

基于SEER数据库乳腺腺样囊性癌临床病理特征及预后分析

陈丹*, 周雅静, 李建辉#

西安医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年7月24日; 录用日期: 2022年8月19日; 发布日期: 2022年8月26日

摘要

目的: 探讨乳腺腺样囊性癌患者的临床病理特征、预后及相关影响因素。方法: 从SEER数据库中提取2010年至2016年诊断为乳腺腺样囊性癌的148例女性患者的病例资料, 回顾性分析其临床病理特征、生存情况及预后影响因素。结果: 乳腺腺样囊性癌患者148例中, 107例(72.3%)为三阴性乳腺癌, 77例(52.0%)为组织学分级I级, 80例(54.1%)为T1期, 143例(96.6%)为N0期, 148例(100.0%)为M0期, 148例(100.0%)接受手术治疗, 89例(60.1%)接受放疗, 133例(89.9%)未进行化疗。单因素分析显示: 年龄、原发灶部位、组织学分级、N分期、化疗与患者预后有关($P < 0.05$)。多因素COX回归分析显示: 年龄、组织学分级是影响病人预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论: 影响乳腺腺样囊性癌患者预后的独立危险因素是年龄、分级。放疗和化疗对乳腺腺样囊性癌患者的总生存率是否有益有待进一步研究探讨。

关键词

乳腺癌, 腺样囊性癌, 预后, SEER数据库

Clinicopathological Features and Prognosis of Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast Based on SEER Database

Dan Chen*, Yajing Zhou, Jianhui Li#

Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 24th, 2022; accepted: Aug. 19th, 2022; published: Aug. 26th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈丹, 周雅静, 李建辉. 基于 SEER 数据库乳腺腺样囊性癌临床病理特征及预后分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7919-7926. DOI: 10.12677/acm.2022.1281141

Abstract

Objective: To investigate the clinicopathological features, prognosis and related influencing factors of patients with adenoid cystic carcinoma of the breast. **Methods:** Case data of 148 female patients diagnosed with adenoid cystic carcinoma of the breast from 2010 to 2016 were extracted from the SEER database, the clinicopathological characteristics, survival and prognostic factors were retrospectively analyzed. **Results:** Among 148 patients with adenoid cystic carcinoma of the breast, 107 cases (72.3%) were triple negative breast cancer, 77 cases (52.0%) were histological grade I, 80 cases (54.1%) were T1 stage, 143 cases (96.6%) were N0 stage, 148 cases (100.0%) was M0 stage, 148 cases (100.0%) received surgery, 89 cases (60.1%) received radiotherapy, and 133 cases (89.9%) did not receive chemotherapy. Univariate analysis showed that age, primary tumor site, histological grade, N stage and chemotherapy were related to the prognosis of patients ($P < 0.05$). Multivariate COX regression analysis showed that age and histological grade were independent risk factors affecting the prognosis of patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** The independent risk factors affecting the prognosis of patients with adenoid cystic carcinoma of the breast are age and grade. Whether radiotherapy and chemotherapy are beneficial to the overall survival of patients with adenoid cystic carcinoma of the breast remains to be further investigated.

Keywords

Breast Cancer, Adenoid Cystic Carcinoma, Prognosis, SEER Database

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, ACC)是一种罕见的特殊组织学类型的乳腺癌, 约占所有乳腺原发肿瘤的 0.1% [1]。乳腺 ACC 主要表现为乳房局限性肿块, 以乳晕旁及外上象限多见, 好发于 50~60 岁, 与乳腺浸润性导管癌类似[2]。既往文献报道, 乳腺 ACC 分子分型多为三阴性乳腺癌, 但总体预后良好, 5 年生存率可达 90% 以上[3] [4]。由于其发病率低, 目前尚无标准的治疗方案, 临床上大多都参照乳腺浸润性导管癌, 容易出现治疗不足或治疗过度的情况。乳腺 ACC 临床病理特征对预后的影响尚不清楚。在既往有限的研究中, 大多数是病例报告, 或队列数量较少的小型回顾性研究[5] [6]。因此, 本研究回顾性分析监测流行病学和最终结果数据库(Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, SEER)中 148 例乳腺 ACC 患者的临床病理资料和预后影响因素, 以期为临床医生评估患者预后, 制定个体化治疗方案提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 资料来源

采用美国 SEER*Stat 软件(Version 8.3.9.2)回顾性分析 SEER 数据库(<https://seer.cancer.gov/>)中乳腺腺样囊性癌患者 148 例。纳入标准: ① 诊断时间为 2010 年至 2016 年; ② 原发性乳腺癌, 诊断标准为“ICD-O-3 C50.0-C50.9”; ③ 病理组织 ICD-O-3 分型为 8200/3 (腺样囊性癌); ④ 女性患者。排除标准: ① 尸检诊断为乳腺 ACC 的病人; ② 疾病相关信息缺失或未知; ③ 生存时间 < 1 个月; ④ 年龄 < 18 岁; ⑤ 随

访信息不完整。

2.2. 统计学方法

从 SEER 数据库下载病人资料: 年龄、婚姻状态、原发灶部位、肿瘤位置、组织学分级、TNM 分期(第 7 版 AJCC-TNM 分期系统)、ER 状态、PR 状态、HER-2 状态、手术、放疗、化疗、生存时间及生存状态。使用 SPSS 25.0 软件对变量进行 COX 单因素分析, 将单因素分析中有统计学意义的因素纳入多因素 COX 比例风险模型进行分析; 采用 Kaplan-Meier 法对有统计学意义的影响因素绘制生存曲线, Log-rank 检验比较各亚组之间的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 乳腺 ACC 患者临床病理学特征及预后影响因素分析

本研究共纳入乳腺 ACC 患者 148 例, 其中 107 例(72.3%)为三阴性乳腺癌, 77 例(52.0%)为组织学分级 I 级、51 例(34.5%)为 II 级, 80 例(54.1%)为 T1 期、64 例(43.2%)为 T2 期, 143 例(96.6%)为 N0 期, 148 例(100.0%)为 M0 期, 111 例(75.0%) ER 阴性, 130 例(87.8%) PR 阴性, 145 例(98.0%) HER-2 阴性, 148 例(100.0%)接受手术治疗, 89 例(60.1%)接受放疗, 133 例(89.9%)未进行化疗, 其余临床病理资料见表 1。

单因素 COX 回归分析结果显示: 年龄、原发灶部位、组织学分级、N 分期、化疗与患者预后有关($P < 0.05$), 进一步行多因素校正 COX 回归分析结果显示: 年龄、组织学分级是影响病人预后的独立危险因素($P < 0.05$) (表 1)。

Table 1. Univariate and multivariate analysis of clinicopathological characteristics and prognosis of breast ACC patients

表 1. 乳腺 ACC 病人临床病理特征及预后的单因素和多因素分析

临床变量	例数(%)	单因素分析		多因素分析	
		HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
年龄					
<60 岁	77 (52.0)	1		1	
≥60 岁	71 (48.0)	2.768 (0.974~7.863)	0.046	5.770 (1.215~27.399)	0.027
婚姻状态					
已婚	95 (64.2)	1		-	
单身	22 (14.9)	1.506 (0.408~5.564)	0.539		
离异	31 (20.9)	1.786 (0.598~5.331)	0.299		
原发灶部位					
乳头	1 (0.7)	1		1	
腋尾	1 (0.7)	1.137 (0.070~18.384)	0.928	59.035 (0.174~27.477)	0.170
中央区	10 (6.8)	0.308 (0.034~2.833)	0.298	1.267 (0.036~45.154)	0.897
内下象限	15 (10.1)	0 (0)	0.982	0 (0)	0.977
外下象限	11 (7.4)	0.048 (0.003~0.809)	0.035	0.340 (0.005~21.244)	0.609
重叠区域	36 (24.3)	0.060 (0.006~0.570)	0.014	0.291 (0.005~15.997)	0.546
内上象限	17 (11.5)	0.030 (0.002~0.511)	0.015	0.159 (0.002~11.333)	0.398
外上象限	57 (38.5)	0.044 (0.005~0.401)	0.006	0.288 (0.005~16.011)	0.544

Continued

肿瘤位置						
左乳	74 (50.0)	1				-
右乳	74 (50.0)	0.938 (0.362~2.431)	0.895			
组织学分级						
I	77 (52.0)	1			1	
II	51 (34.5)	1.892 (0.508~7.049)	0.342	1.856 (0.422~8.170)	0.414	
III	19 (12.8)	9.574 (2.783~32.932)	<0.001	10.007 (2.227~44.969)	0.003	
IV	1 (0.7)	39.458 (4.148~375.315)	0.001	39.947 (4.287~377.459)	<0.001	
T 分期						
T1	80 (54.1)	1				-
T2	64 (43.2)	1.203 (0.464~3.119)	0.704			
T3	4 (2.7)	0 (0)	0.984			
N 分期						
N0	143 (96.6)	1			1	
N1	5 (3.4)	9.858 (2.696~36.049)	0.001	4.394 (0.231~83.621)	0.325	
M 分期						
M0	148 (100.0)	-				-
M1	0 (0)					
ER 状态						
阴性	111 (75.0)	1				-
阳性	37 (25.0)	0.667 (0.191~2.322)	0.524			
PR 状态						
阴性	130 (87.8)	1				-
阳性	18 (12.2)	1.014 (0.232~4.436)	0.985			
HER-2 状态						
阴性	145 (98.0)	1				-
阳性	3 (2.0)	4.407 (0.583~33.335)	0.151			
手术						
无	0 (0)	-				-
有	148 (100.0)					
放疗						
无	59 (39.9)	1				-
有	89 (60.1)	0.897 (0.341~2.358)	0.826			
化疗						
无	133 (89.9)	1			1	
有	15 (10.1)	3.631 (1.181~11.160)	0.024	0.917 (0.109~7.695)	0.936	

注：HR：危险比；CI：可信区间；ER：雌激素受体；PR：孕激素受体；HER-2：人类表皮生长因子受体-2；“-”：未进行分析。

3.2. 生存分析

本研究至随访截止日期有 131 例存活。随访的生存时间为 1~107 个月，中位生存时间为 64 个月。对乳腺 ACC 患者进行 Kaplan-Meier 生存分析显示： <60 岁患者的总生存率要优于 ≥ 60 岁患者($P = 0.046$)；各原发灶部位之间的总生存率存在明显差异($P < 0.001$)；组织学分级为 I、II 级的患者总生存率要优于 III、IV 级患者($P < 0.001$)；N0 期患者总生存率明显优于 N1 期患者($P < 0.001$)；未进行化疗患者总生存率明显优于化疗患者($P = 0.016$) (图 1)。

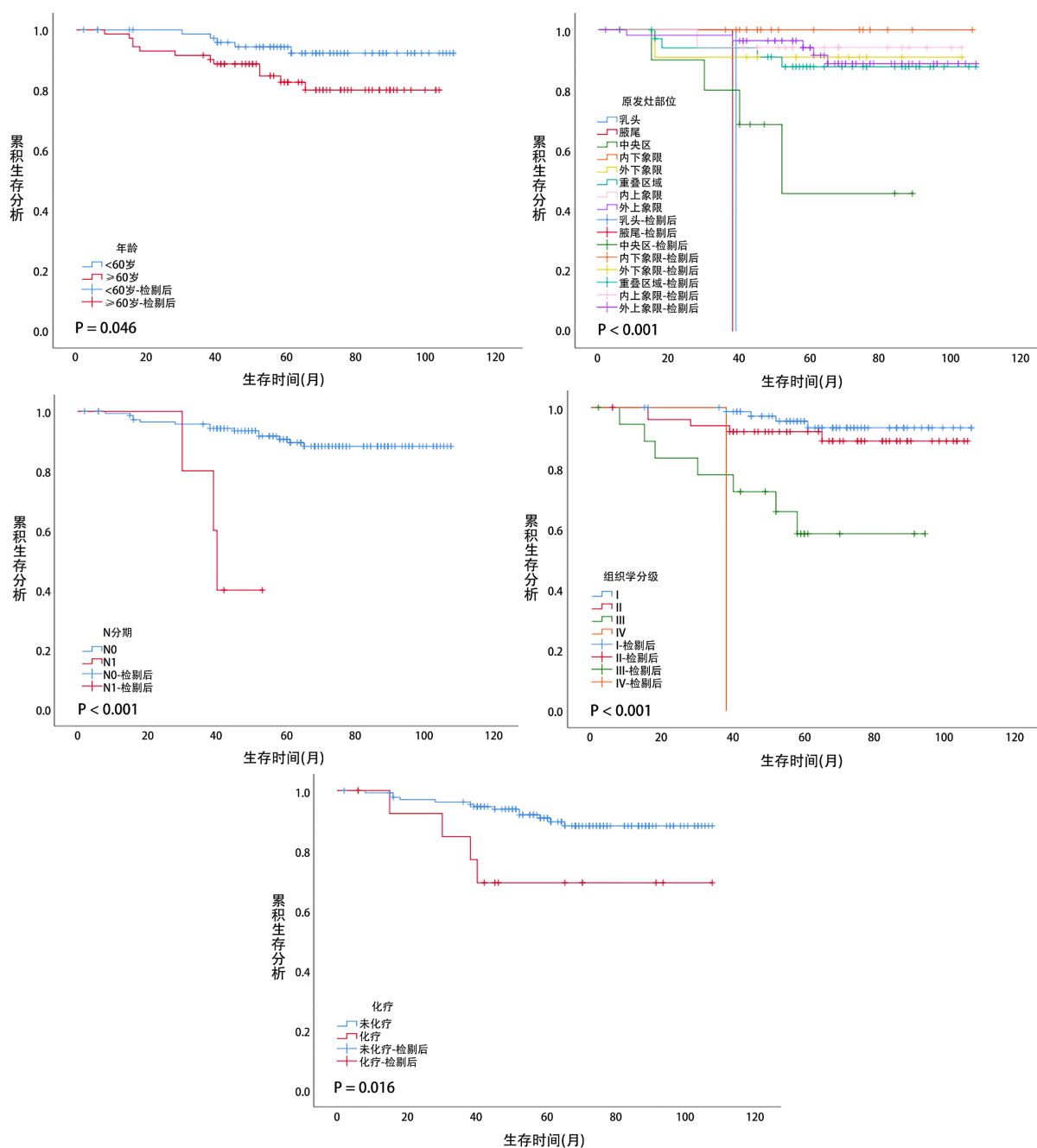


Figure 1. Survival curve of breast ACC patients

图 1. 乳腺 ACC 病人的生存曲线

4. 讨论

乳腺 ACC 是浸润性乳腺癌的特殊类型，是一种组织学形态类似于涎腺 ACC 的低度恶性肿瘤，具有一定异质性[7]。乳腺 ACC 的临床表现及影像学特征是非特异性的，当乳腺出现单发界清肿块，伴不同程度的疼痛而无炎症，无细小钙化，肿块有回缩表现时，应警惕乳腺 ACC 的可能[8]。

乳腺 ACC 在光镜下呈混合型生长模式，常见筛状、梁-管状型和实体型[9]。① 筛状型：筛状结构是最特征性的改变，有两种类型，一是假腺腔，肿瘤细胞包绕间质成分并和周围间质相通，衬覆基底样细胞，胞质少，核圆形或卵圆形，基底样细胞周围有肌上皮分化细胞，胞质双嗜性或透明，核不规则；二是真腺腔，腔内常有黏液，衬覆立方状腺上皮细胞，胞质嗜酸性，核圆形，外层为肌上皮细胞或基底样细胞，间质可见促纤维结缔组织增生，黏液样变或软骨样变甚至脂肪组织。② 梁-管状型：肿瘤细胞构成小的管状腔隙，内层为腺上皮细胞，外层为基底样-肌上皮细胞，周围间质纤维性透明变，将小管挤压成小梁状。③ 实体型：肿瘤细胞绝大部分呈实性分布，细胞异型性较大，大小较一致，胞质稀少，胞核呈圆形或卵圆形，核分裂象多见，常可见坏死。乳腺 ACC 预后与组织病理学类型相关，Arpino 等[10]将其分 3 级：I 级为无实体成分；II 级为实体成分 < 30%；III 级为实体成分 ≥ 30%；且认为实体成分的多少与肿瘤预后相关，即实体成分越多预后越差。

虽然乳腺 ACC 分子分型主要为三阴性乳腺癌，但有研究发现，乳腺 ACC 的乳腺癌特异性生存时间和总生存时间均优于三阴性浸润性导管癌，预后较好[11]，其 5 年生存率可达 95.5%，10 年生存率可达 93.5% [12]。本研究 148 例乳腺 ACC 患者中有 107 例为三阴性乳腺癌，所有患者随访的生存时间为 1~107 个月，中位生存时间为 64 个月。

在本研究中，我们分析了可能影响乳腺 ACC 患者预后的因素，结果表明，年龄、原发灶部位、组织学分级、N 分期、化疗与患者的生存预后相关；年龄、组织学分级是影响患者生存预后的独立危险因素。既往研究发现[2]，乳腺 ACC 患者发病年龄为 30~90 岁，常见于 50~60 岁。在我们的研究中，52% 的患者在 60 岁以下，小于 60 岁患者的预后要优于大于 60 岁患者。根据 Ro 等[13]提出的病理学分级建议，对于 I 级肿瘤一般行局灶切除术，II 级肿瘤行单纯乳房切除术，而 III 级肿瘤则行乳房切除加腋窝淋巴结清扫术。然而，也有学者[14]认为，组织学分级与预后不相关。本研究病例中，组织学分级为 I、II 级的患者总生存率要明显优于 III、IV 级患者。

目前，乳腺 ACC 的治疗方式主要有手术、放疗、化疗等，手术方式的选择对患者后续的治疗选择和生存预后有很大的影响。在本研究中，所有患者都接受了手术治疗，但没有比较具体的手术方式，在后续的研究中，我们将考虑这方面的影响因素。大多数乳腺 ACC 就诊时肿物较小，当肿物 < 1.4 cm 时几乎无腋窝淋巴结转移[12]。一些学者[15] [16]认为乳腺 ACC 治疗多主张行保乳手术 + 辅助放疗，不建议常规行腋窝淋巴结清扫。放射治疗通常用于乳腺癌保乳术后或乳房切除术后有高危因素的患者。Coates 等[2]做了大样本研究发现，辅助放射治疗对乳腺 ACC 患者的预后具有积极作用。而本研究中，共有 89 名患者(60.1%)接受了放射治疗，59 名患者(39.9%)未接受放射治疗，多因素分析显示，放射治疗对预后影响无统计学意义，这可能与样本量较少有关。有研究者建议对分级较高和伴有淋巴结转移或远处转移的患者行辅助化疗，但目前存在争议[17]。我们的研究未见化疗益处，有待进一步探讨。由于乳腺 ACC 的免疫表型多为 ER、PR、HER-2 阴性，故内分泌治疗及赫赛汀靶向治疗报道较少，但其高表达 CD117 [18]，为今后靶向治疗提供理论依据。Vranic 等[19]报道个别病例在术后发生全身转移，转移部位包括胃、肺、肝、大脑、肾等，其中最常见的部位是肺和骨，这提示胸部 X 线片及全身骨扫描的必要性。

本研究存在一定的局限性：1) 回顾性研究本身存在的选择偏倚，如乳腺癌的预后也受患者临床症状及体征、合并症、心理因素等影响；2) SEER 数据库未能提供详细治疗信息，如具体化疗方案、放射剂

量、手术方式、治疗时间等，这些也将影响患者生存结局；3) SEER 是美国数据库，其研究结果是否可直接应用于中国乳腺癌患者，需要进一步回顾性或前瞻性研究证实。

5. 结论

乳腺 ACC 是一种罕见的恶性肿瘤，目前没有共识的最佳治疗方案，仍以手术治疗为主。年龄和组织学分级是乳腺 ACC 的独立预后因素，了解其临床病例特征对预后的影响有助于更好地对乳腺 ACC 患者进行评估，从而制定合理的治疗方案。此外，放疗或化疗对乳腺 ACC 生存预后的影响值得进一步探索。

参考文献

- [1] Annette, L. (2021) Updated WHO Classification of Tumors of the Breast. *Pathologie*, **42**, 155-159. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-01019-3>
- [2] Coates, J.M., Martinez, S.R., Bold, R.J. and Chen, S.L. (2010) Adjuvant Radiation Therapy Is Associated with Improved Survival for Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast. *Journal of Surgical Oncology*, **102**, 342-347. <https://doi.org/10.1002/jso.21638>
- [3] Li, N., Xu, L., Zhao, H., El-Naggar, A.K. and Sturgis, E.M. (2012) A Comparison of the Demographics, Clinical Features, and Survival of Patients with Adenoid Cystic Carcinoma of Major and Minor Salivary Glands versus Less Common Sites within the Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry. *Cancer*, **118**, 3945-3953. <https://doi.org/10.1002/cncr.26740>
- [4] Glazebrook, K.N., Reynolds, C., Smith, R.L., Gimenez, E.I. and Boughey, J.C. (2010) Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast. *American Journal of Roentgenology*, **194**, 1391-1396. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3545>
- [5] Pang, W., Wang, Z., Jin, X. and Zhang, Q. (2019) Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast in a Male: A Case Report. *Medicine*, **98**, Article ID: e16760. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016760>
- [6] Treitl, D., Radkani, P., Rizer, M., El Hussein, S., Paramo, J.C. and Mesko, T.W. (2018) Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast, 20 Years of Experience in a Single Center with Review of Literature. *Breast Cancer*, **25**, 28-33. <https://doi.org/10.1007/s12282-017-0780-1>
- [7] Zhang, W., Fang, Y., Zhang, Z. and Wang, J. (2021) Management of Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast: A Single-Institution Study. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 621012. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.621012>
- [8] Defaud-Hénon, F., Tunon-de-Lara, C., Fournier, M., Marty, M., Velasco, V., de Mascarel, I., et al. (2010) Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast: Clinical, Histological and Immunohistochemical Characterization. *Annales de Pathologie*, **30**, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2010.01.003>
- [9] Schnitt, S.J. and Collins, L.C. (2014) Biopsy Interpretation of the Breast. Xue, D.B., Huang, W.B., Translate. Second Edition, Beijing Science Press, Beijing, 279-283.
- [10] Arpino, G., Clark, G.M., Mohsin, S., Bardou, V.J. and Elledge, R.M. (2002) Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast: Molecular Markers, Treatment, and Clinical Outcome. *Cancer*, **94**, 2119-2127. <https://doi.org/10.1002/cncr.10455>
- [11] Sanges, F., Floris, M., Cossu-Rocca, P., Muroli, M.R., Pira, G., Urru, S.A.M., et al. (2020) Histologic Subtyping Affecting Outcome of Triple Negative Breast Cancer: A Large Sardinian Population-Based Analysis. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 491. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06998-9>
- [12] Thompson, K., Grabowski, J., Saltzstein, S.L., Sadler, G.R. and Blair, S.L. (2011) Adenoid Cystic Breast Carcinoma: Is Axillary Staging Necessary in all Cases? Results from the California Cancer Registry. *The Breast Journal*, **17**, 485-489. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2011.01117.x>
- [13] Ro, J.Y., Mackay, B., Batsakis, J.G. and Cartwright, J. (1987) Intraluminal Crystalloids in Malignant Salivary Gland Tumors (Electron Microscopic and X-Ray Microanalytic Studies). *The Journal of Laryngology and Otology*, **101**, 1175-1181. <https://doi.org/10.1017/S0022215100103457>
- [14] Shin, S.J. and Rosen, P.P. (2002) Solid Variant of Mammary Adenoid Cystic Carcinoma with Basaloid Features: A Study of Nine Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, **26**, 413-420. <https://doi.org/10.1097/00000478-200204000-00002>
- [15] Khanfir, K., Kallel, A., Villette, S., Belkacémi, Y., Vautravers, C., Nguyen, T., et al. (2012) Management of Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast: A Rare Cancer Network Study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **82**, 2118-2124. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.008>
- [16] Sun, J.-Y., Wu, S.-G., Chen, S.-Y., Li, F.Y., Lin, H.X., Chen, Y.X., et al. (2017) Adjuvant Radiation Therapy and Survival for Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast. *Breast*, **31**, 214-218. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.11.017>

- [17] Miyai, K., Schwartz, M.R., Divatia, M.K., Anton, R.C., Park, Y.W., Ayala, A.G., *et al.* (2014) Adenoid Cystic Carcinoma of Breast: Recent Advances. *World Journal of Clinical Cases*, **2**, 732-741. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.732>
- [18] Guo, S.P., Li, Q.L., Wang, Y.M., Zeng, K.X., Liu, Y., Xu, W.N., *et al.* (2017) Clinicopathologic Features of Adenoid Cystic Carcinoma of Breast. *Chinese Journal of Pathology*, **46**, 25-29. (In Chinese)
- [19] Vranic, S., Frkovic-Grazio, S., Lamovec, J., Serdarevic, F., Gurjeva, O., Palazzo, J., *et al.* (2010) Adenoid Cystic Carcinomas of the Breast Have Low Topo II α Expression but Frequently Overexpress EGFR Protein without EGFR Gene Amplification. *Human Pathology*, **41**, 1617-1623. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.04.013>