

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.014

论著 · 临床

基于钙黏蛋白表达谱及肿瘤病理特征构建乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的风险预测模型

朱相露,李姗,张晨光,木克代斯·拜克提亚尔,王义海



基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2023D01C129)

作者单位: 830011 乌鲁木齐 新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺放射治疗科(朱相露、木克代斯·拜克提亚尔、王义海), 淋巴瘤科(李姗) 乳腺外科(张晨光)

通信作者: 王义海, E-mail: xjwldth@163.com

【摘要】 目的 基于钙黏蛋白表达谱及肿瘤病理特征构建乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的风险预测模型并评估该模型的效能。方法 选取 2020 年 2 月—2023 年 2 月新疆医科大学附属肿瘤医院进行保乳手术治疗的乳腺癌患者 298 例为研究对象 根据保乳手术及联合放疗后 2 年内是否复发将乳腺癌患者分为复发组 19 例和未复发组 279 例。采用免疫组化检测 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、P-钙黏蛋白、VE-钙黏蛋白表达; 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发相关的影响因素 并构建列线图预测模型; 采用受试者工作特征(ROC) 曲线分析模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的价值。结果 复发组肿瘤最大长径、低分化占比、TNM 分期 II 期占比、HER-2 阳性占比、Ki-67 指数高于未复发组($t/\chi^2/P=2.385/0.018、6.569/0.037、4.566/0.033、4.689/0.030、3.837/0.049$) 雌激素受体(ER) 阳性占比、孕激素受体(PR) 阳性占比低于未复发组($\chi^2/P=4.502/0.034、2.453/0.015$); 与未复发组比较, 复发组手术时间长、全身放疗相关不良反应占比高、行瘤床补充放疗占比低($t/\chi^2/P=2.092/0.037、4.264/0.039、4.264/0.039$); 复发组 E-钙黏蛋白低表达、N-钙黏蛋白高表达、VE-钙黏蛋白高表达占比高于未复发组($\chi^2/P=7.968/0.005、6.866/0.009、6.170/0.013$); 多因素 Logistic 回归分析显示 肿瘤最大长径长、低分化、Ki-67 指数高、N-钙黏蛋白高表达、VE-钙黏蛋白高表达是乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=16.846(2.653\sim 106.984)、4.276(1.459\sim 12.536)、1.342(1.082\sim 1.664)、4.034(1.038\sim 15.675)、4.217(1.070\sim 16.624)$] 瘤床补充放疗、E-钙黏蛋白高表达是独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.154(0.036\sim 0.666)、0.130(0.027\sim 0.624)$]; ROC 曲线提示该模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的曲线下面积(AUC) 为 0.905 $95\%CI=0.850\sim 0.961$ 敏感度为 0.886、特异度为 0.900。结论 乳腺癌患者肿瘤最大长径、分化程度、Ki-67 指数、瘤床补充放疗及 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、VE-钙黏蛋白表达均与保乳手术及放疗后复发相关 基于上述肿瘤病理特征及钙黏蛋白表达谱特征构建的模型可有效预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的风险。

【关键词】 乳腺癌; 保乳手术; 放疗; 钙黏蛋白; 复发; 预测模型

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A

Construction of a prediction model for the recurrence risk of breast cancer patients undergoing radiotherapy after breast-conserving surgery based on cadherin expression profiles and tumor pathological features

Zhu Xianglu^{*}, Li Shan, Zhang Chenguang, Mu Kedais Baiktiyar, Wang Yihai.^{*} Department of Breast Radiotherapy, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830011, China

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2023D01C129)

Corresponding author: Wang Yihai, E-mail: xjwldth@163.com

【Abstract】 Objective To construct a risk prediction model for recurrence in breast cancer patients after breast-conserving surgery and radiotherapy based on the cadherin expression profile and tumor pathological features, and to evaluate the efficacy of this model. **Methods** A total of 298 breast cancer patients who underwent breast-conserving surgery at the Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University from February 2020 to February 2023 were selected as the research subjects. Based on whether recurrence occurred within 2 years after breast-conserving surgery combined with radiotherapy, the patients were divided into a recurrence group (19 cases) and a non-recurrence group (279 cases). Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the expressions of E-cadherin, N-cadherin, P-cadherin, and VE-cadherin. Multivariate logistic regression

analysis was performed to identify influencing factors related to recurrence in breast cancer patients after breast-conserving surgery and radiotherapy, and a nomogram prediction model was constructed. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the value of the model in predicting recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients. **Results** Compared with the non-recurrence group, the recurrence group had a larger maximum tumor diameter, higher proportions of poorly differentiated tumors, TNM stage II tumors, and HER-2 positivity, as well as a higher Ki-67 index, while the proportions of ER positivity and PR positivity were lower ($t\chi^2/P = 2.385/0.018, 6.569/0.037, 4.566/0.033, 4.689/0.030, 3.837/0.049, 4.502/0.034, 2.453/0.015$). Additionally, the recurrence group had a longer operation time, a higher proportion of systemic radiotherapy-related adverse reactions, and a lower proportion of patients who received boost irradiation to the tumor bed compared with the non-recurrence group ($t\chi^2/P = 2.092/0.037, 4.264/0.039, 4.264/0.039$). The proportions of low E-cadherin expression, high N-cadherin expression, and high VE-cadherin expression in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($\chi^2/P = 7.968/0.005, 6.866/0.009, 6.170/0.013$). Multivariate logistic regression analysis showed that larger maximum tumor diameter, poorly differentiated tumor, higher Ki-67 index, high N-cadherin expression, and high VE-cadherin expression were independent risk factors for recurrence in breast cancer patients after breast-conserving surgery and radiotherapy [$OR(95\%CI) = 16.846(2.653-106.984), 4.276(1.459-12.536), 1.342(1.082-1.664), 4.034(1.038-15.675), 4.217(1.070-16.624)$], while receiving boost irradiation to the tumor bed and high E-cadherin expression were independent protective factors [$OR(95\%CI) = 0.154(0.036-0.666), 0.130(0.027-0.624)$]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the model for predicting recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients was 0.905 ($95\%CI = 0.850-0.961$), with a sensitivity of 0.886 and a specificity of 0.900. **Conclusion** Maximum tumor diameter, tumor differentiation degree (poor differentiation), Ki-67 index, receipt of boost irradiation to the tumor bed, and expressions of E-cadherin, N-cadherin, and VE-cadherin in breast cancer patients are all associated with recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. The model constructed based on the aforementioned tumor pathological features and cadherin expression profile can effectively predict the recurrence risk of breast cancer patients after breast-conserving surgery and radiotherapy.

【Key words】 Breast cancer; Breast-conserving surgery; Radiotherapy; Cadherin; Recurrence; Prediction model

保乳手术已逐渐成为早期乳腺癌患者的重要治疗选择,在完整切除肿瘤的同时尽可能保留了患者乳房外形和功能,极大地提高了患者的生活质量^[1-3]。放疗是保乳手术后的重要辅助治疗手段,患者5年总生存率、局部控制率均可达到90%以上,但仍有部分患者在保乳术后放疗后出现复发^[4-5]。既往研究指出患者年龄、肿瘤大小、淋巴结转移情况等均与乳腺癌的复发密切相关^[6-7]。钙黏蛋白作为重要的细胞黏附分子,其表达异常与多种恶性肿瘤侵袭和转移相关^[8]。肿瘤组织中E-钙黏蛋白的低表达、N-钙黏蛋白的高表达均被发现与胃癌、肺癌患者手术不良预后相关,但在乳腺癌中的研究尚缺乏^[9-10]。此外,目前乳腺癌保乳术后放疗患者复发风险的评估主要依赖于传统的临床病理指标或影像学指标,缺乏精准、有效的预测模型^[11]。基于此,本研究旨在探讨接受保乳手术及联合放疗的早期乳腺癌患者复发风险因素并构建复发风险预测模型,以期临床医生在制定治疗方案时提供更精准的参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年2月—2023年2月新疆医科大学附属肿瘤医院进行保乳手术治疗的乳腺癌患

者298例为研究对象,根据保乳手术及联合放疗后2年内是否复发(通过乳腺超声、乳腺X线钼靶、磁共振成像等影像学检查发现原手术部位或同侧乳腺出现新的肿瘤病灶,或经病理活检证实为乳腺癌复发)将乳腺癌患者分为复发组19例和未复发组279例。与未复发组比较,复发组年龄小、体质量指数大($P < 0.05$);2组其他临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。本研究已获得医院伦理委员会批准(XJZ-LL-2020-005),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经病理组织学或细胞学确诊为乳腺癌; ②具有保乳手术治疗指征且自愿行保乳手术治疗; ③术后均接受放疗; ④患者年龄在18岁及以上且自愿参与本研究。(2) 排除标准: ①存在远处转移的乳腺癌患者; ②存在乳腺癌保乳手术治疗禁忌证; ③合并其他原发性恶性肿瘤; ④有严重的心、肝、肾等重要脏器功能障碍; ⑤精神疾病患者; ⑥术前临床资料不完整,无法进行有效分析; ⑦术后随访缺失或未按要求进行放疗; ⑧无法判断是否发生复发者。

1.3 治疗方案 结合影像学检查结果及患者实际情况选择象限切除保乳手术或肿瘤扩大切除保乳手术。象限切除保乳手术是将包含肿瘤的乳腺象限组织切

表 1 未复发组与复发组乳腺癌患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between non-recurrence group and recurrence group in breast cancer patients

项 目	未复发组 (n=279)	复发组 (n=19)	t/χ ² 值	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	52.22±3.92	50.05±4.41	2.313	0.021
体质量指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	25.75±1.43	26.51±2.38	2.134	0.034
基础疾病[例(%)]				
高血压	45(16.13)	4(21.05)	-	0.529*
糖尿病	30(10.75)	3(15.79)	-	0.453*
冠心病	20(7.17)	2(10.53)	-	0.640*
乳腺癌病程($\bar{x}\pm s$, d)	73.71±20.25	82.63±22.47	1.844	0.066
绝经[例(%)]	218(78.14)	15(78.95)	-	1.000*
婚姻状况[例(%)]				
已婚	237(84.95)	16(84.21)		
未婚/离异/丧偶	42(15.05)	3(15.79)		
妊娠史[例(%)]	251(89.96)	17(89.47)	-	1.000*
流产史[例(%)]	131(46.95)	9(47.37)	0.001	0.972
乳腺癌家族史[例(%)]	22(7.89)	2(10.53)	-	1.000*

注: * Fisher 确切概率法。

除; 肿瘤扩大切除保乳手术在切除肿瘤的同时, 适当扩大切除范围, 保证切缘无癌细胞残留。根据前哨淋巴结活检结果决定是否进行腋窝淋巴结清扫术。术后 4 周待伤口愈合良好后开始放疗, 选择三维适形放疗(3D-CRT) 技术对乳房进行照射, 采用常规分割放疗, 全乳放疗剂量 50 Gy, 分 25 次进行, 每次 2 Gy, 每周照射 5 次, 持续 5 周时间。部分患者在全乳放疗结束后额外对瘤床进行局部推量照射, 补量为 10~16 Gy, 分 5~8 次进行, 每次 2~2.5 Gy。放疗结束后每 3 个月进行 1 次随访, 末次随访时间为 2025 年 2 月 28 日, 每次随访时详细询问患者临床症状并进行体格检查、实验室检查、影像学检查。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 肿瘤病理特征: 通过影像学检查结果及手术过程中测量肿瘤最大长径、明确肿瘤所在象限(外上象限、外下象限、内上象限、内下象限)。依据术后病理切片的组织学检查结果判断病理类型(浸润性导管癌、浸润性小叶癌)。按照世界卫生组织(WHO) 标准判断肿瘤分化程度(高分化、中分化、低分化)。临床分期采用国际抗癌联盟(UICC) 的 TNM 分期系统判断(I 期、II 期)。采用免疫组织化学检测肿瘤组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2) 阳性情况, 将手术切除的肿瘤组织标本进行常规石蜡包埋, 制作厚度为 4 μm 的连续切片, 按照免疫组化试剂盒说明书进行染色, 染色结果由 2 位经验丰富的病理科医生在双盲条件下进行判读: (1) ER、PR 阳性表达定义为 ≥ 1% 的肿瘤细胞核着色; (2) HER-2 检测结果根据染色细

胞占比分为阴性、1+、2+、3+, 其中 3+ 为阳性, 2+ 时需进一步进行荧光原位杂交检测以明确是否为阳性。Ki-67 指数是反映肿瘤细胞增殖活性的重要指标, 通过免疫组化染色后, 在显微镜下观察计数阳性细胞占全部肿瘤细胞的比例, 以百分比表示。

1.4.2 手术及放疗特征: 保乳手术方式分为象限切除术和肿瘤扩大切除术, 同时记录是否进行腋窝淋巴结清扫术。手术时间定义为手术开始至手术结束缝合的时间。记录患者在常规分割放疗后是否进行瘤床补充放疗。记录患者是否出现全身或局部放疗相关不良反应, 全身放疗相关不良反应包括疲劳、胃肠道反应、血液系统疾病等, 局部放疗相关不良反应包括放射性皮炎、乳房水肿或纤维化、胸壁疼痛等。

1.4.3 肿瘤组织中钙黏蛋白表达检测: 采用免疫组化检测肿瘤组织中 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、P-钙黏蛋白、VE-钙黏蛋白表达。染色结果由 2 位经验丰富的病理科医生在双盲条件下进行判读: (1) 阳性细胞占全部肿瘤细胞比例评分: 无阳性瘤细胞或阳性瘤细胞数 < 10% 为 0 分, 阳性细胞占 10%~40% 为 1 分, 阳性细胞占 41%~70% 为 2 分, 阳性细胞 > 70% 为 3 分; (2) 染色强度评分: 不着色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 黄色为 2 分, 棕黄色为 3 分。2 项得分相乘得到最终的表达评分, 其中 0~3 分为低表达, ≥ 4 分为高表达。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%) 表示, 组间比较采用 χ² 检验或 Fisher 确切概率法; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发相关的影响因素, 并构建列线图预测模型; 采用受试者工作特征(ROC) 曲线分析模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者肿瘤病理特征比较 复发组肿瘤最大长径、低分化占比、TNM 分期 II 期占比、HER-2 阳性占比、Ki-67 指数高于未复发组(P < 0.05), ER 阳性、PR 阳性占比低于未复发组(P < 0.05), 见表 2。

2.2 2 组患者手术及放疗特征比较 与未复发组比较, 复发组手术时间长、全身放疗相关不良反应占比高、行瘤床补充放疗占比低(P < 0.05), 见表 3。

2.3 2 组钙黏蛋白表达谱特征比较 复发组 E-钙黏蛋白低表达、N-钙黏蛋白高表达、VE-钙黏蛋白高表达占比高于未复发组(P < 0.05), P-钙黏蛋白表达比较差异无统计学意义(P > 0.05), 见表 4。

表 2 未复发组与复发组乳腺癌患者肿瘤病理特征比较

Tab.2 Comparison of tumor pathological features between non-recurrence group and recurrence group in breast cancer patients

项 目	未复发组 (n=279)	复发组 (n=19)	t/χ ² 值	P 值
肿瘤最大长径($\bar{x}\pm s$, cm)	2.84±0.39	3.06±0.42	2.385	0.018
肿瘤所在象限[例(%)]			-	0.739*
外上象限	169(60.57)	10(52.63)		
外下象限	41(14.70)	3(15.79)		
内上象限	40(14.34)	4(21.05)		
内下象限	29(10.39)	2(10.53)		
病理类型[例(%)]			-	1.000*
浸润性导管癌	220(78.85)	15(78.95)		
浸润性小叶癌	59(21.15)	4(21.05)		
肿瘤分化程度[例(%)]			6.569	0.037
高分化	85(30.47)	3(15.79)		
中分化	147(52.69)	8(42.11)		
低分化	47(16.85)	8(42.11)		
TNM 分期[例(%)]			4.566	0.033
I 期	185(66.31)	8(42.11)		
II 期	94(33.69)	11(57.89)		
ER 阳性[例(%)]	216(77.42)	10(52.63)	4.689	0.030
PR 阳性[例(%)]	180(64.52)	8(42.11)	3.837	0.049
HER-2 阳性[例(%)]	53(19.00)	8(42.11)	4.502	0.034
Ki-67 指数($\bar{x}\pm s$, %)	26.13±3.04	28.02±5.44	2.453	0.015

注: * Fisher 确切概率法。

表 3 未复发组与复发组乳腺癌患者手术及放疗特征比较

Tab.3 Comparison of surgical and radiotherapy features between non-recurrence group and recurrence group in breast cancer patients

项 目	未复发组 (n=279)	复发组 (n=19)	t/χ ² 值	P 值
保乳手术方式[例(%)]			0.023	0.880
象限切除术	181(64.87)	12(63.16)		
肿瘤扩大切除术	98(35.13)	7(36.84)		
腋窝淋巴结清扫 [例(%)]	225(80.65)	15(78.95)	-	1.000*
手术时间($\bar{x}\pm s$, min)	115.84±10.56	121.05±9.64	2.092	0.037
瘤床补充放疗[例(%)]	183(65.59)	8(42.11)	4.264	0.039
不良反应[例(%)]				
全身放疗相关	96(34.41)	11(57.89)	4.264	0.039
局部放疗相关	195(69.89)	14(73.68)	0.122	0.727

注: * Fisher 确切概率法。

2.4 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发相关的影响因素 以乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发情况作为因变量(未复发=0,复发=1), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:肿瘤最大长径长、低分化、Ki-67 指数高、N-钙黏蛋白高表达、VE-钙黏蛋白高

表 4 未复发组与复发组乳腺癌患者钙黏蛋白表达谱特征比较 [例(%)]

Tab.4 Comparison of cadherin expression profile features between non-recurrence group and recurrence group in breast cancer patients

项 目	未复发组 (n=279)	复发组 (n=19)	χ ² 值	P 值
E-钙黏蛋白			7.968	0.005
低表达	127(45.52)	15(78.95)		
高表达	152(54.48)	4(21.05)		
N-钙黏蛋白			6.866	0.009
低表达	173(62.01)	6(31.58)		
高表达	106(37.99)	13(68.42)		
P-钙黏蛋白			0.000	0.987
低表达	161(57.71)	11(57.89)		
高表达	118(42.29)	8(42.11)		
VE-钙黏蛋白			6.170	0.013
低表达	169(60.57)	6(31.58)		
高表达	110(39.43)	13(68.42)		

表达是乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的独立危险因素 瘤床补充放疗、E-钙黏蛋白高表达是独立保护因素($P < 0.05$),见表 5。

2.5 乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的风险预测模型构建及效能评估 基于上述 7 种影响因素构建乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发风险预测模型 Logit (P) = -25.816+2.824×肿瘤长径+1.453×低分化+0.294×Ki-67 指数-1.869×瘤床补充放疗-2.042×E-钙黏蛋白高表达+1.395×N-钙黏蛋白高表达+1.439×VE-钙黏蛋白高表达,具体列线图见图 1。ROC 曲线提示,该模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的曲线下面积 (AUC) 为 0.905,95% CI = 0.850 ~ 0.961,敏感度为 0.886、特异度为 0.900,见图 2。

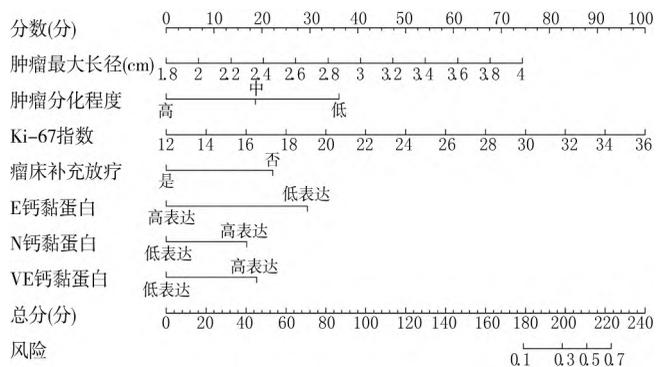


图 1 预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的列线图模型 Fig.1 Nomogram model for predicting recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients

表 5 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发相关的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of factors related to recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-25.816	9.256	7.780	0.005	-	-
年龄大	-0.105	0.090	1.346	0.246	0.901	0.755~1.075
体质量指数高	0.196	0.187	1.098	0.295	1.217	0.843~1.757
肿瘤最大长径长	2.824	0.943	8.966	0.003	16.846	2.653~106.984
低分化	1.453	0.549	7.011	0.008	4.276	1.459~12.536
TMN 分期 II 期	0.948	0.734	1.665	0.197	2.580	0.612~10.881
ER 阳性	-0.092	0.733	0.016	0.900	0.912	0.217~3.838
PR 阳性	-1.348	0.689	3.824	0.051	0.260	0.067~1.003
HER-2 阳性	0.929	0.755	1.514	0.218	2.532	0.577~11.121
Ki-67 指数高	0.294	0.110	7.147	0.008	1.342	1.082~1.664
手术时间长	0.041	0.034	1.451	0.228	1.042	0.974~1.114
进行瘤床补充放疗	-1.869	0.746	6.274	0.012	0.154	0.036~0.666
发生全身放疗相关不良反应	1.265	0.693	3.336	0.068	3.544	0.912~13.773
E-钙黏蛋白高表达	-2.042	0.801	6.494	0.011	0.130	0.027~0.624
N-钙黏蛋白高表达	1.395	0.693	4.055	0.044	4.034	1.038~15.675
VE-钙黏蛋白高表达	1.439	0.700	4.229	0.040	4.217	1.070~16.624

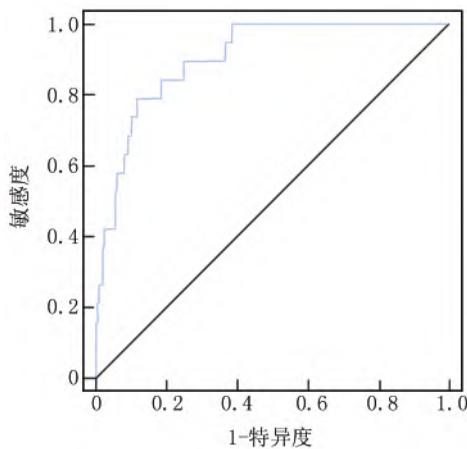


图 2 模型预测乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve of the model for predicting recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy in breast cancer patients

3 讨论

本研究观察到肿瘤长径越大、分化程度越低、临床分期越晚,早期乳腺癌患者手术及放疗后复发风险越高。肿瘤长径大提示其更容易突破周围组织屏障并发生转移。低分化肿瘤细胞的恶性程度更高,侵袭和转移能力也更强^[12]。ER、PR 阴性和 HER-2 阳性均提示乳腺癌肿瘤细胞具有较强的增殖和侵袭能力^[13-15]。Ki-67 指数高则反映了肿瘤细胞的增殖活性强^[16]。因此,存在上述病理特征的早期乳腺癌患者保乳手术及放疗后的复发风险较高,与既往研究结论也具有一

致性。

针对早期乳腺癌患者手术及放疗特征的单因素分析表明,手术时间长、未进行瘤床放疗及全身放疗相关不良反应发生率高的患者复发风险增加。手术时间长可能与手术创伤较大,患者术后恢复较差相关,间接增加了肿瘤细胞的复发风险^[17]。未进行瘤床放疗可能导致手术治疗及常规放疗后残余肿瘤组织控制不良,但同时也可能对患者正常乳腺组织造成更大的损伤,导致免疫力下降并增加复发风险^[18]。类似的是,放疗相关不良反应发生率高表明患者对术后放疗的耐受性差,放疗效果可能受到影响,无法有效清除肿瘤细胞增加了术后乳腺癌复发风险^[19]。

对比不同术后放疗复发情况的乳腺癌患者钙黏蛋白表达谱特征发现,E-钙黏蛋白低表达、N-钙黏蛋白高表达和 VE-钙黏蛋白高表达与复发风险相关。E-钙黏蛋白是一种重要的细胞黏附分子,主要表达于上皮细胞,具有维持细胞间的紧密连接、抑制肿瘤细胞的侵袭和转移的功能^[20]。E-钙黏蛋白低表达时细胞间的黏附力下降,肿瘤细胞容易从原发灶脱落并进入血液循环或淋巴系统,从而发生转移,增加患者复发风险^[21]。N-钙黏蛋白通常表达于神经、肌肉等组织,在肿瘤细胞中异常高表达时,会促使上皮-间质转化(EMT)过程的发生^[22]。EMT 过程使上皮细胞失去极性和细胞间连接,获得间质细胞的特性^[23]。既往研究也指出,EMT 可辅助肿瘤细胞突破基底膜并侵入周围组织和血管,进而导致肿瘤的复发和转移^[24]。VE-钙黏蛋白主要表达于血管内皮细胞,参与血管生成和维持血管

内皮细胞的完整性。在肿瘤组织中 VE-钙黏蛋白高表达可能促进肿瘤血管生成,为肿瘤细胞提供更多的营养和氧气,有利于肿瘤细胞的生长和转移并增加患者复发风险^[25]。

本研究进一步通过多因素 Logistic 回归分析发现,肿瘤长径长、低分化、Ki-67 指数高、N-钙黏蛋白高表达和 VE-钙黏蛋白高表达均是乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的独立危险因素,瘤床补充放疗、E-钙黏蛋白高表达是乳腺癌患者保乳手术及放疗后复发的独立保护因素。并依据上述 7 种影响因素构建了早期乳腺癌患者保乳手术联合放疗后复发风险的预测模型,ROC 曲线分析表明该模型的预测效能较高。与既往乳腺癌患者复发模型相比,传统的预测模型可能仅考虑肿瘤病理特征中的肿瘤大小和淋巴结转移情况,而本模型在此基础上纳入了患者的钙黏蛋白表达谱等因素,这些因素从不同角度提供了关于患者身体状况和肿瘤特性的信息,使得模型对复发风险的评估更加全面和准确。

本研究也存在一些不足之处。首先,本研究纳入的样本量相对有限,可能限制了模型的普适性和稳定性。较小的样本量可能无法涵盖所有可能的患者特征和疾病情况,导致模型在某些特殊情况下的预测准确性下降。未来的研究需要进一步扩大样本量,纳入更多不同地区、不同种族、不同临床特征的患者,以提高模型的可靠性和通用性。其次,本研究中纳入的指标虽然较为全面,但仍可能存在一些遗漏。乳腺癌的复发是一个复杂的生物学过程,肿瘤微环境中的免疫细胞、细胞因子等因素均可能对乳腺癌的复发产生影响,但本研究中并未涉及。因此,未来的研究可以进一步探索新的指标和技术,纳入更多潜在的影响因素以完善预测模型。

4 结 论

综上所述,乳腺癌患者肿瘤长径、分化程度、Ki-67 指数、瘤床补充放疗、E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、VE-钙黏蛋白等均是保乳手术联合放疗后复发风险的重要影响因素,基于上述肿瘤病理特征及钙黏蛋白表达谱特征构建的列线图模型可有效预测此类患者治疗后的复发风险。该模型整合分子生物学指标与临床病理特征,可为临床精准评估患者复发风险、制定个体化治疗策略提供可靠参考,助力改善乳腺癌保乳术后放疗患者的预后管理。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

朱相露: 设计研究方案及论文撰写; 李姗、张晨光: 资料搜

集整理、实施研究过程; 木克代斯·拜克提亚尔: 进行统计学分析; 王义海: 参与方案设计、论文终稿审核

参考文献

- [1] 华彬. 中国乳腺癌保乳手术现状及实施保乳手术的几点思考 [J]. 中国医刊, 2024, 59(5): 472-475. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2024.05.002.
- [2] Wang Y, Shen J, Gu P, et al. Recent advances progress in radiotherapy for breast cancer after breast-conserving surgery: A review [J]. Front Oncol, 2023, 13: 1195266. DOI: 10.3389/fonc.2023.1195266.
- [3] 殷竹鸣, 张青月, 王燕, 等. 中国乳腺肿瘤整形外科发展现状研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(18): 950-956. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20240724.
- [4] 李彬, 王晓红, 周洋, 等. 大分割放疗同步瘤床加量治疗早期乳腺癌保乳手术后患者的疗效及安全性 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(13): 2428-2432. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.13.021.
- [5] 李向阳, 杨琛. 乳腺癌患者保乳术后瘢痕与复发的影像学鉴别诊断研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2024, 30(7): 563-569. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.07.B006.
- [6] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组, 郝晓鹏, 陈玉辉, 等. 中国乳腺癌术后局部和区域淋巴结复发外科诊治指南(2024 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(2): 134-138. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.02.03.
- [7] Qu FL, Mao R, Liu ZB, et al. Spatiotemporal patterns of loco-regional recurrence after breast-conserving surgery [J]. Front Oncol, 2021, 11: 690658. DOI: 10.3389/fonc.2021.690658.
- [8] 张星海, 方天逸, 边秀兰, 等. CDH5 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 国际免疫学杂志, 2023, 46(1): 66-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2023.01.011.
- [9] 曾娟. E-钙黏蛋白介导 EGFR 突变型非小细胞肺癌免疫逃逸效应及机制研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2023.
- [10] Zhao H, Hu H, Chen B, et al. Overview on the role of E-cadherin in gastric cancer: Dysregulation and clinical implications [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 689139. DOI: 10.3389/fmolb.2021.689139.
- [11] Choi BH, Kang S, Cho N, et al. A nomogram using imaging features to predict ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ [J]. Korean J Radiol, 2024, 25(10): 876-886. DOI: 10.3348/kjr.2024.0268.
- [12] 孙梦喆, 孙盛洋, 于峰, 等. 乳腺癌保乳手术和非保乳手术后远期复发率对比及复发影响因素分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(14): 1530-1533. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.14.020.
- [13] 欧阳永鹏, 夏坤健, 王琳. 激素受体阴性老年乳腺癌保乳术后豁免放疗的可行性分析 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2024, 45(6): 975-981. DOI: 10.7652/jdyxb202406014.
- [14] Kwon Y, Lim J, Ha B, et al. Omission of axillary surgery in cN0, postmenopausal ER-positive/HER2-negative breast cancer patients undergoing breast-conserving treatment [J]. Gland Surg, 2024, 13(8): 1408-1417. DOI: 10.21037/gs-24-146.
- [15] Shin DS, Lee J, Kang E, et al. Age and late recurrence in young patients with ER-positive, ERBB2-negative breast cancer [J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(11): e2442663. DOI: 10.1001/jamanetworko-

- pen.2024.42663.
- [16] Lee J, Lee YJ, Bae SJ, et al. Ki-67, 21-Gene recurrence score, endocrine resistance, and survival in patients with breast cancer [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(8): e2330961. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.30961.
- [17] Bek S, Sultana R, Du SX, et al. Time to surgery after completion of neoadjuvant chemotherapy does not negatively impact recurrence and survival outcomes in breast cancer patients [J]. World J Surg, 2024, 48(8): 1921-1928. DOI: 10.1002/wjs.12258.
- [18] He J, Chen S, Ye L, et al. Intraoperative radiotherapy as a tumour-bed boost combined with whole breast irradiation versus conventional radiotherapy in patients with early-stage breast cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(13): 8436-8452. DOI: 10.1245/s10434-023-13955-w.
- [19] Bao YQ, Yu TH, Huang W, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy post breast-conserving surgery: Clinical efficacy, adverse effects, and cosmetic outcomes in breast cancer patients [J]. Breast Cancer, 2024, 31(4): 726-734. DOI: 10.1007/s12282-024-01588-0.
- [20] Taha SR, Boulos F. E-cadherin staining in the diagnosis of lobular versus ductal neoplasms of the breast: The emperor has no clothes [J]. Histopathology, 2025, 86(3): 327-340. DOI: 10.1111/his.15295.
- [21] Bullock E, Brunton VG. E-cadherin-mediated cell-cell adhesion and invasive lobular breast cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2025, 1464: 259-275. DOI: 10.1007/978-3-031-70875-6_14.
- [22] Corso G, Figueiredo J, De Angelis SP, et al. E-cadherin deregulation in breast cancer [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(11): 5930-5936. DOI: 10.1111/jcmm.15140.
- [23] Skarkova V, Vitovcova B, Matouskova P, et al. Role of N-cadherin in epithelial-to-mesenchymal transition and chemosensitivity of colon carcinoma cells [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(20): 5146. DOI: 10.3390/cancers14205146.
- [24] Zapperi S, La Porta CAM. The response of triple-negative breast cancer to neoadjuvant chemotherapy and the epithelial-mesenchymal transition [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6422. DOI: 10.3390/ijms24076422.
- [25] Milovanovic J, Vujasinovic T, Todorovic-Rakovic N, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) -A, -C and VE-cadherin as potential biomarkers in early breast cancer patients [J]. Pathol Res Pract, 2023, 252: 154923. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154923.

(收稿日期: 2025-07-14)

作者 · 编者 · 读者

撰写医学论文主体部分的要求

- 前言** 概述研究的背景、目的、研究思路、理论依据、研究方法、预期结果和意义等。仅需提供与研究主题紧密相关的参考文献,切忌写成文献综述。一般以 200~300 个汉字为宜,占全文字数的 5% 左右。
- 资(材)料与方法** 实验研究论文常写成“材料与方法” 临床研究论文常写成“资料与方法”。
 - 研究对象:** 研究对象为人,需注明时间、地点、分组方法、一般情况、选择标准与排除标准等,并说明经所在单位伦理委员会批准,研究对象知情同意。研究对象为实验动物,需注明动物的名称、种系、雌雄、年龄、饲养条件、健康状况及合格证号等。
 - 药品、试剂及仪器、设备:** 药品及化学试剂使用通用名称,并注明剂量、单位、纯度、批号、生产单位及给药途径。仪器、设备应注明名称、型号、规格、生产单位、精密度或误差范围,无须描述工作原理。
 - 观察指标与方法:** 选用相应观察指标,详述新创的方法及改良方法的改进之处,以备他人重复。采用他人方法,以引用参考文献的方式给出即可。
 - 统计学方法** 说明所使用的统计学软件及版本,明确资料的表达及统计学方法的选择。用 $\bar{x} \pm s$ 表达服从或近似服从正态分布的计量资料,可采用 t 检验、方差分析;用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的计量资料或生存时间资料,可采用秩和检验,若考虑协变量的影响,可采用协方差分析;用频数或构成比(%) 表达计数资料或等级资料,可采用卡方检验或秩和检验。
- 结果** 是指与设计的观察指标相对应的实(试)验所得数据、观察记录,经过综合分析和统计学处理的结果,而不是原始数据,更不是原始记录。按逻辑顺序在正文的文字、表格和图中描述所获得的结果。结果的叙述应实事求是,简洁明了,数据准确,层次清楚,逻辑严谨。以数据反映结果时,应注意不能只描述导数(如百分数),还应同时给出据以计算导数的绝对数。一般应对所得数据进行统计学处理,并给出具体的统计检验值,如: $t=2.85$ $P<0.01$ 。
- 讨论** 是对研究结果的科学解释与评价,是研究所形成的科学理论,不必重述结果部分具体数据或资料。着重讨论研究结果的创新之处及从中得出的结论,包括理论意义、实际应用价值、局限性,及其对进一步研究的启示。应将本研究结果与其他有关的研究相比较,并将本研究结论与目的联系起来讨论,同时列出相关参考文献。
- 结论** 是对研究结果和论点的提炼与概括,如果推导不出结论,可在讨论中写一结束语。