172.
- [11] Azim HA Jr, Michiels S, Bedard PL, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 1341-1351.
- [12] Tichy JR, Lim E, Anders CK. Breast cancer in adolescents and young adults: a review with a focus on biology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(9): 1060-1069.
- [13] Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation testing in young women with breast cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(6): 730-736.
- [14] Li YF, Lv MH, Jin F, et al. Prognostic significance of number of lymph nodes dissected in node-negative breast cancer [J]. *J Pract Oncol*, 2012, 27(2): 129-132. [李永峰, 吕民豪, 金峰, 等. 腋窝淋巴结清扫总数在预测淋巴结阴性乳腺癌患者预后中的价值 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2012, 27(2): 129-132.]
- [15] Wang HY, Dong HT, Liu Q, et al. Influence of the number of removed axillary lymph nodes on the prognosis of node-negative primary breast cancer [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2012, 34(6): 457-460. [王慧颖, 董慧婷, 刘群, 等. 腋淋巴结切除数目在判断腋淋巴结阴性乳腺癌患者预后中的作用 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34(6): 457-460.]
- [16] Yao SY, Xu BH. The clinical characteristics and prognostic factors of breast carcinoma in women aged 25 years or less [J]. *China Oncology*, 2008, 18(12): 893-897. [姚舒洋, 徐兵河. 54例25岁以下女性乳腺癌的临床特征和预后分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2008, 18(12): 893-897.]
- [17] Keegan TH, Press DJ, Tao L, et al. Impact of breast cancer subtypes on 3-year survival among adolescent and young adult women [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(5): R95.