



RUXIAN JIBINGXUE

# 乳腺疾病学

杨婷 王兰水 曲义坤 主编

黑龙江科学技术出版社

R U X I A N J I B I N G X U E

ISBN 978-7-5388-6190-7



9 787538 861907 >

定价:35.00元

# 乳腺疾病学

杨 婷 王兰水 曲义坤 主 编

黑龙江科学技术出版社

中国·哈尔滨

# 第一章 乳腺癌分期的概述

## 第一节 分期的目的和原则

### 一、TNM 系统分期和分期的基本原理

自 1985 年以来,世界卫生组织 (WHO) 就一直计划建立一种旨在为多种解剖部位肿瘤的组织学分类提供一个全球通用标准的分类方法,这就是后来出版的国际肿瘤组织学分类 (International Histological Classification of Tumours) (ICD-O) 一书。该书第三版所采用的形态学编码术语与美国病理学家协会所出版的系统化医学术语 (Systematized Nomenclature of Medicine) (SNOMED) 中所采用的肿瘤形态学术语一致。我们建议采用 ICD-O 编码进行数据的存储和检索。

美国癌症研究联合会 (AJCC) 分类法,是以相同解剖部位和组织学的癌症具有相近的生长方式和相似的预后为前提建立起来的,比较能反映肿瘤行为的、实用的临床分类方法。AJCC 建立 TNM 系统的目的就是希望建立一种通用的、简便的分期分类方法。在抗癌治疗前,首先须通过临床检查手段明确 (或无法完全明确) 癌肿生长过程中的 3 个重要状况——肿瘤的局部生长 (T)、淋巴结转移 (N) 和远处转移 (M) 的情况,从而明了癌肿的解剖学侵袭程度和该时刻疾病进展程度。

临床分期 (TNM) 可以指导医生选择正确的初治方法,而病理分期 (pTNM) 则有助于决定是否需要进行辅助治疗、评估预后和报告最终疗效。治疗方法即使无法达到治愈的效果,也可以改变癌症患者的病程和疾病发展进程。特别是对于复发患者的复发癌肿的“再分期” (rTNM),被认为是独立于指导治疗、评估预后和报告最终疗效之外的。

### 二、乳腺癌的分期原则

#### 1. 乳腺解剖

(1) 原发部位:乳腺位于前胸壁,由腺体和纤维基质组成。腺体由小叶组成,小叶集成 15~25 个腺叶,呈轮辐状排列,尖端朝向乳头。小叶泌乳单位与乳头由许多大、小导管连接起来,小的输乳管遍布乳腺,汇集成大的集合管开口于乳头基底部的输乳管窦。大多数癌肿最初在乳腺的终末小叶单位处形成。乳腺的外上象限腺体组织丰富,因此,50% 的乳腺癌发生于此。

(2) 胸壁:胸壁包括肋骨、肋间肌和前锯肌,但不包括胸大肌和胸小肌。

(3) 区域淋巴结：乳腺的淋巴输出主要有3个途径：腋窝淋巴结、穿越胸肌淋巴结和胸骨旁（内乳）淋巴结。为了利于分级，乳腺内淋巴结归于腋窝淋巴结，锁骨上淋巴结归入区域淋巴结，其他任何淋巴结转移，包括颈部或对侧胸骨旁（内乳）淋巴结转移归为远处转移（M1）。

(4) 区域淋巴结的定义：①腋窝（同侧），包括胸肌间淋巴结（Rotter's 淋巴结）和沿腋静脉及其分支分布的淋巴结，分为三组：a.（腋窝下部）即胸小肌外侧缘以外的淋巴结；b. 腋窝中部，即胸小肌内侧缘、外侧缘之间的淋巴结和胸肌间淋巴结（Rotter's 淋巴结）；c. 腋窝顶部，即胸小肌内侧缘以内的淋巴结，包括腋窝顶部淋巴结。②胸骨旁（同侧），位于胸内筋膜的胸骨旁肋间隙的淋巴结。③锁骨上：即锁骨上窝淋巴结。位于由肩胛舌骨肌及其肌腱构成侧缘和上缘、颈内静脉构成上缘，锁骨和锁骨下静脉构成下缘的三角区。该三角区以外的邻近淋巴结归入下颈部淋巴结（M1）。

(5) 转移部位：肿瘤细胞既可以通过淋巴管也可以通过血行播散，4个主要的受累部位是骨、肺、脑和肝，也有转移到其他部位的可能。

## 2. 临床分期

在通过查体（包括详细的皮肤、乳腺和腋下、锁骨上和颈部淋巴结望诊和触诊）、影像学检查、乳腺和其他组织的病理学检查确诊为乳腺癌的基础上才能对病变进行临床分期。有关临床分期的组织病理检查并不像病理分期要求的那样严格。在确诊的4个月内，如果疾病无进展或者行手术治疗，无论哪一者的时间更长所得的影像学资料都可以作为分期的依据。这种影像学资料应能够反映肿瘤原始的大小和胸壁浸润状况，以及是否存在区域淋巴结或远处淋巴结转移等。病人接受新辅助化疗、激素治疗、免疫治疗或放射治疗后所获得的影像学资料和手术资料不能算作初始分期资料。

## 3. 病理分期

病理分期包括所有用于临床分期的资料，以及外科手术探查和切除标本的资料，还需要在肉眼切缘无瘤的条件下原始肿瘤、区域淋巴结和转移灶（如果可能的话）的病理检查资料。如果仅在镜下见到癌细胞累及边缘，但肉眼无累及，则为 pT 病理分级；如果肉眼已见到切缘癌浸润，这种癌只能为 pTX，因为此时不能确定原发肿瘤的广泛程度。如癌肿呈浸润性或已超出微浸润范围，同时切除的标本至少包括腋窝下部（I 组）淋巴结，该淋巴结位于胸小肌外侧缘以外，以行 pN 病理分级，这样的切除标本一般包括6个或更多淋巴结。此外，也可以切除活检一个或多个前哨淋巴结用于病理分期。某些组织学类型乳腺癌（单纯导管癌 < 1 cm、单纯黏液癌 < 1 cm 和微浸润癌）腋窝淋巴结转移的比率非常低，因此，并不一定要求做腋窝淋巴结解剖。临近乳腺的腋窝脂肪中的癌性结节，没有残存的淋巴结的组织学特征，归入区域淋巴结转移（N）。病理分期包括下列任何病理和临床分期的结合：pTpNpM，pTpNcM，或 cTcNpM，如在病人接受新辅助化疗、激素疗法、免疫疗法或放疗之后进行手术，应在 TNM 分期前加上前缀“y”，如 ypTNM。

### 三、乳腺癌 TNM 的分期及其定义

#### (一) TNM 分期

##### 1. 原发肿瘤 (T)

(1) 确定肿瘤大小：查体或乳腺 X 线、超声等影像学手段测量原发肿瘤 (T) 的大小是临床分期的一项最为确切的指标。病理学上所指的肿瘤大小 (T) 仅指肿瘤浸润成分的大小，例如肿瘤有 4 cm 为导管内癌成分，0.3 cm 为浸润成分，该肿瘤应归为 T1a。原发肿瘤体积的任何组织被取走用于特殊研究之前，如测雌激素受体，对已接受多次针吸活检的病人，测量残存的癌灶体积会明显降低 T 分级，造成肿瘤的分期相对较低。对于这样的病例，原发肿瘤的大小应在结合影像学 and 所有组织学检查的基础上予以综合判断。

(2) Tis 分级：原位癌是指只在原位生长，而不向周围浸润的癌肿，用 Tis 表示，包含提示类型的亚分级。Tis (DCIS) 包括导管原位癌以及同时具有导管原位癌和小叶原位癌表现的肿瘤。尽管有证据表明小叶原位癌只是偶尔发展浸润性小叶癌，但是越来越多的人认为小叶原位癌是乳腺癌发生的高危因素。由于 LCIS 病例常伴有严重的细胞不典型增生 (多形性)，即使分化良好的 LCIS 也常伴有广泛和局限的恶性细胞分布，所以它也可能发展为浸润性小叶癌。在美国国家疾病统计数据库中，LCIS 已按恶性肿瘤予以登记，在此分期系统中需表示为 Tis (LCIS)。在临床上没有触及相应肿块或在病理学上无浸润性癌表现的乳头 Paget's 病归为 Tis (Paget's)。乳腺任何部位 (临床) 或有浸润成分 (病理) 的 Paget's 病按其肿块大小和浸润成分的大小进行分期。

(3) 乳腺癌微浸润：微浸润是指癌细胞突破基底膜进入邻近组织的最大直径不超过 0.1 cm。多灶微浸润时，应以直径最大的微浸润灶作为分期的依据 (切记不要用各浸润点直径的总和作为指标)。我们应该像对待多灶浸润癌一样，重视多灶微浸润，并对其量化研究。

(4) 同时性同侧多发癌：下列方案适用于同时性同侧多发癌 (具有浸润性，肉眼可见) 的分期，该标准不适用于一个肉眼可见的癌结节伴多个孤立镜下癌灶的情况。更保守地说，这里所指的原发癌仅限于独立发生，同时位于乳腺的不同象限的情况。① 用最大的原位癌来进行 T 分级，不要对较小的癌灶进行单独的 T 分级。② 同时性同侧多发癌应单独记录，其结果应予单独分析。

(5) 双侧同时乳癌：每个肿块按独立的原位癌予以分期。

(6) 炎性乳癌：炎性乳癌是临床和病理的集合体，它的特征是乳腺充血水肿 (橘皮样改变)，通常触不到肿块，这些临床改变常累及大部分的乳腺皮肤，一般来说，受影响的乳腺皮肤很快就发生了变化，因此，炎性乳癌这个词并不是指晚期乳腺癌的皮肤表现。影像学资料可能有肿块和整个乳腺皮肤增厚的特征，橘皮样外观的临床表现是癌栓栓塞真皮的淋巴管造成的，但在皮肤活检时可能明显或不明显，炎性乳癌分级为 T<sub>4d</sub>。一定要记住炎性乳癌只是一个临床诊断，缺乏临床表现，只见到真皮淋巴管有癌细胞不能称为炎性乳癌。炎性乳癌的分期除了要具有临床影像学资料，同时必须要有活检证实

癌肿存在，无论是在真皮淋巴管或在乳腺实质中。

(7) 乳腺皮肤：除外在  $T_{4b}$  和  $T_{4d}$  中所描述的皮肤改变，橘皮样皮肤、乳头回缩或其他任何皮肤变化，在  $T_1$ 、 $T_2$  或  $T_3$  中也可能出现，不会改变肿瘤的分期。

## 2. 区域淋巴结 (N)

(1) 肉眼可见的转移：不能确定区域淋巴结是否转移者定为 NX 或 pNX (本次手术前已切除或本次未切除，无病理学检查)，区域淋巴结没有转移表示为  $N_0$  或  $pN_0$ 。

临床上已发生淋巴结转移者， $N_1$  表示一个可活动的或多个同侧腋窝淋巴结； $N_{2a}$  表明转移至腋窝的淋巴结已相互融合或与其他结构粘连固定； $N_{3a}$  表明转移至同侧锁骨下淋巴结； $N_{2b}$  表示转移至同侧胸骨旁淋巴结，且能够被影像学检查到 (包括 CT 检查和 B 超检查，但不包括淋巴管闪烁造影术) 或临床体检查出，同时腋窝淋巴结无转移；如同侧胸骨旁淋巴结转移，能够被影像学证实或临床体检查出，同时伴腋窝淋巴结转移定为  $N_{3b}$ ，无论是否发生腋窝或胸骨旁淋巴结转移，转移至同侧锁骨上淋巴结定为  $N_{3c}$ 。

病理学检查淋巴结阳性，且有一个或数个直径大于 2 mm，若腋窝阳性淋巴结为 1~3 个，定为  $pN_{1a}$ ；4~9 个定为  $pN_{2a}$ ；10 个或 10 个以上定为  $pN_{3a}$ 。通过前哨淋巴结活检，而不是影像学资料 (不包括淋巴管闪烁造影术) 或临床体检，证实同侧胸骨旁淋巴结转移，且无腋窝淋巴结转移定为  $pN_{1b}$  (如同时同侧腋窝淋巴结有 1~3 个淋巴结转移者定为  $pN_{1c}$ ；如同时同侧腋窝淋巴结转移数目超过 4 个，定为  $pN_{3b}$ )。如组织学证实同侧胸骨旁淋巴结转移且能够被影像学证实 (不包括淋巴管闪烁造影术)，同时不伴或伴有腋窝淋巴结转移，分别定为  $pN_{2b}$  和  $pN_{3b}$ ；组织学证实同侧锁骨上淋巴结转移定级为  $pN_{3c}$ 。只要定级为  $pN_3$ ，不论原位癌的大小和恶性程度如何，均为 III C 期。如果仅仅以前哨淋巴结病理切片来确定病人的分期，用 (sn) 来表示“前哨淋巴结”，例如， $pN_1$  (sn)。如果一个肿瘤最初的定期是依据前哨淋巴结的病理切片来定的，但随后就按标准术式切除了腋窝淋巴结作病理切片，该肿瘤的定期应依据腋窝淋巴结切片总的结果来定 (即也包括前哨淋巴结)。

(2) 孤立瘤细胞和癌转移：孤立瘤细胞 (ITCs) 是指最大直径不超过 0.2 mm 单个细胞或小的细胞株，通常组织学切片证实不具有恶性特征 (例如：增殖或基质反应)。如果对组织学检查为淋巴结阴性的病人另做免疫组化检查，ITC 该区域淋巴结是用  $pN_0$  (i-) 或者用  $pN_0$  (i+) 来表示。

微转移是指肿瘤最大直径大于 0.2 mm，但小于 2 mm，组织学检查为恶性 (例如：增殖或基质反应)。仅发现有微转移 (<2 mm) 的肿瘤被定期为  $pN_1$  mi，如微转移仅能够被免疫组化所证实，则用 (i+) 来表示免疫组化阳性 [如  $pN_1$  mi (i+)]。

对组织学和免疫组化都是阴性的淋巴结，采用分子生物学方法 (例如，反转录聚合酶链反应，RT-PCR) 证明其为转移阳性，该区域淋巴结就用  $pN_0$  (mol-) 或  $pN_0$  (mol+) 来表示。

## 3. 远处转移 (M)

不能确定什么地方有远处转移的病例用  $M_x$  表示，没有远处转移用  $M_0$  表示，已有

一处或多处远处转移用  $M_1$  表示。病史和体格检查对确定一个  $M_0$  的病例就足够了，不需要再做影像学检查和其他检查。需要提醒注意的是锁骨上淋巴结转移现已定期为  $N_3$ ，而不是  $M_1$ 。

## (二) TNM 定义

### 1. 原发肿瘤 (T)

临床和病理的原发肿瘤 (T) 的分级定义相同。如果用体检的方法来测量，可以用大标题 ( $T_1$ ,  $T_2$  或  $T_3$ ) 来表示。如用其他方法，如乳腺 X 线或病理测量，可以用  $T_1$  的亚分级表示，肿瘤测量应至少精确到 0.1 cm 以下。

$T_x$	原发癌无法估计
$T_0$	无原发癌证据
$T_{is}$	原位癌
$T_{is}$ (DCIS)	导管原位癌
$T_{is}$ (LCIS)	小叶原位癌
$T_{is}$ (Paget's)	没有肿块的乳头 Paget's 病 注意：有肿块的 Paget's 病按肿块的大小进行分级。
$T_1$	肿瘤的最大径 $\leq 2$ cm
$T_{1\ mic}$	微浸润的最大径 $\leq 0.1$ cm
$T_{1a}$	肿瘤的最大径 $> 0.1$ cm, 但 $\leq 0.5$ cm
$T_{1b}$	肿瘤的最大径 $> 0.5$ cm, 但 $\leq 1$ cm
$T_{1c}$	肿瘤的最大径 $> 1$ cm, 但 $\leq 2$ cm
$T_2$	肿瘤的最大径 $> 2$ cm, 但 $\leq 5$ cm
$T_3$	肿瘤的最大径 $> 5$ cm
$T_4$	无论肿瘤大小, 只要直接侵及胸壁 (a) 或皮肤 (b), 细分级如下
$T_{4a}$	侵及胸壁, 但不包括胸大肌、胸小肌
$T_{4b}$	水肿 (包括橘皮样变) 或乳腺皮肤溃疡, 或同一乳腺内出现皮肤卫星结节
$T_{4c}$	$T_{4a}$ 加 $T_{4b}$
$T_{4d}$	炎性乳癌

### 2. 区域淋巴结 (N)

临床:

$N_x$	不能确定是否发生区域淋巴结转移 (如: 曾行手术切除)
$N_0$	无区域淋巴结转移
$N_1$	腋窝淋巴结转移但可活动
$N_2$	同侧腋窝淋巴结转移融合固定, 或临床提示明显的* 同侧胸骨旁淋巴结转移, 但无腋窝淋巴结转移
$N_{2a}$	同侧腋窝淋巴结转移相互融合或与其他结构固定

N <sub>2b</sub>	仅临床提示明显的同侧胸骨旁淋巴结转移但无腋窝淋巴结转移
N <sub>3</sub>	同侧锁骨下淋巴结转移伴或不伴腋窝淋巴结转移；或临床提示明显的*同侧胸骨旁淋巴结转移伴腋窝淋巴结转移；或同侧锁骨上淋巴结转移伴或不伴腋窝或胸骨旁淋巴结转移
N <sub>3a</sub>	同侧锁骨下淋巴结转移
N <sub>3b</sub>	同侧胸骨旁淋巴结转移和腋窝淋巴结转移
N <sub>3c</sub>	同侧锁骨上淋巴结转移

注意：“临床上明显的”是指影像学检查发现（但不包括淋巴管闪烁造影技术）、临床查体或大体病理标本可见。

病理 (pN)<sup>a</sup>:

pN <sub>x</sub>	不能确定是否发生区域淋巴结转移（淋巴结以前被切除或切除后组织学检查无区域淋巴结转移，未检查是否有孤立的肿瘤细胞团 (ITC)）
-----------------	---

注意：孤立肿瘤细胞是指单个癌细胞团或直径不超过0.2 mm的小细胞簇，通常只有免疫组化 (IHC) 或分子生物学技术能检测到，有时也可能被 HE 染色证实。孤立肿瘤细胞 (ITCs) 并不显示恶性行为特征，如增殖或基质反应。

pN <sub>0</sub> (i-)	细胞学检查无区域淋巴结转移，免疫组化检测 (IHC) 阴性
pN <sub>0</sub> (i+)	细胞学检查无区域淋巴结转移，免疫组化检测 (IHC) 阳性，但 IHC 检测的肿瘤细胞团 ≤ 0.2 mm
pN <sub>0</sub> (mol-)	细胞学检查无区域淋巴结转移，分子生物学检查 (RT-PCR) b 阴性
pN <sub>0</sub> (mol+)	细胞学检查无区域淋巴结转移，分子生物学检查 (RT-PCR) b 阳性

注意：<sup>a</sup> 分级要以腋窝淋巴结解剖为基础，可做也可不做前哨淋巴结切片，如分级仅靠前哨淋巴结切片而无腋窝淋巴结切片，用 (sn) 表示“前哨淋巴结”，如 pN<sub>0</sub> (i+) (sn)。

<sup>b</sup> RT-PCR	反转录聚合酶链反应。
pN <sub>1</sub>	有 1~3 个腋窝淋巴结转移；和/或前哨淋巴结切片检查镜下发现胸骨旁淋巴结病灶，但临床检查*阴性**
pN <sub>1</sub> mi	微转移 (>0.2 mm, 但 ≤ 2 mm)
pN <sub>1a</sub>	有 1~3 个腋窝淋巴结转移
pN <sub>1b</sub>	胸骨旁前哨淋巴结切片检查镜下发现胸骨旁淋巴结转移，但临床检查阴性**
pN <sub>1c</sub>	pN <sub>1a</sub> 和 pN <sub>1b</sub> (如腋窝淋巴结受累数目超过 3 个，胸骨旁淋巴结的定级应为 pN <sub>3b</sub> ，以反映肿瘤负荷增加)
pN <sub>2</sub>	有 4~9 个腋窝淋巴结转移，或临床明显的*胸骨旁淋巴结转移，但无腋窝淋巴结转移

pN <sub>2a</sub>	有4~9个腋窝淋巴结转移(其中至少有一个肿瘤>2 mm)
pN <sub>2b</sub>	有临床明显的* 胸骨旁淋巴结转移, 但无腋窝淋巴结转移
pN <sub>3</sub>	有10个或10个以上腋窝淋巴结转移, 或锁骨下淋巴结转移, 或临床明显的* 同侧胸骨旁淋巴结转移, 伴1个或多个腋窝淋巴结转移; 或3个以上腋窝淋巴结转移, 同时通过前哨淋巴结切片检查发现同侧胸骨旁淋巴结转移, 但临床不明显; 或同侧锁骨上淋巴结转移
pN <sub>3a</sub>	10个或10个以上腋窝淋巴结转移(至少一个肿瘤>2 mm) 或锁骨下淋巴结转移
pN <sub>3b</sub>	有临床明显的* 同侧胸骨旁淋巴结转移, 伴1个或多个腋窝淋巴结转移; 或3个以上腋窝淋巴结转移, 同时通过前哨淋巴结切片检查发现同侧胸骨旁淋巴结转移, 但临床不明显**
pN <sub>3a</sub>	同侧锁骨上淋巴结转移

注意: \* “临床明显”是指影像学检查发现(不包括淋巴管闪烁造影技术)或临床体检发现。

\*\* “临床不明显”是指影像学检查不能发现(不包括淋巴管闪烁造影技术)或不能通过临床体检发现。

### 2.3 远处转移 (M)

M <sub>x</sub>	不能确定是否有远处转移
M <sub>0</sub>	无远处转移
M <sub>1</sub>	有远处转移

### 2.4 乳腺癌详细分期

0期	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
I期	T <sub>1</sub> <sup>*</sup>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II A期	T <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> <sup>*</sup>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II B期	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III A期	T <sub>0</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub> <sup>*</sup>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
III B期	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>



ⅢC期	任何 T	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
Ⅳ期	任何 T	任何 N	M <sub>1</sub>

注意：\* T<sub>1</sub> 包括 T<sub>1</sub> mic。

如术后的影像学检查证实有远处转移，上述分期可以改变，但要求该检查是在疾病没有进展的情况下，确定诊断的4个月内进行的检查，并且病人没有接受新辅助化疗。

对于病理分期组合来说，如果所切除的组织足以通过病理诊断确定其 T 和 N 分期已达最高期别，则 M<sub>1</sub> 分期既可以是临床分期，也可以是病理分期。只要通过镜检证实存在远处转移，其分类就属于病理分类，其分期也是病理分期。

## 第二节 乳腺癌生存的分析研究

### 一、基本概念

乳腺癌生存率的数据以及对相关的预后的分析是评价乳腺癌的治疗程序、监测地区和国家乳腺癌症控制的常用定量工具。

生存率是一个统计学指标，概括了一组患者在一个特定时间上的特定预后的可能发生频率。生存曲线是生存率随时间变化的概要形式。对于选定的患者组中的每个患者，如果要计算诊断到死亡之间的时间长度，或者记录从上次观察以后的生活情况，必须引入描述组内生存的量，即一段时间后调查得到的生存比例；而这个简单的计算只有在所有患者观察相同的时间长度时才有意义。

能够确定整个组的生存（包括未经审查的和经过检查的病例）情况的两个基本方法为生存量表法（Berkoson 和 Gage, 1950 年）和 Kaplan - Meier 法（Kaplan 和 Meier, 1958 年）。

#### 1. 生存量表法

生存量表法涉及到把观察组的总周期按固定间隔划分，通常以月或年划分。对于每个时间间隔到间隔末期的生存比例以间隔内到达终点（指死亡）的数值为基数计算，在间隔开始时估计有危险的数目。对于随后的每个周期，计算累计的生存率。累计生存率是指最近的间期的生存概率乘以所有在此之前的间期的生存概率。例如：第一个间期患者生存的百分比为 90%，并且第二个和第三个间期内都相同，那么累计生存百分比为 72.9% ( $0.9 \times 0.9 \times 0.9 = 72.9$ )。

美国 1983~1998 年之间诊断的乳腺癌患者有 2819 例，并随访到 1999 年。诊断后的每一年都使用生存量表法计算，一年生存率为 95.6%，五年累计生存率为 76.8%，10 年累计生存率为 61.0%。（来自美国国家癌症学会监察、流行病学调查及最终结果 SEER）。在乳腺癌的患者中 10 年生存率是很重要的，因为很大比例的患者在诊断 5 年后仍然存活。

#### 2. Kaplan - Meier 法

使用 Kaplan - Meier 法（Kaplan 和 Meier, 1958 年）对相同的数据进行分析，可以在死亡发生的每个时间点计算生存比例的；其生存曲线与生存量表法的主要区别是累

计生存率在诊断时间的横轴上独立的间期内呈阶梯式改变。

## 二、乳腺癌患者疾病与治疗的特异性生存

影响乳腺癌生存率的因素各种各样，但对于其生存情况的基本描述需包括期别、年龄以及种族特异性生存结果已成为常规。治疗是一种通常用来细分生存结果的因素，但治疗的选择通常与其他影响生存的因素相关。例如：乳腺癌的治疗选择通常依赖于乳腺癌的分期。

### 1. 调整生存率

调整生存率是指除外特殊原因（即癌症）死亡的患者占最初的患者群的比例（如果没有其他死因）。无论何时，当有可靠的信息证明死亡原因时，可以对所研究疾病之外的死因做出调整。在观察治疗的患者中，由其他疾病死亡的患者要完成调整。

乳腺癌患者可以长期存活，从而可以死于各种其他疾病。在这种情况下，调整生存率将高于观察生存率，并将给出更清晰的在研究中诊断的特定效应。

### 2. 相对生存率

导致死亡的原因的信息有时是不可知的或是不可靠的。在这样的一个形势下，不可能去计算一个调整生存率。而在研究中是可以部分地调整死于其他危险因素而非疾病本身的差异的，这由所谓的相对生存率可以完成，即针对一个普通人群，观察生存率与预期生存率的比值，与具有相似的种族、性别和年龄特征的患者人群是相似的。这个相对生存率的计算方法是由 Ederer、Axtell 和 Cutler（1961 年）等人描述的。

相对生存率代表了这样一种可能性，即患者有时并不在某个特定时期死于其先前被诊断的乳腺癌相关的因素。它往往大于相同的患者群体的观察生存率。如果这个群体足够的大，以致能大致的代表某个国家或地区的人群（考虑种族、性别和年龄），那么相对生存率对于估计研究中未死于特定癌症（乳腺癌）的概率是颇为有用的。但是，如果导致死亡的确切信息不可知的话，就必须优先使用调整生存率。如果这个组比较小，或者患者大部分是从总人群中一个特定的社会经济学部分选出的话，这将尤其正确。相对生存率可以由生存量表或 Kaplan - Meier 结果得出。

### 3. 回归方法

回归方法对特定患者、疾病和治疗类别进行分析，是关于生存率的多因素研究的最简单的一种方法。传统的多因素回归分析调查了多个可变因素在单个输出上的效果关联，但它不能处理；故又发展了其他一些用以评估在生存时间与多个同时效的变量之间的关系的统计方法，其中最为普遍应用的就是 Cox 几率均衡回归模型（Cox, 1972 年）。这个模型提供了对生存分布的多重共变因素，包括观察检测的影响的评估。共变性是与生存率相关的多因素研究。Cox 几率均衡回归模型中，共变性可能分为类别差异（如：种族）、测量区间（如：年龄）或者实验室检查的值。

### 4. 比较患者群体的生存率

有时两个群体在每个随访期的生存率比较中，无显著差异；但考虑其整体的生存曲线时，则每个时期的不显著的差异将会汇总成一个显著的差异。对于整体差异的一个最为普通的统计学检验就是时序检验（log rank test）。

在解释检验的统计学显著差异时必须予以注意。比如：在比较两个治疗组时，患者和疾病的特征存在差异时，那么在生存率上的显著差异，很有可能反映的是这两组患者特征的差异，而不是治疗方法的有效性的差异。更为精确的方法是进行随机对照的临床试验进行治疗的评估，从而确保两个治疗组的患者特征和疾病特征具有可比性。

### 5. 生存信息

在任何给定的时间，每位患者的存活状态均被定义为：存活、死亡及未知（或失访）。在观察随访中，在研究终末点时，应该更进一步地描述患者的状况，如：

存活，无瘤，无复发；

存活，无瘤，复发后；

存活，有持续的、复发的或转移的病灶；

存活，带瘤（原发灶）；

死亡，带瘤（原发、复发或转移）；

死亡，术后；

未知，失访。

在任何生存率试验的研究中，随访的结束都是非常重要的，因为即使是一小部分患者的失访，也会导致结果的不准确或偏差。

### 6. 时间间隔

总的生存时间经常以周、月和年作为单元来计算。根据这些时间间隔绘制的生存曲线，反映了特定时期的生存率的动态变化。时间间隔的选择一般是通过考虑了疾病的自然进程后再行确定的。乳腺癌的研究持续时间一般选择5~20年，而以6~12个月作为时间间隔，则也可为动态生存率曲线提供足够的描述了。

## 第三节 治疗进展：乳癌预后因素

20世纪临床和实验室工具快速发展，这些工具用于研究和开发防治乳腺癌的新策略。在这100多年中，人们探索了各种乳腺癌切除方法。20世纪30年代，对于乳腺较大的明确肿块，被怀疑为乳腺癌者无显微镜学诊断即行全乳切除术；在接下来的20年中，外科的活检技术、组织学诊断标准以及乳腺癌分类被广泛认可；在最后的50年中，乳腺良恶性组织学标准进一步明确，且人们努力将特异性的组织学、细胞学或分子学性状与生物学潜能联系起来。

对病人来说，乳腺癌的治疗方法包括高度破坏的外科手术、化疗和放疗，而有些患者可能仅接受原发肿瘤的外科切除。为确定针对每一名患者的最佳治疗方案，应掌握包括临床、预后性和预测性资料以进行危险评估。预后性标志物（例如：淋巴结状况、肿瘤大小、组织学分级、增殖率、激素受体）可预测出复发和/或死亡的绝对危险性。因为预后因素与疾病自然进程相关联，这些资料应作为治疗独立因素被考虑。与之形成对照的是，预测性标志物用于明确治疗方案对患者有益或无益。因此，预测性标志物与治疗无关。例如：包括雌激素受体（用于明确患者将可能从激素治疗中获益）和 ERBB2 (HER2, 用于明确患者更可能对含阿霉素或抗-ERBB2 的治疗方案有效)。虽然预测性

标志物具有预后价值，但反过来就不一定正确。预后性和预测性标志物联合应用可以加强医疗资源的合理使用，提高生存率和治疗有效性，降低与治疗有关的死亡率，改善患者生存质量。

具有可行性、可重复性、通过质量控制可广泛获取、前瞻性的临床试验表明具有预后标准性的标志物可明确指导治疗。预后性研究应包括前沿的科学假说，大样本含量以获得统计能力、充分的临床随访和单因素、多因素分析。设计良好的研究亦应包括经典的预后性标志物（淋巴结状况、肿瘤大小、组织学分级、组织学类型、激素受体状况、增殖率）和重要的临床因素（例如：年龄、分期）以加强标志物独立性的统计评估。

许多变量，包括病理学家的阐释、使用的试剂、组织操作方法、贮存温度以及组织学的多样性，均可影响标志物的数据，并影响试验的可重复性。关于预后标志物的方法学指南近期由美国病理学会（College of American Pathologists）和美国临床肿瘤协会（American Society of Clinical Oncology）提出：关于标志物检测、乳腺癌报告的标准化、质量控制机制的进一步规范和其他实验室方面的进展，应进一步降低实验室内的变异和一些方法上的差异。

在理想的临床环境中，生物标志物应在临床应用前达到水平Ⅱ的证据。新标志物在广泛临床应用前达到如此高标准的原因如下：第一，治疗决策明显受标志物数据影响；第二，生物标志物研究与成本相关联（例如：金钱、时间、组织）；第三，预后标志物资料影响生活质量（即预后标志物有心理上的价值）。标志物可以大大影响治疗方法之外的患者及其家庭的生活质量。

肿瘤预后标志物（Fering 和 Hayes 所讨论的）可分为“动态”和“静态”两种。从病人护理和心理-肿瘤角度考虑这种分类是有价值的。静态标志物在疾病的进程中保持稳定。静态标志物可一次检测，通常使用原发肿瘤样本。静态标志物包括大多数预后变量，并且在一段时间内保持恒定。通常，即使发生克隆进展（过度生长），它们在治疗时也没有变化。静态标志物包括肿瘤的大小、组织学类型、雌激素受体和孕激素受体（ER 和 PR）和 ERBB2。动态标志物在一段时间内明显发生变化，并受治疗的影响，常与疾病活动或程度有关。例如癌抗原 27.29。动态标志物常用于检测患者的早期复发或疾病进展，来提高长期生存率或改善生活质量。初始诊断可改变疾病的自然进程（因为原发肿瘤被发现并在早期给予治疗），复发的早期发现不会改变自然进程。Fering 和 Hayes 提：“很少有这样的病例表明会改善生存……无资料显示经常做肿瘤标志物检测会提高生活质量。”

肿瘤标志物的心理价值值得备受关注。标志物相关的心理紧张可影响心理因素和患者健康，也可影响治疗安排。故此，肿瘤标志物资料影响患者的生活质量和生存率。

处理模式的变异度被认为是影响患者对预后标志物的反应的主要因素。部分患者渴求详细信息，部分患者回避与疾病的相关信息。对于渴求详细信息的患者，足够的信息可减轻紧张并产生控制感；对于回避疾病相关信息的患者，预后标志物和根据危险性必须作出决定一样，可产生紧张情绪。对于信息的选择受到文化、性别和经济状况的影响。显然，“情绪、自我知觉二者结合影响医疗决定”。信息如何被传递（例如：通过医生、聚会、电话等）也是值得讨论的。研究表明，信息传播方式可影响对乳腺癌诊断

分类相关的标志物的反应。

对于预后标志物如何被医生正确使用才是合适的，Henderson 和 Patek 提出，在预后标志物大多用于确定或排除治疗方法，“在一个肿瘤中检测预后因素越多，这个肿瘤阳性率越有可能最低……实际上，多个预后因素的常规检测可能导致不恰当的或过度的治疗”，应限制使用预后因素（谨慎使用并重点突出）。

乳腺癌是乳腺上皮细胞恶性的过度生长。根据临床、分子学和镜下特征，乳腺癌各具特色。瘤内异质性亦可发生，原发肿瘤内存在大量相关但独特的来源于已转变的祖细胞的恶性克隆。从得到的预后资料中，科学家们已鉴别出与转归有关的临床、镜下和分子学因素。许多与预后相关的临床因素（如分期、肿瘤大小、位置、乳房皮肤的炎症改变）和组织学特征（如肿瘤大小、组织学分级、多灶性、淋巴结受累、胸肌或皮肤受侵），在 AJCC 指南中列出。本书着重讲述激素受体、细胞增殖和 ERBB

2.

## 一、激素受体

乳腺癌中 ER 和 PR 具有预后价值和预测价值。受体阳性患者有更好的短期预后，虽然差异价值相对较小（5 年无病生存率和总体生存率差异 8%~10%）。激素受体阳性距第一次复发时间更长。在第一个 4~6 年生存优势更显著，因为受体阳性者和受体阴性者其复发和生存率会随着时间推移趋于相同。目前基于其对患者激素治疗反应性具有预测价值，普遍进行激素受体分析。

激素受体分析曾用配体结合或免疫组化方法，通常于新辅助化疗或放疗前、原发肿瘤的诊断前进行检测。肿瘤即便是局灶性 ER 或 PR 阳性，也显示治疗有效。激素受体在固定包埋组织中是稳定的，因此，激素受体的检测可在存档标本上检测。普遍认为 ER 和 PR 比动态指标稳定，但亦会随疾病进展和激素治疗发生变异。如果有理由怀疑肿瘤生物学上有进展或可能有第二原发灶，可对后来的肿瘤标本进行激素受体评估。在接受他莫昔芬治疗的生存者中，临床或放射学上有疾病进展证据，则常支持激素抵抗诊断。目前，实验室试验尚不能明确预测应答性。

## 二、细胞增殖

细胞增殖是一项重要的生物学特征，与细胞死亡相比，其反映了增殖失调。乳腺癌一定时期内变异很大，细胞可转变细胞周期，并且有一定比例的细胞处于静止期 (G0)。细胞增殖在 AJCC 分期系统有简短的论述，并推荐了包括增殖在内的统一分级系统。有丝分裂指数独立于肿瘤分级具有预后价值，在组织学分类中应考虑细胞增殖的检测。例如：大多数典型的浸润性小叶癌与浸润性导管癌相比，具有很低的增殖率。再比如：Ki-67 阳性率为 16%，对于浸润性小叶癌来讲是很高的增殖率，而对于浸润性导管癌仅接近平均水平。一般来讲，激素受体阴性、高分级高肿瘤中可见高增殖率，而激素受体阳性、高分级低肿瘤中仅见少量细胞处于增殖。

虽然高增殖率表明自然进程不利（或预后差），但作为预测因素其具有相反的价值（即高增殖率者对抗代谢或一些其他治疗方案更加受益）。在淋巴结阴性患者中进行前瞻

性临床研究（I期试验）已得到确认。在该项研究报告中，278例高增殖指数患者随机分配到接受环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶（CMF）治疗或无治疗两组。调整患者年龄、肿瘤大小、手术类型和其他因素后，观察到区域和远处复发均降低。而且，对最高增殖率的患者给予CMF，其获得了最大的益处，从其他辅助或新辅助化疗试验中也得到相类似的资料。已知目前所有淋巴结阳性患者均给予全身治疗的情况下，其中增殖率作为预测标志物在淋巴结阴性患者中的使用取得了最大临床效用。在淋巴结阴性亚组中，细胞增殖可用于区分最有可能复发或进展以及对全身治疗有效的患者。联合其他重要因素例如肿瘤大小和激素受体状况，增殖率可作为决定是否给予辅助化疗的关键因素。

### 三、ERBB2

对于乳腺癌已有超过200种的分子标志物报道具有预后价值，其中，ERBB2（HER2/neu）被认为是最有希望的。最初其被描述为转归差（或预后差）的标志物，数百项研究报告，ERBB2在20%~30%乳腺癌中有改变（通过与蛋白过度表达有关的基因扩增）。最近研究表明，ERBB2与治疗相互作用相关（即具有独立预测价值）。在化疗拮抗患者中，其亦是新治疗药物有效的靶向。

评估乳腺癌ERBB2最常用的方法是免疫组化（IHC基于载物片的半定量蛋白表达测定）和原位杂交（FISH用于荧光探针，CISH用色原探针）。

因为许多ERBB2异常的患者已知具备基于其他疾病参数的更具侵袭性的肿瘤，故ERBB2的预后价值有些局限。ERBB2预测化疗反应的价值已成为被引证的最常见原因。此外，预后价值（通常指阴性）与其预测价值是相反的（通常认为阳性病例对抗-ERBB2治疗，例如：曲妥珠单抗有反应并适宜）。FDA宣布批准曲妥珠单抗（赫塞汀）用于治疗乳腺癌。

虽然预后标志物已在乳腺癌治疗中使用了几十年，但在这段时间发生了重要变化。从20世纪70年代开始，预后性和预测性标志物的差距开始变小。对于具有双重的价值的标志物，其对应的预后或预测的评估应分别进行，临床应用要求精确。肿瘤标志物的恰当应用对于实验室、医生和患者都是一个真正的挑战。

## 第四节 组织学分级：乳癌的预后因素

百余年来，肿瘤学者认识到肿瘤的形态学表现与其恶性程度相关。1925年，Greenough首次阐述了乳腺癌的形态学特征的分级。20世纪50年代Bloom和Richardson对其进行了修正，后来Elston和Ellis又改良了Bloom和Richardson的系统分级，使分级标准更加量化，改良后的系统叫Nottingham联合组织学分级（NCHG），详见表4-1。

尽管有了量化的分级方法，肿瘤标本的处理技术上的差别，在分级仍可产生显著差别。

1999年，美国病理学家学院达成共识，推荐所有浸润性乳腺癌（髓样癌除外）应

按 NCHG 系统分级。同时, AJCC 乳腺癌预后因子共识小组推荐将组织学分级参入新版本的 AJCC 癌症分期系统。表 4-2 引用了 14 个回顾性研究资料, 分析组织学分级与早期乳腺癌预后的关系。

表 4-1 Nottingham 结合组织学分级的评分

特征	评估	评分
腺管形成	>70%	1
	10%~74%	2
	<10%	3
核异质	一致细胞(最小或没有核扩大; 最小或没有染色质暗化)	1
	中度异质	2
	明显异质	3
有丝分裂(每 10 个高倍镜)	0~9	1
	10~19	2
	≥20	3
组织学分级	1 级: 良好分化	3~5 总分
	2 级: 中度分化	6~7 总分
	3 级: 低度分化	8~9 总分

表 4-2 早期乳腺癌患者的分级和结果

研究	特征	例数 (例)	随诊 (年)	分级 系统	结果	结果 (%)		
						1 级	2 级	3 级
Rosen <i>et al</i> , 1989	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub>	644	20	NS	Relaps	10	23	30
Clayton <i>et al</i> , 1991	T <sub>1</sub> -T <sub>4</sub> N <sub>1</sub>	378	15	BR	OS	77	74	58
Henson <i>et al</i> , 1991	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> 或 T <sub>0</sub> N <sub>1</sub>	22, 616	10	NS	Relativesurvival	95	91	84*
	T <sub>1/2</sub> N <sub>1</sub> 或 T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	—				82	71	63*
Rosner and Lane, 1991	T <sub>1a/b</sub> 1	113	7	BR	DFR	100**		91
	T <sub>1c</sub>	125				91**		79
	T <sub>2</sub>	132				65**		70
Genestie <i>et al</i> , 1998	T <sub>1/2</sub> N <sub>0/1</sub>	877	5	NCHG	OS	96	88	80
				MGS	91	81	78	
Kollias <i>et al</i> , 1999	T <sub>1a/b</sub> N <sub>0</sub>	318	10	NCHG	OS	95	91	91
Leitner <i>et al</i> , 1995	T <sub>1a/b</sub>	218	7	WHO	RFS	100	97	88
Leitner <i>et al</i> , 1995	T <sub>1a/b</sub>	218	7	WHO	RFS	100	97	88
D'Eredita <i>et al</i> , 2001	T <sub>1/2</sub> N <sub>0/1</sub>	402	16	NCHG	OS	78	60	29
Page <i>et al</i> , 2001	T <sub>1/2</sub> N <sub>0</sub>	311 <sup>#</sup>	12	NCHG	DFR <sup>§</sup>	76	55	54
Saimura <i>et al</i> , 1999	T <sub>0</sub> -T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> (>90% T <sub>1/2</sub> )	763	5	NS	DFS	91*		88
					OS	96**		92