

# 基于SEER数据库乳腺小管癌临床病理特征及预后因素分析

韩若琳<sup>1\*</sup>, 徐 旸<sup>1</sup>, 王虎霞<sup>2</sup>, 宋张骏<sup>3#</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省肿瘤医院, 陕西 西安

<sup>3</sup>陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年11月14日; 录用日期: 2022年12月8日; 发布日期: 2022年12月16日

## 摘 要

目的: 探讨乳腺小管癌的临床病理特征、预后及相关影响因素。方法: 根据入组和排除标准从美国国立癌症研究监测、流行病学和最终结局(SEER)数据库中选择1973~2015年诊断为乳腺小管癌的1624例病例资料, 回顾性分析其临床病理特征与生存情况, 及其预后影响因素。结果: 在1624例病人中, 1557例(95.9%)为T1期, 1554例(95.7%)为N0期, 1599例(98.5%)接受手术治疗, 915例(56.3%)接受放疗, 90例(5.5%)接受化疗。病人3、5年总体生存率分别为97.4%、93.8%。单因素分析显示, 年龄、婚姻状态、T分期、手术、放疗是影响乳腺小管癌病人生存预后的相关因素( $P < 0.05$ )。多因素分析显示, 年龄、婚姻状态、放疗是影响乳腺小管癌病人预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。结论: 影响乳腺小管癌患者预后的独立危险因素包括年龄、婚姻状态、放疗。放疗对乳腺小管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, 小管癌, 生存分析, 预后, SEER数据库

# Analysis of Clinicopathological Features and Prognosis Factors of Tubular Carcinoma of the Breast Based on SEER Database

Ruolin Han<sup>1\*</sup>, Yang Xu<sup>1</sup>, Huxia Wang<sup>2</sup>, Zhangjun Song<sup>3#</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

\*第一作者。

#通讯作者。

## Abstract

**Objective:** To investigate the clinicopathological features, prognosis and related influencing factors of patients with tubular carcinoma of the breast. **Methods:** Data on 1624 cases diagnosed with tubular carcinoma of breast from 1973~2015 from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database based on inclusion and exclusion criteria, the clinicopathological characteristics, survival and prognostic factors were retrospectively analyzed. **Results:** Among the selected 1624 patients with tubular carcinoma of breast, 1557 cases (95.9%) were T1 stage, 1554 cases (95.7%) were N0 stage, 1599 cases (98.5%) received surgery, 915 cases (56.3%) received radiotherapy, and 90 cases (5.5%) receive chemotherapy. The overall 3- and 5-year survival rates were 97.4% and 93.8%, respectively. Univariate analysis showed that age, marital status, T stage, surgery and radiotherapy were significantly associated with the prognosis of the patients with tubular carcinoma of breast ( $P < 0.05$ ). Multivariate analysis revealed that age, marital status and radiotherapy were independent risk factors for prognosis of the patients with tubular carcinoma of breast ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The independent risk factors affecting the prognosis of patients with tubular carcinoma of the breast are age, marital status and radiotherapy. Whether radiotherapy is beneficial to the survival of patients with tubular carcinoma of breast is still necessary to be further studied.

## Keywords

Breast Cancer, Tubular Carcinoma, Survival Analysis, 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

乳腺癌是全球女性常见的恶性肿瘤，其发病率随着年龄的增长而增加[1]。乳腺小管癌作为乳腺癌中少见的一种特殊病理类型[2] [3]，是从浸润性导管癌(Invasive ductal carcinoma, IDC)中分离的一种乳腺癌，是一种由高分化小管结构所组成的恶性肿瘤，肿瘤的小管结构具有开放性管腔和内衬单层上皮细胞。乳腺小管癌恶性程度低，预后良好，发病率低，占乳腺癌的0.59% [2]，根据2012年WHO规定的乳腺肿瘤分类[4]，将乳腺小管癌分为单纯型和混合型两类，当小管结构比例 > 90%时诊断为单纯性小管癌(Pure tubular carcinoma, PTC)，小管成分占50%~90%并伴有其他类型癌时则诊断为混合型小管癌(Mixed tubular carcinoma, MTC)。目前对于乳腺小管癌的研究多以鉴别诊断为主，关于临床特征、治疗方法和预后情况的研究并不多见。在以往有限数量的研究中，大多数是病例报告，或由于发病率较低而进行的小型回顾性研究，存在局限性，识别有效的乳腺小管癌预后因素可以帮助医生更好地了解疾病，并做出更精确的治疗决定。美国国立癌症研究所支持的监测、流行病学和最终结局(The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库共收集18个癌症中心的癌症发病和生存信息，覆盖了大约30%的美国人群，SEER报告的生存结果具有较高的准确性和阳性预测价值[5] [6]。本研究回顾性分析SEER数据库中1624例乳腺小管癌患者临床资料，以研究该病的临床病理特征及其预后影响因素。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象与选择标准

筛选并分析美国国立研究所 SEER 数据库登记的 1624 例乳腺小管癌患者资料。纳入标准包括：1) 诊断为乳腺小管癌(ICD-O-3 = 8211/3)；2) 乳腺小管癌为首发的原发性肿瘤；3) 女性；4) 诊断时间为 1973 年至 2015 年。排除标准：1) 尸检诊断为乳腺小管癌的病人；2) 变量信息缺失或未知；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

通过 SEER\*Stat 8.4.0 软件从 SEER 数据库中下载符合纳入标准的患者资料，纳入年龄、种族、婚姻状态、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等信息。对连续性变量年龄应用 X-tile 软件获取最佳截断值作为分类变量。应用 IBM SPSS Statistics 25 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( $P < 0.05$ )纳入多因素 COX 比例风险模型进行分析；应用 GraphPad Prism 9.4.1 软件对有显著统计学意义( $P < 0.05$ )的影响因素进行生存曲线作图( $P$  值为 Log-Rank 检验的结果)。

## 3. 结果

### 3.1. 乳腺小管癌患者的临床病理学特征

应用 SEER\*Stat8.4.0 软件按照排除标准筛选得到符合研究条件的 1624 例乳腺小管癌。X-tile 软件(Kaplan-Meier 曲线法)获取年龄的最佳截断值为 55、70 岁，故按照年龄分组为  $\leq 55$  岁组、 $>58 \sim <75$  岁组、 $\geq 75$  岁组。1624 例病人中，1557 例(95.9%)为 T1 期，1554 例(95.7%)为 N0 期，1620 例(99.8%) ER 阳性，1477 例(90.9%) PR 阳性，1597 例(98.3%) HER-2 阴性，1599 例(98.5%)接受手术治疗，915 例(56.3%)接受放疗，90 例(5.5%)接受化疗，其余临床病理特征见表 1。

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of the tubular carcinoma of the breast patients

**表 1.** 乳腺小管癌病人临床病理特点

分类	例数(n)	占比(%)	分类	例数(n)	占比(%)
年龄(岁)			N 分期		
$\leq 55$	564	34.7	N0	1554	95.7
55~70	688	42.4	N1	65	4.0
$\geq 70$	372	22.9	N2	4	0.2
种族			N3	1	0.1
白人	1445	89.0	M 分期		
黑人	101	6.2	M0	1620	99.8
其他	78	4.8	M1	4	0.2
婚姻状态			ER 状态		
已婚	1002	61.7	阳性	1620	99.8
单身	233	14.3	阴性	4	0.2

## Continued

离异	389	24.0	PR 状态		
肿瘤位置			阳性	1477	90.9
左乳	761	46.9	阴性	147	9.1
右乳	863	53.1	HER-2 状态		
组织学分级			阳性	27	1.7
I	1547	95.3	阴性	1597	98.3
II	68	4.2	手术		
III	9	0.6	有	1599	98.5
T 分期			无	25	1.5
T1	1557	95.9	放疗		
T2	54	3.3	有	915	56.3
T3	8	0.5	无	709	43.7
T4	5	0.3	化疗		
			有	90	5.5
			无	1534	94.5

## 3.2. 乳腺小管癌患者的预后影响因素分析

将年龄、种族、婚姻状态、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、化疗纳入单因素分析,结果显示年龄、婚姻状态、T 分期、手术、放疗与患者预后有关( $P < 0.05$ ) (表 2)。进一步行多因素 Cox 回归分析,并以第一组作为分类参照,结果显示年龄、婚姻状态、放疗是影响病人预后的独立危险因素( $P < 0.05$ ) (表 3)。

**Table 2.** Univariate Cox proportional hazard regression model for analysis of factors affecting overall survival prognosis  
**表 2.** 单因素 Cox 比例风险回归模型分析影响总生存预后的因素

因素	P	HR	95% CI	因素	P	HR	95% CI
年龄(岁)				N 分期			
≤55		1	-	N0		1	-
55~70	<0.001	0.087	0.047~0.159	N1	0.950	1.623	0.683~2.873
≥70	<0.001	0.190	0.126~0.287	N2	0.956	2.712	0.554~3.087
种族				N3	0.934	6.937	0.135~8.747
白人		1	-	M 分期			
黑人	0.368	1.581	0.583~4.288	M0		1	-
其他	0.252	1.990	0.613~6.464	M1	0.138	0.226	0.032~1.617

Continued

婚姻状态				ER 状态			
已婚		1	-	阳性		1	-
单身	<0.001	0.333	0.227~0.490	阴性	0.391	0.422	0.059~3.024
离异	0.094	0.651	0.394~1.076	PR 状态			
肿瘤位置				阳性		1	-
左乳		1	-	阴性	0.622	1.177	0.617~2.246
右乳	0.103	0.743	0.519~1.062	HER-2 状态			
组织学分级				阳性		1	-
I		1	-	阴性	0.494	1.492	0.474~4.691
II	0.093	0.302	0.075~1.222	手术			
III	0.067	0.205	0.037~1.118	有		1	-
T 分期				无	0.012	0.315	0.129~0.772
T1		1	-	放疗			
T2	0.003	0.118	0.029~0.479	有		1	-
T3	0.011	0.111	0.020~0.606	无	<0.001	0.423	0.294~0.610
T4	0.954	0.579	0.036~2.838	化疗			
				有		1	-
				无	0.875	1.059	0.517~2.168

**Table 3.** Multivariate Cox proportional hazard regression model for analysis of factors affecting overall survival prognosis

**表 3.** 多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响总生存预后的因素

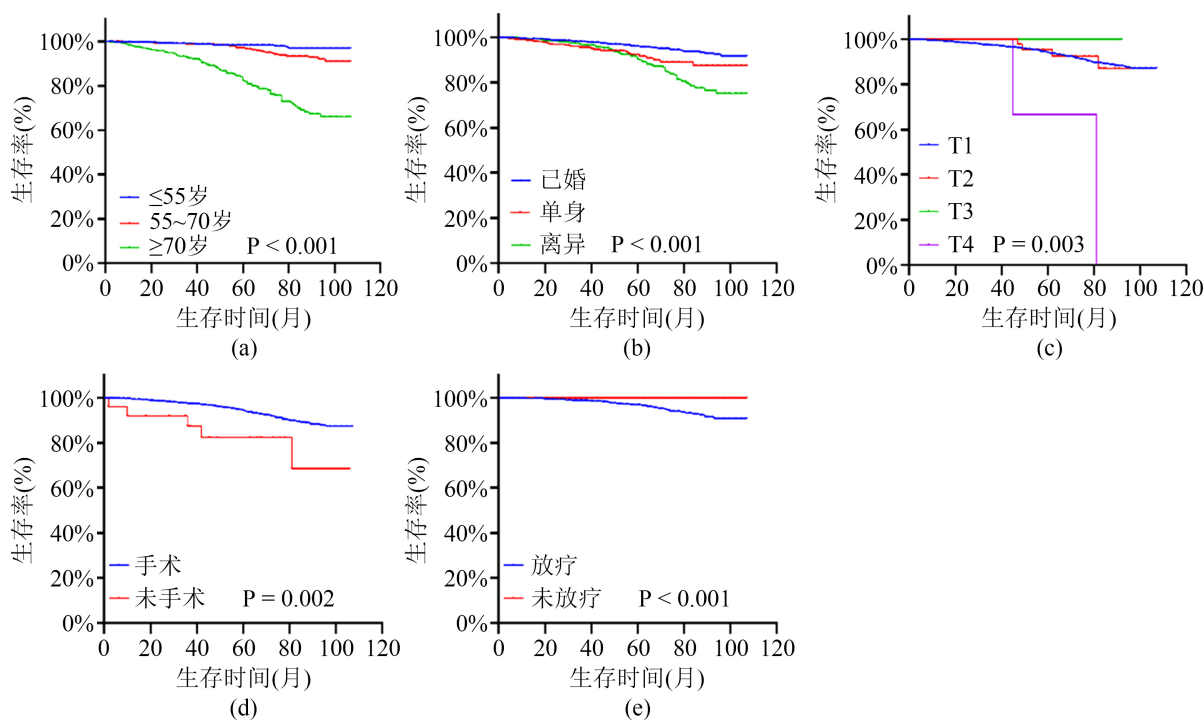
因素	P	HR	95% CI
年龄(岁)			
≤55		1	-
55~70	0.022	2.183	1.120~4.257
≥70	<0.001	9.644	5.172~17.980
婚姻状态			
已婚		1	-
单身	0.003	2.187	1.301~3.676
离异	0.011	1.682	1.126~2.512

## Continued

T 分期			
T1		1	-
T2	0.622	1.797	0.285~2.118
T3	0.957	1.382	0.293~2.118
T4	0.218	2.842	0.539~14.976
手术			
有		1	-
无	0.481	1.462	0.509~4.198
放疗			
有		1	-
无	0.006	1.707	1.169~2.492

## 3.3. 生存情况分析

本研究随访的截止时间为 2018 年 12 月，其中 1499 例存活。随访的生存时间为 1~107 个月，中位生存时间为 68 个月。3 年、5 年总生存率为 97.4%、93.8%。对乳腺小管癌病人进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析见图 1。



**Figure 1.** Survival curves of patients grouped by different factors (a) Different ages; (b) Different marital status; (c) Different T stage; (d) Operation or not; (e) Radiotherapy or not

**图 1.** 不同因素分组患者的生存曲线(a) 不同年龄; (b) 不同婚姻状态; (c) 不同 T 分期; (d) 是否手术; (e) 是否放疗

## 4. 讨论

乳腺小管癌作为乳腺癌的一种特殊的高分化浸润性导管癌,是指由分化好、内衬单层上皮细胞的腺管构成的浸润性乳腺癌[7],发病率低,约占所有乳腺癌的2% [8]。多发生于40~60岁的高龄和绝经后女性[9],常发生在单侧乳房的外上象限,双侧性少见。肿瘤一般生长缓慢,故有分化良好性癌之称[10],本组发病年龄23~86岁,平均年龄54.5岁,与报道基本相符。乳腺小管癌肿物直径常较小,个别病例无法扪及肿块,通常首先在乳腺钼靶摄影中发现,常表现为伴或不伴钙化的腺体结构扭曲,或边缘锐利的不规则肿块[11]。乳腺小管癌在镜下呈腺体高分化,由排列不规则腺管构成,腺管内衬单层上皮细胞,无异型性,核分裂罕见,根据小管成分的多少分为PTC和MTC两类,乳腺小管癌的预后与组织病理学类型相关,PTC的预后好于MTC,相关文献报道PTC五年生存率均高于90%,且与同年龄健康人群相比,单纯型小管癌患者10年总生存率无显著差异[12],同时乳腺小管癌较其他类型乳腺癌预后好可能与超微结构有关,癌细胞之间的连接物,如发育良好和丰富的桥粒和上皮栏,不仅有助于小管形成,而且可以降低转移潜能[13]。

本研究回顾性分析了1624例乳腺小管癌病人的临床病理特征及预后影响因素,结果显示年龄、婚姻状态、T分期、手术、放疗与患者的预后相关;年龄、婚姻状态、放疗是影响病人预后的独立危险因素。本组年龄范围为23~86岁,平均年龄54.5岁,55~70岁组发生不良预后风险是≤55岁组的2.183倍( $P = 0.022$ , 95% CI 1.120~4.257),而≥70岁组发生不良预后的风险则是≤55岁组的9.644倍( $P < 0.001$ , 95% CI 5.172~17.980)。乳腺小管癌在绝经后女性中更为多见,仅有少数男性病例报道[14]。本研究中已婚患者的预后要优于单身和离异患者,既往研究中未见阐述婚姻状态对乳腺小管癌患者预后的影响。传统的TNM分期系统对病人的预后评估只包括T期、N期和M期,不包括其他生物学因素,本研究中TNM分期并非病人预后的影响因素。

目前,临床上对于乳腺小管癌的治疗方法多采用手术与放疗、化疗相结合的方式,患者后续治疗方式的选择和预后与手术方式的选择有关,本研究1624患者例中,1599例行手术治疗,但未比较具体的手术方式,所以在后续需继续对其进行研究。乳腺小管癌较少发生淋巴结转移[15],Rakha [9]认为乳腺小管癌恶性程度较低、预后良好,特别对于无淋巴结转移的患者来说,保乳术(伴或不伴放疗)或为最佳治疗方案,Livi L [16]等研究认为,保乳术+辅助放疗是无淋巴结病变及脉管侵犯的患者的最佳治疗方式。Leonard [17]等研究显示,患者肿物径≤3 cm时,仅行局部病灶切除,术后无辅助放疗,5年复发率仅为4%,因此推荐肿物较小且复发风险较低的患者可以免除保乳术后的放疗。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。本研究中共有915(56.3%)名患者进行放射治疗,709(43.7%)名患者未进行放射治疗,本研究结果显示,是否进行手术治疗和化疗对病人预后无影响;放疗是影响乳腺小管癌预后的独立危险因素。在乳腺癌中ER、PR和HER-2两类不同特性产物表达呈负相关,ER、PR阳性而同时HER-2阴性者预后好[18],HER-2可调节特定黏附分子加强肿瘤细胞的侵袭能力,此外还可调节血管内皮生长因子与血管通透性因子的比例,促进瘤体内新生血管的形成。因此HER-2阳性常提示乳腺癌患者的肿瘤恶性程度高、病情发展快、易转移、预后差、易复发。乳腺小管癌病人通常表现为ER和PR高阳性率表达、HER-2表达低阳性率表达[19]。本研究中ER阳性的病人占99.8%,PR阳性的病人占90.9%,HER-2阳性的病人占1.7%,也决定了其具有良好的预后。ER、PR在乳腺癌组织中的表达水平是确定内分泌治疗的重要指标。Colleoni等[20]提出对于组织分化较好的特殊类型乳腺癌,如小管癌、筛状癌、黏液癌等乳腺癌可不进行化疗或只进行内分泌治疗。目前关于乳腺小管癌的内分泌治疗药物选择的研究较少,并且没有明确的指南,主要还是参考浸润性导管癌的内分泌治疗标准进行。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究是基于SEER数据库的回顾性分析而不是前瞻性的随机对

照研究,存在一定的选择偏倚。其次,SEER数据库中未能提供详细的治疗信息,例如放射方案、放射剂量、具体化疗方案、化疗剂量、手术方式等重要细节,可影响患者的生存结局。最后,SEER数据库没有对乳腺小管癌进行具体病理学分型,不同病理学分型的乳腺小管癌会有不同的预后。因此,在今后的研究需纳入更多相关因素,进一步筛选乳腺小管癌预后的独立影响因素,为乳腺小管癌病人预后的评估以及选取个性化的治疗方案提供参考。

## 5. 结论

乳腺小管癌是一种恶性程度较低的特殊浸润性乳腺癌,保乳手术是目前主要推荐的手术方式,因其淋巴结转移率较低,因此建议肿物较小、复发风险较低的患者可免除术后放射治疗。年龄、婚姻状态、放疗是影响病人预后的独立危险因素,明确影响患者预后的因素有助于更好地评估乳腺小管癌患者,为制定合理的治疗方案提供参考。

## 参考文献

- [1] Chen, W., Zheng, R. and Baade, P.D. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [2] 李明, 王修珍. 乳腺小管癌 6 例及文献复习[J]. 中国实用医药, 2011, 6(9): 182-183.
- [3] Rosen, P.P. (2001) *Rosen's Breast Pathology*. 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [4] Lakhani, S., Ellis, I., Schnitt, S., et al. (2012) *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th Edition, IARC Press, Lyon, 2-14.
- [5] Wang, X.K., Hu, N., Herget, K., et al. (2019) The Effect of the 2013 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) Guidelines in HER2 Positivity Rates among Women with Breast Cancer in SEER Registries. *Cancer Research*, **79**, Abstract P4-02-15. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-P4-02-15>
- [6] Sharma, A., Jung, M.K., Polce, S.A., et al. (2019) Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Reported Survival Outcomes Have a High Accuracy and Positive Predictive Value When Tested Using Randomized Controlled Trials (RCTs) as Gold Standard. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **105**, E467-E468. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.06.1435>
- [7] Desantis, C., Ma, J., Bryan, L., et al. (2014) Breast Cancer Statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **1**, 52-62. <https://doi.org/10.3322/caac.21203>
- [8] Zandrino, F., Calabrese, M., Faedda, C., et al. (2006) Tubular Carcinoma of the Breast: Pathological Clinical and Ultrasonographic Findings. A Review of the Literature. *La Radiologia Medica (Torino)*, **111**, 773-782. <https://doi.org/10.1007/s11547-006-0071-y>
- [9] Rakha, E.A., Lee, A.H., Evans, A.J., et al. (2010) Tubular Carcinoma of the Breast: Further Evidence to Support Its Excellent Prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 99-104. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.5051>
- [10] Wu, Z.B. and Yang, G.H. (2002) *Chinese Surgical Pathology*. People's Medical Publishing House, Beijing, 1658-1659.
- [11] 郭冬梅, 杨爱国. 乳腺小管癌钼靶摄影和超声的特征表现[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(1): 94-95.
- [12] Hamilton, L.J., Evans, A.J., Pinder, S.E., et al. (2004) Metastatic Carcinoma of the Breast with Tubular Features: Differences Compared with Metastatic Ductal Carcinoma of No Specific Type. *Clinical Oncology*, **16**, 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2003.11.007>
- [13] Harris, M. and Ahmed, A. (1977) The Ultrastructure of Tubular Carcinoma of the Breast. *The Journal of Pathology*, **123**, 79-83. <https://doi.org/10.1002/path.1711230203>
- [14] 金纯, 张筱骅. 乳腺小管癌 11 例临床分析[J]. 山东医药, 2006, 46(24): 51.
- [15] Stolnicu, S., Moldovan, C. and Resetkova, E. (2016) Even Small Pure Tubular Carcinoma of the Breast (Stage T1a and T1b) Can Be Associated with Lymph Node Metastases—The UTMD Anderson Cancer Center Experience. *European Journal of Surgical Oncology*, **42**, 911-912. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.01.025>
- [16] Livi, L., Paiar, F., Meldolesi, E., et al. (2005) Tubular Carcinoma of the Breast: Outcome and Loco-Regional Recurrence in 307 Patients. *European Journal of Surgical Oncology*, **31**, 9-12.
- [17] Leonard, C.E., Howell, K., Shapiro, H., et al. (2005) Excision Only for Tubular Carcinoma of the Breast. *The Breast Journal*, **11**, 129-133. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2005.21549.x>



- [18] 张春丽, 张海勇, 郦秀芳. 雌孕激素受体及 C-erbB-2 基因在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 浙江临床医学, 2007, 9(2): 265.
- [19] Oakley, G.J., Tubbs, R.R., Crowe, J., *et al.* (2006) HER-2 Amplification in Tubular Carcinoma of the Breast. *American Journal of Clinical Pathology*, **126**, 55-58. <https://doi.org/10.1309/E0YEKHP3YYQYUBD>
- [20] Colleoni, M., Russo, L. and Dellapasqua, S. (2011) Adjuvant Therapies for Special Types of Breast Cancer. *Breast*, **20**, 153-157. [https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(11\)70315-0](https://doi.org/10.1016/S0960-9776(11)70315-0)