

# 乳腺密度与乳腺癌保乳手术后复发风险的关系

刘宝胤 骆成玉 张 键 季晓昕

(首都医科大学附属复兴医院普外科, 北京 100038)

**【摘要】 目的** 探讨乳腺 X 密度等级与乳腺癌保乳术后复发风险的关系。 **方法** 2002 年 1 月 ~ 2005 年 7 月, 180 例接受保乳手术的乳腺癌在术后 5 ~ 8 年 (平均 6.1 年) 进行随访, 对术前 X 线乳腺钼靶像按照 BI-RADS 标准, 以乳腺百分密度分为 <25%、25% ~ 50%、51% ~ 75%、>75% 4 个等级, 以包含乳腺密度在内的 11 个相关因素做单因素分析筛选出有意义的影响因素再进行 logistic 回归多因素分析, 评价乳腺密度与乳癌保乳术后复发的关系。 **结果** logistic 回归多因素分析显示术后放疗和乳腺密度是术后复发的影响因素 (Wald  $\chi^2 = 9.429, P = 0.002$ ; Wald  $\chi^2 = 9.346, P = 0.002$ ); 4 个密度组的复发率依次为 6.2% (3/48)、12.0% (6/50)、11.6% (5/43)、28.2% (11/39), 乳腺密度越高, 局部复发风险越大。乳腺密度不是术后转移的影响因素 (Wald  $\chi^2 = 2.944, P = 0.400$ ), 各密度组间远处转移率依次为 16.7% (8/48)、14.0% (7/50)、7.0% (3/43)、7.7% (3/39), 远处转移风险不随乳腺密度增高而加大。术后化疗和腋窝淋巴结转移是术后转移的影响因素 (Wald  $\chi^2 = 4.334, P = 0.037$ ; Wald  $\chi^2 = 4.417, P = 0.036$ )。 **结论** 乳腺密度与乳腺癌保乳术后复发有相关性, 但不是术后远处转移的危险因素。

**【关键词】** 乳腺密度; 乳腺癌; 局部复发; 保乳手术

中图分类号: R737.9

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2010)12-1060-04

**Relationship between Breast Density and Breast Cancer Recurrence after Breast-Conserving Surgery** Liu Baoyin, Luo Chengyu, Zhang Jian, et al. Department of General Surgery, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

**【Abstract】 Objective** To study the relationship between the qualitative classification of breast density on mammography and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. **Methods** Totally 180 patients, who underwent breast-conserving surgery for breast cancer from January 2002 to July 2005, were reviewed and followed for 5 to 8 years (mean, 6.1 years). According to the of breast density (in percentage) on mammography, the patients were divided into 4 groups: <25%, 25% - 50%, 50% - 75%, and >75% groups based on the BI-RADS classification. Afterwards, 11 factors including breast density were analyzed by one way ANOVA, and then logistic regression was employed on significant factors. **Results** Logistic regression showed that postoperative radiotherapy and breast density are the influencing factors of recurrent breast cancer (Wald  $\chi^2 = 9.429, P = 0.002$ ; Wald  $\chi^2 = 9.346, P = 0.002$ ). The recurrence rate in the <25%, 25% - 50%, 50% - 75%, and >75% groups was 6.2% (3/48), 12.0% (6/50), 11.6% (5/43), and 28.2% (11/39), respectively, which suggested that the recurrence rate increased with breast density. Whereas, postoperative chemotherapy and metastasis to the axillary lymph nodes, but not breast density, were the influence factors of postoperative metastasis (Wald  $\chi^2 = 2.944, P = 0.400$ ); the metastasis rate in the four groups was 16.7% (8/48), 14.0% (7/50), 7.0% (3/43), and 7.7% (3/39) respectively, showing no increasing trend with breast density (Wald  $\chi^2 = 4.334, P = 0.037$ ; Wald  $\chi^2 = 4.417, P = 0.036$ ). **Conclusion** Breast density on mammography is related with breast cancer recurrence after breast-conserving surgery, but is not the risk factor of distant metastasis.

**【Key Words】** Breast density; Breast cancer; Local recurrence; Breast-conserving surgery

乳腺密度是指在 X 线片中乳腺组织的百分比, 反映其内组织构成, 其中致密成分为腺上皮和纤维间质组织, 透明部分为脂肪组织。女性乳房的大小和密度没有关系。乳腺密度目前被多数学者认为是形成乳腺癌重要危险因素之一<sup>[1]</sup>, 乳腺密度超过 75% 的女性罹患乳腺癌的几率是密度 < 10% 的女性的 4.7 倍<sup>[2]</sup>。乳腺癌的保乳手术已在国内被逐步推广<sup>[3]</sup>, 但侵袭性乳腺癌接受保乳手

术及术后放疗的患者仍面临着在术后 10 年大约 10% 左右的复发风险。乳腺密度作为保乳术后局部复发的风险之一还没有得到系统的评价和分析。本文对 2002 年 1 月 ~ 2005 年 7 月在我院行乳腺癌保乳手术的 180 例进行了 5 年预后随访, 并对她们术前数字化乳腺 X 线影像进行了回顾性分析, 探讨乳腺密度与保乳术后局部复发、转移的关系, 评价乳腺 X 线中乳腺密度是否是乳腺癌复发

的独立危险因素之一。

## 1 临床资料与方法

### 1.1 一般资料

2002 年 1 月 ~ 2005 年 7 月在我院接受乳腺癌保乳手术的患者中,剔除使用激素替代治疗及术后失去随访的病例,共 180 例女性患者纳入本研究。180 例均有术前乳腺 X 线影像资料,均为第 1 次诊断乳腺癌。年龄 25 ~ 82 岁,中位年龄 55 岁。绝经前 72 例,绝经后 108 例。肿瘤最大直径 1 ~ 6 cm,平均 1.9 cm。临床有腋窝淋巴转移 40 例,无腋窝淋巴转移 140 例。临床分期:Ⅰ期 10 例,Ⅱa 期 58 例,Ⅱb 期 95 例,Ⅲa 期 17 例。术前均无远处转移情况。

### 1.2 方法

采用美国泛太平洋公司 Lorad M-4 型高频乳腺 X 线钼靶机,拍摄双乳内外侧斜位和头足位片。所得图像由 2 组、每组 2 位有乳腺 X 线诊断经验的医师分别阅片,每组至少有 1 位从事乳腺影像诊断工作 > 10 年。按照 BI-RADS 标准<sup>[4]</sup>,求出乳腺纤维腺体区域占全乳区域的百分比作为乳腺的百分密度,将乳腺百分密度分为 4 级,包括 < 25% (脂肪型),25% ~ 50% (少量腺体型),51% ~ 75% (中量腺体型)以及 > 75% (致密型)。

### 1.3 复查和随访

所有患者在乳腺癌保乳术后每 3 ~ 6 个月到门诊复查 1 次,全部病例随访 5 ~ 8 年(平均 6.1 年)。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理。计量资料采用 *t* 检验,单因素分析采用  $\chi^2$  检验筛选乳腺癌复发和转移的相关因素,采用 logistic 回归(多因素分析)分析乳腺密度与乳腺癌复发和转移风险之间关系。 $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 病理及术后治疗情况

浸润性导管癌 141 例,原位癌 23 例,乳腺黏液腺癌 7 例,髓样癌 3 例,浸润性小叶癌 4 例,硬癌 2 例。雌激素受体(+)133 例,(-)47 例。孕激素受体(+)101 例,(-)79 例。C-erb-2(+)130 例,(-)50 例。Ⅰ~Ⅱ期和(或)腋窝淋巴结 $\leq 3$  枚的患者(低危组)以 CMF 方案为主,Ⅲ期和(或)腋窝淋巴结 > 3 枚的患者(高危组)以 CEF 方案为主。153 例行术后辅助放疗。内分泌治疗标准为 ER 阳性和(或)PR 阳性,绝经前以三苯氧胺为主,绝经后以芳香化酶抑制剂为主,均 3 年以上。

### 2.2 单因素分析

肿瘤大小、腋窝淋巴结转移、术后放疗和乳腺密度是术后复发的相关因素,年龄、月经情况、雌激素受体、孕激素受体、C-erb-2、术后化疗、内分泌治疗与复发相关性无统计学意义;肿瘤大小、腋窝淋巴结转移、术后放疗和术后化疗是术后远处转移的相关因素,乳腺密度、年龄、月经情况、雌激素受体、孕激素受体、C-erb-2、内分泌治疗与远处转移相关性无统计学意义,见表 1。4 个密度组的复发率依次为 6.2% (3/48)、12.0% (6/50)、11.6% (5/43)、28.2% (11/39),乳腺密度越高,局部复发风险越大。各密度组间远处转移率依次为 16.7% (8/48)、14.0% (7/50)、7.0% (3/43)、7.7% (3/39),远处转移风险不随乳腺密度增高而加大。术后化疗和腋窝淋巴结转移是术后转移的影响因素(Wald  $\chi^2 = 4.334, P = 0.037$ ; Wald  $\chi^2 = 4.417, P = 0.036$ )。

### 2.3 多因素分析

把单因素分析中与复发有相关性的肿瘤大小、腋窝淋巴结转移、术后放疗和乳腺密度带入 logistic 回归进行多因素分析,结果显示术后放疗和乳腺密度是其影响因素( $P < 0.05$ ),且乳腺密度每增加一个级别,复发风险是原来的 2.078 倍,不做放疗的复发风险是做放疗复发风险的 5.547 倍(表 2)。把单因素分析中与转移有相关性的肿瘤大小、腋窝淋巴结转移、术后放疗和化疗带入 logistic 回归进行多因素分析,结果显示术后化疗和腋窝淋巴结转移是其影响因素( $P < 0.05$ ),而乳腺密度不是其影响因素,见表 3。

## 3 讨论

除年龄和遗传因素是乳腺癌形成的重要危险因素外,乳腺 X 线密度是仅次于前两者的危险因素<sup>[5]</sup>。Park 等<sup>[6]</sup>对保乳手术再行放射治疗的 136 例侵袭性乳腺癌进行了研究,他们检验了乳腺密度和肥胖在局部复发上的风险,结果显示乳腺高密度( $\geq 75\%$ )患者局部复发率比乳腺低密度患者高 4 倍,当然在没有进行术后放疗的患者总体局部复发率是明显增高的。Habel 等<sup>[7]</sup>评估了 504 例导管原位癌在治疗后再发乳腺癌的风险,乳腺高密度( $> 75\%$ )患者同侧复发风险是低密度者( $< 25\%$ )的 3 倍。Arriagada 等<sup>[8]</sup>报道 717 例保乳术中,局部复发风险最大的因素是年龄 < 40 岁和肿瘤位于内侧象限,肿瘤大小、肿瘤等级、淋巴结转移情况都不是局部复发的预测指标,虽然乳腺密度没有在该文献中测量,但是乳腺密度却与年龄有明显相关性,越年轻者乳腺密度越高。

表 1 乳腺癌术后复发转移的相关性分析

影响因素		复发 ( <i>n</i> = 25)	未复发 ( <i>n</i> = 155)	<i>t</i> ( $\chi^2$ ) 值	<i>P</i> 值	转移 ( <i>n</i> = 21)	未转移 ( <i>n</i> = 159)	<i>t</i> ( $\chi^2$ ) 值	<i>P</i> 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		53.9 ± 14.6	56.7 ± 11.9	-1.056	0.292	56.18 ± 11.42	57.6 ± 18.1	0.345	0.730
月经	绝经前	11	61	0.194	0.666	61	11	1.518	0.218
	绝经后	14	94			98	10		
肿瘤大小(mm)	<20	16	133	7.232	0.027	137	12	11.018	0.004
	21 ~ 50	8	20			20	8		
	>51	1	2			2	1		
腋窝淋巴结	有	11	38	4.125	0.042	38	10	5.337	0.021
	无	14	117			121	11		
雌激素受体	+	20	113	0.562	0.453	116	17	0.615	0.433
	-	5	42			43	4		
孕激素受体	+	15	90	0.033	0.855	94	11	0.347	0.556
	-	10	65			65	10		
C-erb-2	+	18	113	0.009	0.925	113	18	2.008	0.156
	-	7	42			46	3		
术后化疗	是	21	131	0.000	0.947	138	11	15.408	0.000
	否	4	24			21	10		
术后放疗	是	13	136	16.865	0.000	138	14	4.290	0.038
	否	12	19			21	7		
内分泌治疗	是	13	82	0.007	0.933	84	11	0.002	0.969
	否	12	73			75	10		
乳腺密度	<25%	3	45	9.358	0.025	40	8	2.944	0.400
	25% ~ 50%	6	44			43	7		
	51% ~ 75%	5	38			40	3		
	>75%	11	28			36	3		

表 2 乳腺癌术后局部复发的多因素分析

影响因素	回归系数 $\beta$	Wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR 值	OR 值的 95% 置信区间	
乳腺密度	0.731	9.346	0.002	2.078	1.300	3.321
术后放疗	1.713	9.429	0.002	5.547	1.858	16.558
肿瘤大小	0.496	0.996	0.318	0.609	0.230	1.613
腋窝淋巴结转移	0.840	2.808	0.094	0.432	0.162	1.153

表 3 乳腺癌术后远处转移的多因素分析

影响因素	回归系数 $\beta$	Wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR 值	OR 值的 95% 置信区间	
术后化疗	1.431	4.334	0.037	4.185	1.087	16.105
腋窝淋巴结转移	1.074	4.417	0.036	2.9276	1.0756	7.9666
肿瘤大小	0.719	2.117	0.146	0.487	0.185	1.284
术后放疗	0.342	0.223	0.637	1.407	0.341	5.809

Guo 等<sup>[9]</sup>报道致密乳腺组织含有较多胶原和高浓度胰岛素样生长因子(IGF-1)和金属蛋白酶组织抑制因子 3(TIMP-3)。IGF-1 和 TIMP-3 被认为是乳腺旁分泌的调节者,IGF-1 能刺激乳腺上皮细胞和纤维间质成分生长,促进乳腺组织正常发育,因此,外周循环中 IGF-1 水平可预示绝经前女性患乳腺癌风险。绝经后的密度变化则与外周循环中的催乳素水平有关,这些因子和乳腺基质中蛋白质的数量及成分被证实可影响乳腺密度,但到目前为止,乳腺密度与乳腺癌、乳腺癌局部复发的生物学基础还不十分清楚。

本研究对 180 例乳腺癌保乳术的术前乳腺 X 影像和预后进行了分析,研究表明乳腺密度越高,局部复发率越大,乳腺密度越低,局部复发几率也相应降低,各密度组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。但各密度组间的远处转移几率无明显差异(Wald  $\chi^2 = 2.944, P = 0.400$ )。这个结果与目前多数国外研究相符。Tulin 等<sup>[10]</sup>的研究表明乳腺密度很大程度上影响乳癌的局部复发,但对远处转移和死亡没有影响,也就是说局部复发与远处转移的危险因素是不同的,乳腺密度不是乳腺癌患者远处转移的

(下转第 1065 页)

(上接第 1062 页)

危险因素,这与放射治疗与保乳术后复发与转移的关系有相同之处。乳腺放射治疗只减少局部复发率,但不减少远处转移的风险和降低死亡率,那么乳腺密度低的患者( $<25\%$ )进行放射治疗是否能减少局部复发率还需要对比研究。当然,本次研究各组病例数量有限,统计方法有一定缺陷,且保乳手术切除范围没有统一标准,各年龄段乳腺密度与局部复发的关系尚不能十分确定,有待更细致、深入的研究。

## 参考文献

- 1 Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res*, 2008,10:201.
- 2 Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*,2007,356(3): 227-236.
- 3 雷玉涛,赵红梅,侯宽永. 乳腺癌保乳手术方式的选择. *中国微创外科杂志*,2004,4(4):296-297.
- 4 Angela M, Fernando C, Miguel E, et al. Evaluation of

- breast imaging reporting and data system category 3 mammograms and the use of stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in a nonacademic community practice. *Cancer*,2004,100:710-714.
- 5 Kerlikowske K. The mammogram of cried Wolfe. *N Engl J Med*, 2007,356(3):297-300.
  - 6 Park CC, Rembert J, Chew K, et al. High mammographic breast density is independent predictor of local but not distant recurrence after lumpectomy and radiotherapy for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2009,73:75-79.
  - 7 Habel LA, Dignam JJ, Land SR, et al. Mammographic density and breast cancer after ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst*, 2004,96:1467-1472.
  - 8 Arriagada R, Le MG, Contesso G, et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol*,2002,13:1404-1413.
  - 9 Guo YP, Martin LJ, Hanna W, et al. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2001,10:243-248.
  - 10 Cil T, Fishell E, Hanna W, et al. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. *Cancer*,2009,115:5780-5787.

(收稿日期:2010-08-04)

(修回日期:2010-10-11)

(责任编辑:李贺琼)