

· 论著 ·

80例乳腺癌患者在肝转移中的临床特征及预后效果评估

李 林^{1,3} 石 桥³ 刘晓玲³ 黄 嵘^{2,*}

1.广东省汕头大学医学院 (广东 汕头 515063)

2.北京大学深圳医院医学影像科 (广东 深圳 518036)

3.广东省深圳市宝安区妇幼保健院放射科 (广东 深圳 518000)

【摘要】目的 探讨80例乳腺癌患者的临床特征及乳腺癌肝转移预后的影响因素效果评估。方法 回顾性2010年6月-2023年7月共80例经临床病理活检证实的乳腺癌病人,分析其发病年龄和病理特征及手术方式,化疗与否及手术后发生肝转移的时间。经过Kaplan-Meier法对乳腺癌患者临床病理特征与乳腺癌肝转移进行单因素分析,通过Cox生存研究探析影响乳腺癌肝转移瘤的因素。结果 Kaplan-Meier单因素探析结果表明,化疗和改良根治术与乳腺癌肝转移患者的预后有关($P<0.05$);Cox模型多因素分析结果显示,化疗是乳腺癌肝转移患者的独立预后因素($P=0.046$),且化疗后的患者的中位生存时间(121个月)比未化疗者的中位生存时间长(87个月)。结论 乳腺癌肝转移瘤病人的独立预后因素是化疗,其可延长患者的生存时间。

【关键词】乳腺癌;肝转移;临床病理学特征;预后分析

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.3.006

Clinical Features and Prognostic Effect Evaluation of 80 Breast Cancer Patients in Liver Metastasis

LI Lin^{1,3}, SHI Qiao³, LIU Xiao-ling³, HUANG Rong^{2,*}

1.Guangdong Shantou University Medical College, Shantou 515063, Guangdong Province, China

2.Department of Medical Imaging, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

3.Radiology Department, Baoan District Maternal and Child Health Care Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To investigate the clinical features of breast cancer patients and the influencing factors of liver metastasis of breast cancer. **Methods** Eighty postoperative patients with pathologically confirmed breast cancer from which year-which year were selected were retrospectively analyzed for age, clinicopathological characteristics, surgical modality, chemotherapy or not, and time to liver metastasis after surgery. Clinicopathologic characteristics of breast cancer patients and breast cancer liver metastasis were analyzed univariately by Kaplan-Meier method, and factors affecting breast cancer liver metastasis were studied by Cox survival analysis. **RESULTS** Kaplan-Meier univariate analysis showed that chemotherapy and modified radical surgery were associated with the prognosis of patients with liver metastases from breast cancer ($P<0.05$), and Cox model multivariate analysis showed that chemotherapy was an independent prognostic factor for patients with liver metastases from breast cancer ($P=0.046$) and that the median survival time of patients treated with chemotherapy (121 months) was longer than that of those who were not treated with chemotherapy (87 months). **Conclusion** Chemotherapy is an independent prognostic factor in patients with liver metastases from breast cancer, and it prolongs survival.

Keywords: Breast Cancer; Liver Metastasis; Clinicopathological Features; Prognostic Analysis

危害女性健康的常见的恶性肿瘤是乳腺癌,其发病率也在不断增加^[1],同时也是导致女性死亡率最主要的原因。乳腺癌发病率在美国妇女中大约为12.5%^[2],而亚洲女性的乳腺癌死亡率近年来也呈高发趋势^[3]。研究发现,乳腺癌肝转移发生率达到了10%~20%^[4]。乳腺癌最常见的转移器官为(骨、肺、肝等)^[5],远处转移一旦被发现有提高病人的致死率,而脏器转移常常表现为转移早、对治疗反应差、进展迅速等特点。乳腺癌肝转移患者因肝脏受门静脉和肝动脉的双重血供而加速疾病进展,其预后较差。研究表明,姑息治疗的乳腺癌肝转移患者,其生存时间约4-8个月^[6],而选择化疗、改良根治术、保乳根治术、局部肿物切除等治疗方法来延长其生存时间^[7-8]。

此课题选取2010年6月-2023年7月北京大学深圳医院治疗的80例乳腺癌肝转移病人为探究对象,探讨肝脏转移瘤病人的病理特征,并分析其预后影响因素,为该类患者的早期干预和精准治疗提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取北京大学深圳医院2010年6月-2023年7月经病理证实为乳腺癌病例为探究的对象,共80例。全部研究对象病理资料均比较全者。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:入选研究对象均经病理组织活检确诊为乳腺癌,患者既往体健。排除标准:男性病人;原发病灶均不在乳腺者;原发恶性肿瘤者同时合并为其它部位者;研究对象临床资料不全者。

1.3 随访 采取固定时间门诊复查随访和打电话给每位患者随访,记录其年龄、临床病理特征、手术方式、放疗与否,以及乳腺癌治疗后发生肝转移的时间。随访间隔时间设定为六个月,持续时间为五年,此后每年进行1次。将病人第一次确诊治疗的日期作为随访开始日期,结束随访日期为2023年9月1日。肝转移经超声、CT或MRI等检查诊断、随访。

1.4 观察指标 基于纳入排除标准选入研究对象,统计入选者的年龄、婚姻状况、高血压、化疗等一般资料,其对是否并发肝脏转移瘤患者的各临床病理学特征进行对比分析,分析化疗、改良更治术与乳腺癌肝转移患者预后是否有关,针对影响乳腺癌术后肝转移的影响因素行多因素Cox回归分析,通过对乳腺癌术后肝转移的独立影响因素的影响进行分析。

1.5 统计学方法 应用SPSS 26.0软件,经过Kaplan-Meier方法对乳腺癌患者临床病理特征进行单因素探析,以及Cox回归分析乳腺癌术后肝转移的影响因素, $P<0.05$ 为对比有显著差异,即表明数据之间的差异具有统计学意义。

【第一作者】李 林,男,中级,主要研究方向:放射科X线及CT、MRI技术操作和研究工作。E-mail: 305970995@qq.com

【通讯作者】黄 嵘,女,主任医师,主要研究方向:疾病的综合影像诊断及鉴别诊断。E-mail: huangrong_sz@qq.com

2 结 果

2.1 一般人口学特征 本研究最终共纳入80名经病理证实为乳腺癌患者。<50岁43人，占总人数的53.8%，≥50岁37人，占总人数的46.3%；已婚者72人(92.3%)占主要部分；绝经者47人，占总人数的58.8%，未绝经者33人，占总人数的41.3%；患有高血压4人(5.1%)；其中行上腹部肝脏超声检查66人，肝脏转移48人，18人无肝脏转移，14人未行上腹部肝脏超声检查；其中行上腹部肝脏CT检查74人，肝脏转移73人，1人未发现肝脏转移，6人未行上腹部肝脏CT检查；其中行上腹部肝脏磁共振检查27人，肝脏转移24人，3人未发现肝脏转移，未行上腹部肝脏磁共振检查53人；通过80名经病理证实为乳腺癌患者治疗后对肝脏进行常规病理免疫组化及分子病理学检测，其中发生肝脏转移的68人(85.0%)，GATA-3 阳性者71人，占总人数的88.6%，阴性者1人，占总人数的1.4%；ER阳性者63人，占总人数的78.8%，阴性者17人，占总人数的21.3%；PR阳性者36(45.6%)，阴性者43人(54.4%)；HER-2阳性者60人(76.0%)，阴性者19人(24.0%)；Ki-67阳性者68人(85.0%)，阴性者1人(1.4%)；接受化疗患者61(76.3%)，其中化疗包含辅助化疗和新辅助化疗；采用改良根治术者45人(56.3%)；保乳根治术3人(3.8%)；局部肿物切除术12人(15.0%)，随访10年死亡13人，生存时间最短为10个月。见表1。

2.2 单因素生存分析 Kaplan-Meier单因素其结果分析表明，化疗和改良根治术与乳腺癌肝转移患者的预后有关(P<0.05)。患者

在年龄、婚姻状况、绝经、高血压、GATA-3、ER、PR、HER-2、Ki-67、保乳根治术、局部肿物切除术方面对比无显著差异，即表明数据之间的差异无统计学意义(P>0.05)，见表2。

2.3 多因素生存分析 采用Cox模型进行多因素分析，结果显示化疗(P=0.046)是乳腺癌肝转移患者的独立预后因素。患者年龄、婚姻状况、绝经、GATA-3、ER等不是乳腺癌术后发生肝转移的危险因素，赋值表及多因素分析结果见表3和表4。是否化疗与乳腺癌术后肝转移之间的生存函数曲线，见图1。

表2 乳腺癌患者临床病理特征与乳腺癌肝转移之间单因素分析

变量	n	中位生存时间	χ^2	P(Log-rank)
年龄(<50岁/≥50岁)	43/33	111/107	0.021	0.886
婚姻状况(未婚/已婚)	6/70	102/112	0.053	0.817
绝经(是/否)	44/32	110/121	0.175	0.676
高血压(是/否)	4/72	42/111	3.495	0.062
GATA-3(阳性/阴性)	69/1	111/109	0.181	0.671
ER(阳性/阴性)	61/15	112/102	0.025	0.873
PR(阳性/阴性)	34/41	109/121	1.359	0.244
HER-2(阳性/阴性)	57/19	112/99	0.484	0.487
Ki-67(阳性/阴性)	66/1	109/145	0.011	0.918
化疗(是/否)	60/16	121/87	4.784	0.029
改良根治术(是/否)	44/32	130/98	5.765	0.016
保乳根治术(是/否)	3/73	95/112	3.571	0.059
局部肿物切除术(是/否)	9/67	156/109	1.470	0.225

表3 乳腺癌患者临床病理特征与肝转移的Cox回归分析变量赋值表

变量	变量赋值	对照组
因变量	是否为乳腺癌肝转移 0=否；1=是	-
自变量	年龄 0=小于50岁；1=大于等于50岁	0=小于50岁
	婚姻状况 0=未婚；1=已婚	0=未婚
	是否绝经 0=否；1=是	0=否
	高血压 0=否；1=是	0=否
	GATA-3 0=阴性；1=阳性	0=阴性
	ER 0=阴性；1=阳性	0=阴性
	PR 0=阴性；1=阳性	0=阴性
	HER-2 0=阴性；1=阳性	0=阴性
	Ki-67 0=阴性；1=阳性	0=阴性
	化疗 0=否；1=是	0=否
	改良根治术 0=否；1=是	0=否
	保乳根治术 0=否；1=是	0=否
	局部肿物切除术 0=否；1=是	0=否

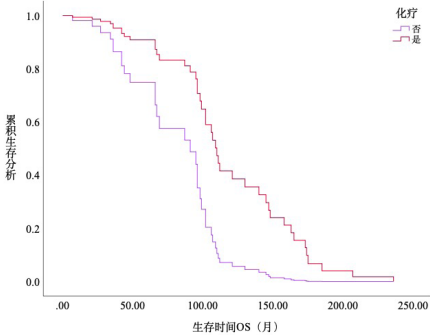


图1 是否化疗与乳腺癌术后肝转移之间的生存函数曲线

表1 80名乳腺癌患者的一般人口学特征 [n(%)]

项目	分组	人数	构成比(%)
<50岁	是	43	53.8
	否	37	46.3
婚姻状况	未婚	6	7.7
	已婚	72	92.3
绝经	是	47	58.8
	否	33	41.3
高血压	是	4	5.1
	否	74	94.9
GATA-3	阳性	71	88.6
	阴性	1	1.4
ER	阳性	63	78.8
	阴性	17	21.3
PR	阳性	36	45.6
	阴性	43	54.4
HER-2	阳性	60	76.0
	阴性	19	24.0
Ki-67	阳性	68	85.0
	阴性	1	1.4
化疗	是	61	76.3
	否	19	23.8
改良根治术	是	45	56.3
	否	35	43.8
保乳根治术	是	3	3.8
	否	77	96.3
局部肿物切除术	是	12	15.0
	否	68	85.0

注：婚姻状况2人缺失，高血压2人缺失，GATA-3有8人缺失，PR有1人缺失，HER-2有1人缺失，Ki-67有11人缺失。

表4 乳腺癌患者临床病理特征与肝转移的Cox回归分析

影响因素	B	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
						下限	上限
≥50岁	0.383	0.495	0.598	0.439	1.467	0.556	3.873
已婚	-0.822	0.619	1.764	0.184	0.440	0.131	1.479
绝经	-0.074	0.516	0.020	0.887	0.929	0.338	2.552
高血压	1.426	0.732	3.801	0.051	4.164	0.992	17.471
GATA-3	0.241	1.249	0.037	0.847	1.273	0.110	14.712
ER	-0.501	0.567	0.781	0.377	0.606	0.199	1.841
PR	0.164	0.473	0.121	0.728	1.179	0.467	2.976
HER-2	-0.621	0.423	2.152	0.142	0.538	0.235	1.232
Ki-67	-0.279	1.112	0.063	0.802	0.757	0.086	6.688
化疗	-1.103	0.551	3.999	0.046	0.332	0.113	0.978
改良根治术	-0.853	0.571	2.721	0.099	0.426	0.155	1.174
保乳根治术	0.446	0.763	0.342	0.559	1.563	0.350	6.978
局部肿物							
切除术	-1.503	0.795	3.574	0.059	0.222	0.047	1.057

3 讨论

女性癌症主要死亡原因为乳腺癌，但是随着医疗水平的发展，实现对乳腺癌患者早期诊断与有效治疗，使得乳腺癌患者的长期生存率在不断上升^[9]。

目前对乳腺癌患者采取的治疗方式有改良根治术、保乳根治术、局部切除术、化疗等，乳腺癌患者病理类型不同，发生肝转移的几率也不尽相同，约50%的中晚期乳腺癌患者发生肝转移^[10]。为早期诊断乳腺癌肝转移，需要采用合理有效的影像学检查方法，及早接受治疗^[11]。肝脏转移瘤的医学影像辅助检查包括彩色超声多普勒检查、多层螺旋CT扫描、核磁共振检查等。若对发生乳腺癌肝转移患者不加以治疗，则会引起肝脏损伤，甚至会危及患者生命。对于肝转移患者常采取化疗。虽然对患者进行及时的治疗，但乳腺癌肝转移患者从诊断为转移性乳腺癌时起的中位生存期约为18-24个月，5年和10年生存率仍分别低至27%和13%^[12]。

本研究回顾性研究探析80名乳腺癌患者临床病理特征及肝脏转移瘤预后影响因素，其中发生肝转移有68人(85%)，提示本院乳腺癌患者最常见的转移部位为肝脏，其次为肺，与冯韵^[13]等人发现不一致，可能与本研究的样本量较小有关。通过Kaplan-Meier单因素探析表明，化疗以及改良根治术与乳腺癌肝脏转移的发生时间存在显著性差异($P<0.05$)，而通过Cox模型进行多因素研究表明，乳腺癌肝脏转移瘤的独立预后因素是化疗，且化疗后的患者的中位生存时间(121个月)比未化疗者的中位生存时间长(87个月)，提示化疗可以延长患者的生存时间，其和周子君等的探究结论是相同的^[14]。因此，乳腺癌肝转移患者经过化疗后，其生存率得到提高，在一定程度上降低了病人的病痛，提高了病人的生活质量。同时，多因素研究分析显示，年龄、婚姻情况、绝经情况等不是乳腺癌患者发生肝转移的影响因素。通过分析显示年龄并不是乳腺癌患者手术后肝脏转移的主要影响因素，可能是由于本研究将患者年龄划分为<50岁组以及≥ 50岁组，鉴于目前我国乳腺癌患病存在年轻化的趋势^[15]，此种分组没有体现

年龄对乳腺癌患者术后发生肝转移的影响。虽然在本次研究中并未发现婚姻状况对乳腺癌肝转移患者生存期的影响，但仍可以看到已婚者的中位生存时间(112个月)比未婚者长(102个月)，然而Ruixia Yuan等人发现已婚乳腺癌患者的生存率更高^[16]，其原因可能是由于本研究中未婚者仅有6例，样本量不足，在后续研究中可以适当增加样本含量。

综上所述，本研究通过分析发现化疗与改良根治术对乳腺癌发生肝转移有影响，但只有化疗是乳腺癌肝转移患者的独立预后因素，其可延长患者的生存时间。由于本研究是回顾性研究，且所获取的临床病理资料的时间间隔较长，因此会出现数据部分缺失，未来可收集患者的更加详细的临床资料，增大样本量，减少偏倚。同时，研究不仅仅局限于乳腺癌患者的临床资料，还应拓展到其他因素，如环境、职业、经济基础、遗传、种族、体重、高热量饮食、过度饮酒等。

参考文献

[1] GHONCHEH M, MOMENIMOVAHED Z, SALEHINIYA H. Epidemiology, Incidence and Mortality of Breast Cancer in Asia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17 (S3): 47-52.

[2] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62 (1): 10-29.

[3] KIM Y, YOO K Y, GOODMAN M T. Differences in incidence, mortality and survival of breast cancer by regions and countries in Asia and contributing factors[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16 (7): 2857-2870.

[4] JR D, CA F, VF B. Hepatic complications of breast cancer[J]. The lancet oncology, 2009, 10 (6): 615-621.

[5] TOGUCHI M, MATSUKI M, NUMOTO I, et al. Imaging of metastases from breast cancer to uncommon sites: a pictorial review[J]. Jpn J Radiol, 2016, 34 (6): 400-408.

[6] ZUO Q Y, PARK N H, LEE J K, et al. Liver Metastatic Breast Cancer: Epidemiology, Dietary Interventions, and Related Metabolism[J]. Nutrients, 2022, 14 (12).

[7] GIORDANO G, FEBBRARO A, QUAQUARINI E, et al. Eribulin Treatment in Patients with Liver Metastatic Breast Cancer: Eight Italian Case Reports[J]. Oncology, 2018, 94: 34-44.

[8] 季珂珂. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期triple-negative乳腺癌效果及对肿瘤标志物、癌因性疲乏的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 12: 61-63.

[9] 李佳名, 刘俊兰, 陈侠, 等. 乳腺癌治疗相关心血管不良事件的诊治进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28 (8): 1394-1397.

[10] HE Z Y, WU S G, PENG F, et al. Up-Regulation of RFC3 Promotes Triple Negative Breast Cancer Metastasis and is Associated With Poor Prognosis Via EMT[J]. Transl Oncol, 2017, 10 (1): 1-9.

[11] 寇文斌. 多层螺旋CT在诊断不同分子分型乳腺癌肝转移瘤中的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 30 (8): 46-48.

[12] ENG L G, DAWOOD S, SOPIK V, et al. Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 160 (1): 145-152.

[13] 冯韵, 贺西淦, 王鲁. 肝切除治疗乳腺癌肝转移预后影响因素研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39 (11): 1228-1230, 1239.

[14] 周子君, 赵晨宇, 许多, 等. 基于SEER数据库分析老年乳腺癌肝转移患者临床病理特点及预后[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41 (22): 4934-4937.

[15] 贺紫薇, 孔祥定, 陈静, 等. 基于NF- κ B通路探讨中医药抑制乳腺癌的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32 (14): 2033-2038.

[16] YUAN R, ZHANG C, LI Q, et al. The impact of marital status on stage at diagnosis and survival of female patients with breast and gynecologic cancers: A meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2021, 162 (3): 778-787.

(收稿日期: 2024-01-25)
(校对编辑: 姚丽娜)