

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.11.023

青年女性三阴性乳腺癌的临床病理学特征及其影响预后的多因素分析*

张毅¹ 王燕¹ 王伟¹ 冉雯雯² 李玉军² 王海波³ 梁军⁴

(青岛大学附属医院 山东 青岛 266003 1.健康体检中心,2.病理科,3.乳腺外科,4.肿瘤科)

摘要 目的:探讨青年(年龄 ≤ 35 岁)女性三阴性乳腺癌(TNBC)和非三阴性乳腺癌(NTNBC)腋窝淋巴结转移(ALNM)患者的临床病理学特性与影响预后的危险因素。**方法:**回顾性分析2005年1月至2008年12月在青岛大学附属医院住院手术治疗并经临床病理学证实的136例青年女性乳腺癌患者的临床资料。根据免疫组化检测结果将其分为TNBC组(75例)和NTNBC组(61例);对比分析两组青年女性乳腺癌患者在年龄、婚姻、妊娠、生育、哺乳、乳腺癌家族史、病程、临床病理学分类、肿瘤组织学分级、肿瘤最大直径、ALNM、脏器转移及临床分期与生存期之间的相关性。5年总生存期(OS)和无瘤生存期(DFS)分析采用Kaplan-Meier法。影响预后的因素采用Cox比例风险回归模型分析。**结果:**本组青年女性乳腺癌136例,占同期手术治疗乳腺癌1063例的12.79%;在218例(20.51%)TNBC患者中,青年女性TNBC患者75例(34.40%);青年女性NTNBC患者61例,占845例NTNBC患者的7.22%。在乳腺癌家族史(21.33%vs5.19%)和病程 > 5 个月(29.33%vs19.67%)等临床特征中,两组乳腺癌患者比较有统计学意义($P < 0.05$)。在肿瘤最大直径 > 5 cm(20.00%vs8.20%)、肿瘤组织学分级III级(46.67%vs31.15%)、临床分期III期(25.33%vs11.48%)、术后局部复发(17.33%vs11.48%)、ALNM(57.033%vs39.34%)以及脏器转移(16.00%vs4.92%)等临床病理学特征性指标中,两组乳腺癌患者比较存在明显差异($P < 0.05$)。5年OS和DFS分别为76.47%和67.65%;TNBC 5年OS和DFS分别为69.33%和60.00%,NTNBC 5年OS和DFS分别为85.25%和77.05%。比较两组乳腺癌的5年OS及DFS存在明显差异($\chi^2=4.374, P=0.030; \chi^2=4.468, P=0.035$)。Cox回归分析结果表明:病程和乳腺癌家族史是TNBC患者的隐匿性和易感性因素;肿瘤最大直径、肿瘤组织学分级、术后局部复发、临床分期、ALNM和脏器转移等6项指标是影响青年女性TNBC患者预后的危险因素($\chi^2=6.684-5.058, P=0.048-0.025$)。**结论:**青年女性TNBC患者具有乳腺癌家族倾向、病情隐匿、临床分期晚、增殖侵袭性强、复发转移率高、预后较差的临床病理学特征,也是影响预后的危险因素。

关键词:青年女性;乳腺癌;三阴性;临床病理学;预后

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)11-2092-08

Clinical Pathological Characteristics and Multiple Factors Affecting the Prognosis of Young Women with Triple-negative Breast Cancer*

ZHANG Yi, WANG Yan, WANG Wei, Ran Wen-wen, LI Yu-jun, WANG Hai-bo, LIANG Jun

(Department of the Health Examination Center, the Affiliated Hospital, Qingdao University, Qingdao, 266003, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the youth 35 years old or less women of triple-negative breast cancer (TNBC) and non triple-negative breast cancer (NTNBC) and axillary lymph node metastasis (ALNM) of clinical characteristics and pathological biological characteristics and risk factors affecting the prognosis. **Methods:** Retrospective analysis from January 2005 to December 2008 in Qingdao university affiliated hospital during surgery and confirmed by clinical pathology of the clinical data of 136 cases of young female breast cancer patients. According to the immunohistochemical detection results will be divided into TNBC group (75 cases) and NTNBC group (61 cases). Two groups of young female breast cancer compared in age, marriage, pregnancy, maternity, breast-feeding, and family history of breast cancer, the course of the disease, pathological type, histological grade, tumor size, ALNM, distant metastasis, and the correlation between survival and clinical stage. The overall survival (OS) and disease free survival (DFS) in 5 years analysis by Kaplan Meier method. Factors influencing the prognosis of the Cox proportional hazards regression model analysis. **Results:** Of young women, 136 cases of breast cancer, accounted for 12.79% of the surgical treatment of 1063 cases of breast cancer at the same period; In 218 cases (20.51%) were TNBC, Young female TNBC 75 cases (34.40%). Young women NTNBC 61 cases, accounted for 7.22% of all NTNBC 845 cases. Two groups breast cancer of patients with at family history (21.33%vs5.19%), course of > 5 months (29.33%vs19.67%) and other clinical features in comparison with statistical significance ($P < 0.05$). In histology grade III (46.67%vs31.15%), tumor diameter > 5 cm (20.00%vs8.20%), clinical stage III vs25.33%vs11.48%, postoperative local recurrence (17.33%vs11.48%), ALNM (57.33%vs39.34%) and vis-

* 基金项目:山东省科技发展计划项目(2011YD18031)

作者简介:张毅(1959-),男,副主任医师,研究方向乳腺癌的基础与临床研究,Email:qyfyzhangyi@yeah.net

(收稿日期:2013-11-23 接受日期:2013-12-20)

cera metastasis (16.00%vs4.92%) pathological biological indexes such as two groups of patients with breast cancer, there is significant difference ($P < 0.05$). 5 years DFS and OS distinguish were 76.47% and 67.65%, TNBC group distinguish were 69.33% and 60.00%, NTNBC group distinguish were 85.25% and 77.05%, two groups of patients with breast cancer, there is significant difference ($\chi^2=4.374$, $P=0.030$; $\chi^2=4.468$, $P=0.035$). Cox regression analysis results showed that course of the disease and family history of breast cancer were factor of munity. In tumor diameter, histological classification, clinical stage, postoperative local recurrence, ALNM and viscera transfer 6 indicators that affect young female a risk factor for the prognosis of patients with TNBC ($\chi^2=6.868\sim7.035$, $P=0.024\sim0.021$). **Conclusion:** Young female patients with TNBC is family genetic predisposition, late clinical stage, proliferating invasive recurrence of strong, high transfer rate and poor prognosis of the clinical and pathological characteristics, risk factors also affect outcomes.

Key words: Young women; Breast cancer, and triple-negative; Clinical Pathological; Prognostic

Chinese Library Classification: R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)11-2092-08

引言

近年来,我国乳腺癌的发病率呈明显上升趋势,且发病年龄趋向年轻化。青年女性不仅承载着社会—工作—学习—家庭的重任,同时还扮演着女儿—妻子—母亲的特殊角色,堪称社会责任大,家庭负担大,心理压力大的“三大”青年女性,加之家族遗传倾向以及正处在卵巢功能旺盛期和乳腺腺体增殖生理期,成为当今乳腺癌易感人群中的特殊群体^[1]。由于乳腺癌基因的标记不同,其形成与生长过程和发展方式存在较大差异,临床特征、病理生物学特性以及对治疗效果的反应和预后也不同。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是2000年 Perou 等^[2]利用 cDNA 基因芯片微阵列技术,分析乳腺癌切除标本基因表达谱,并根据其的差异性分为5个亚型,同时提出对人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor-receptor-2, HER-2)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)蛋白均不表达的 TNBC 概念。经过大量临床研究表明:TNBC 患者因具有增殖侵袭性强、复发转移率高,对内分泌和靶向治疗反应的效果不佳,预后较差的临床病理学特征,称为特殊类型的乳腺癌,而备受临床关注^[3,4]。本研究通过对136例年龄在35岁以下的女性 TNBC 与非三阴性乳腺癌(non triple-negative breast cancer, NTNBC)及腋窝淋巴结转移(axillary lymph node metastasis, ALNM)患者的临床病理学特征对比分析,旨在探讨青年女性 TNBC 及 ALNM 患者的临床病理学特征及其影响预后的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2005年1月至2008年12月在青岛大学附属医院住院手术治疗并经临床病理学证实的女性乳腺癌患者1063例,其中年龄在35岁以下者136例(年龄20~35岁,平均 32.5 ± 1.36 岁)。根据免疫组化检测结果将其分为 TNBC 组75例,平均年龄 32.27 ± 1.32 岁;NTNBC 组61例,平均年龄 32.48 ± 1.34 岁。肿瘤发生在左侧乳腺者69例(50.74%),右侧乳腺者65例(47.79%),肿瘤相继发生在双侧乳腺者2例(1.47%)。乳腺肿块70%以上发生在乳腺外上象限。病程自发现乳腺肿块至就诊时间为3天~18个月,平均 11.06 ± 1.36 个月。妊娠期和哺乳期发现乳腺肿块者14例中,2例表现为急性乳腺炎;以同侧腋

窝淋巴结肿大为首发症状而就诊者5例。

1.2 治疗方法

对术前已明确病理诊断结果者即行手术治疗;术前未明确诊断者先切除乳腺肿块并施行快速冰冻活组织检查确诊后,再行乳腺癌根治性手术。其中包括乳腺癌传统的 Halsted 根治术15例;切除胸大肌保留胸小肌的 Patey 改良根治术(改良 I 式)39例;保留胸大小肌的 Auchincloss 改良根治术(改良 II 式)46例;保乳术(乳腺肿块及部分腺体切除+腋窝淋巴结清除术)26例。常规探查同侧腋窝,根据肿瘤所在乳腺象限的部位和术中探查所见,确定清扫淋巴结范围(腋窝、锁骨上、锁骨下和内乳淋巴结)。所有患者均接受辅助性化疗,采用 CMF 方案(环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟脲嘧啶)或 AT 方案(紫杉醇+蒽环类),化疗间隔时间为28d(1个周期),化疗4~6个周期。ALNM ≥ 3 枚者或有锁骨上淋巴结转移或内乳淋巴结转移者即给予局部放疗(^{60}Co 或直线加速器),照射靶区主要包括胸壁和锁骨上区,一般剂量为50 Gy。ER、PR 阳性者同时给予内分泌(他莫昔芬或托瑞米芬)治疗5年。对术后局部复发且无远处转移者进行再次手术切除,切除标本进行病理及免疫组化检测。

1.3 临床病理学分类

按照《中国肿瘤病理学分类》制定的乳腺肿瘤病理学类型^[5]分为:①非浸润性癌(导管原位癌和小叶原位癌);②早期浸润性癌(早期浸润性导管癌和早期浸润性小叶癌);③非特殊型浸润性癌(浸润性导管癌和浸润性小叶癌);④特殊型浸润性癌(髓样癌、小管癌、黏液癌、腺样囊性癌、乳头状癌、大汗腺样癌和鳞状细胞癌);⑤其他类型癌(湿疹样癌、炎性乳癌和男性乳癌)等。

1.4 肿瘤组织学分级

参照诺丁汉 (Nottingham) 联合病理组织学分级法 (Scarff-Bloom-Richardson 分级法基础上的 Elston-Ellis 改良法)^[6]。根据肿瘤组织形态学特征分级:①腺腔形成的程度,肿瘤组织中腺腔管样结构占75%以上=1分,占10%~15%=2分,<10%=3分;②细胞核多形性,细胞核大小、形态相似和染色质均匀=1分,1/3细胞核大小不一、形态不规则和核染色质较粗=2分;③核分裂计数,10个高倍视野中癌细胞的核分裂总数,核分裂3个以内=1分,4~5个=2分,6个以上=3分。判断标准为三项指标的分值相加(3~9分):Gx=无法确定分级;G1(I级)=3~5分(低度恶性,高分化);G2(II级)=6~7分(中度恶性,

中分化);G3(Ⅲ级)=8~9分(高度恶性,低分化)。

1.5 免疫组化表型

将手术切除的乳腺肿瘤标本采用10%甲醛液固定,常规石蜡包埋,连续4 μ m厚切片,HE染色和SP染色,并进行ER、PR、HER-2和P53检测,并在光学显微镜下放大200倍观察。免疫组织化学试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。一抗稀释度ER、PR、HER-2均为1:100。结果判定标准:HER-2蛋白表达以细胞膜或细胞质出现棕黄色着色,(0~+)为阴性,(+++)+为阳性,(++)用色素原位杂交法(chromogenic and fluorescence in situ hybridization, CISH)进行验证。ER和PR蛋白表达以细胞核出现棕黄色颗粒, $\geq 10\%$ 为阳性表达。P53阳性物质定位于细胞核呈现棕黄色, $\geq 10\%$ 为阳性表达。用已知阳性乳腺癌组织切片,作为阳性对照;以PBS代替一抗,作为阴性对照。如ER、PR和HER-2均阴性即为TNBC,有任何一个阳性者即为非三阴乳腺癌(no-triple negative breast cancer, NTNBC)。

1.6 随访方式与时间

采用门诊复查、电话、手机短信、电子邮件等方式对治疗后的患者进行随访观察,随访时间从手术之日起,截止到患者死亡或术后满5年。分析两组乳腺癌患者的临床病理特征,探讨影响预后的危险因素,比较5年总生存率(overall survival, OS)和无瘤生存率(disease free survival, DFS)。OS按手术日期至与肿瘤相关性死亡的时间计算,DFS按手术之日起至第一次发现乳腺肿瘤局部复发或淋巴结转移或远处转移的时间计算。

1.7 统计学分析

对临床所获数据采用SPSS17.0统计软件进行统计学处

理,组间临床病理特征的比较采用 χ^2 检验或秩和检验,生存率采用Kaplan-Meier法分析OS和DFS,并进行Log-rank检验,采用Cox比例风险回归模型分析青年女性TNBC患者的危险因素,以 $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 136例青年女性乳腺癌患者HER-2、ER、PR和P53的表达情况

本组青年女性乳腺癌患者占同期住院手术治疗的12.79%(136/1063)。根据HER-2、ER、PR和P53免疫组化检测结果,符合HER-2、ER和PR三受体阴性表达(图1-3)的患者218例,占同期1063例女性乳腺癌患者的20.51%。青年女性TNBC患者占同期乳腺癌的7.06%(75/1063),占同期TNBC患者的34.40%(75/218);P53阳性表达42.67%(32/75)(图4),阴性表达57.33%(43/75)(图5)。青年女性NTNBC患者占同期乳腺癌的5.74%(61/1063),均为HER-2、ER和PR中任何一项呈阳性表达,其中HER-2阳性表达52.46%(图6),阴性表达47.54%,ER阳性表达85.25%(图7),阴性表达14.75%;PR阳性表达78.69%(图8),阴性表达21.31%;P53阳性表达39.34%,阴性表达60.66%。由此显示P53阳性表达TNBC组略高于NTNBC组,但无统计学意义($P > 0.05$);在NTNBC组中HER-2阳性表达超过50%,表明青年女性具有增殖侵袭性强的病理生物学特性。本组青年女性乳腺癌患者的HER-2、ER、PR和P53表达情况见表1。

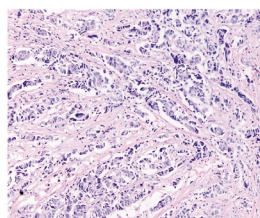


图1 人表皮生长因子受体-2(-)
human epidermal growth
factor receptor-2, HER-2 (-)

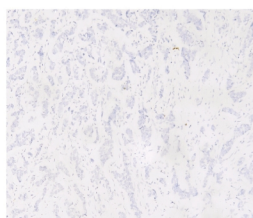


图2 雌激素受体(-)
estrogen receptor, ER(-)

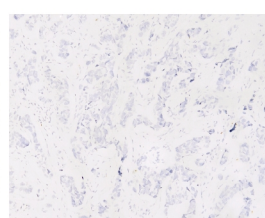


图3 孕激素受体(-)
progesterone receptor, PR(-)

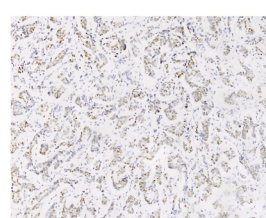


图4 P53(+)

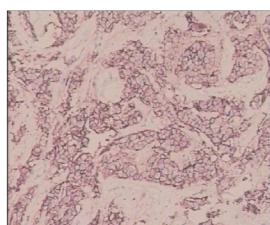


图5 人表皮生长因子受体-2(+)
human epidermal growth
factor receptor-2, HER-2 (+)

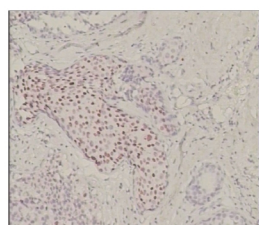


图6 雌激素受体(+)
estrogen receptor, ER(+)

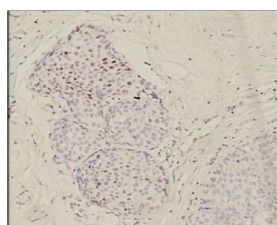


图7 孕激素受体(+)
progesterone receptor, PR(+)

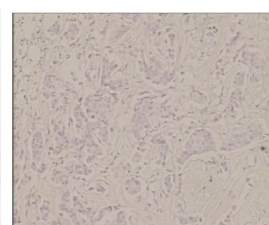


图8 P53(-)

表1 136例青年女性乳腺癌HER-2、ER、PR和P53的表达[例(%)]

Table 1 Expression of HER-2, ER, PR and P53 in 136 cases of young female breast cancer[n(%)]

Result	HER-2	ER	PR	P53
Positive	32(23.53)	52(38.24)	48(35.29)	56(41.18)
Negative	104(76.47)	84(61.76)	88(64.71)	80(58.82)

2.2 TNBC 和 NTNBC 患者的临床特征比较

对比分析两组乳腺癌患者的临床特征,包括年龄、婚姻、妊娠、生育、哺乳以及肿块部位、病程和乳腺癌家族史等。表 2 所示两组乳腺癌患者在乳腺癌家族史和病程比较有明显差异($P<0.05$),表明 TNBC 患者与乳腺癌家族易感性和病程隐匿性

有关;值得提出的是虽然两组乳腺癌患者的发病年龄无统计学意义($P>0.05$),但 TNBC 患者较 NTNBC 患者的发病年龄更趋向年轻化;在婚姻、妊娠、生育、哺乳以及肿块部位等临床特征两组比较均无明显差异($P>0.05$)。

表 2 两组乳腺癌患者的临床特征比较[例(%)]

Table 2 Comparison of the clinical features between two groups of patients with breast cancer[n(%)]

Clinical Features	n	TNBC Group (n=75)	NTNBC Group (n=61)	Statistic	P
Age (years old)				5.812	0.055
20~25	3 (2.21)	2 (2.67)	1 (1.64)		
26~30	33(24.26)	24 (32.00)	9(14.75)		
31~35	100(73.53)	49 (65.33)	51(83.61)		
Marital status				0.104	0.747 ^b
Married	103(75.74)	56(74.67)	47(77.05)		
Unmarried *	33(24.26)	19(25.33)	14(22.95)		
During pregnancy	4(2.94)	2(2.67)	2(3.28)	0.044	0.834 ^b
Lactation	10(7.35)	6(8.00)	4(6.56)	0.103	0.749 ^b
Reproductive history				0.459	0.498 ^b
Have baby	115(19.12)	62(42.62)	53(42.62)		
Childless [△]	21(80.88)	13(100.00)	8(57.38)		
Family history of breast cancer				4.446	0.035 ^b
No	115(84.56)	59(78.67)	56(91.80)		
Have	21(15.44)	16(21.33)	5(8.19)		
Tumor site				0.199	0.942 ^a
Right breas	65(47.79)	35(46.67)	30(49.18)		
Right breas	69 (50.74)	39(52.00)	30(49.18)		
Double breast	2(1.47)	1 (1.33)	1(1.64)		
Course of the disease (month)				7.229	0.027 ^a
≤ 1	44(32.35)	17(22.67)	27(44.26)		
> 1≤ 5	58(42.65)	36(48.00)	22(36.07)		
> 5	34(25.00)	22(29.33)	12(19.67)		

Note: * including has been divorced or widowed. Delta including abortion; a: rank and inspection; b: chi-square

2.3 TNBC 和 NTNBC 患者临床病理学特征的比较

如表 3 所示,TNBC 组与 NTNBC 组在肿瘤组织学分级、肿瘤最大径>5 cm、临床分期、术后局部复发、ALNM 以及脏器转移如肺、肝、骨和脑转移等临床病理学特征性指标比较均存在明显差异($P<0.05$)。两组乳腺癌患者的 5 年 OS 及 DFS 比较有明显差异($\chi^2=4.347$, $P=0.030$; $\chi^2=4.468$, $P=0.035$),提示青年女性 TNBC 患者的预后更差。

2.4 两组乳腺癌 ALNM 数目与预后的关系

在本组 136 例乳腺癌患者中,有 71 例患者发生 ALNM (52.21%),手术中清除肉眼可见的 ALN 共 1067 枚,平均每例 8.47±2.74 枚,其中 424 枚呈阳性(39.74%),平均每例 5.497±1.54 枚。按照 ALNM 的数目分为 4 组,即无 ALNM 者 65 例 (47.79%);1~3 枚 29 例(21.32%);4~9 枚 24 例(17.65%);≥10 枚 18 例(13.24%)。从表 4 中可以看出,在 32 例死亡病例中,ALNM 数目≥4 枚占 30 例(93.75%);ALNM 数目≥10 枚 18 例中 16 例死亡,其中 TNBC 组 13 例,NTNBC 组 3 例,死亡例数

TNBC 组明显多于 NTNBC 组,并随 ALNM 数目的增加,死亡率也随之升高($P<0.05$),表明两组乳腺癌患者 ALNM 数目均是影响其预后的危险因素。

2.5 Kaplan-Meier 生存分析

随访时间为 9~89 个月,平均 65.5 个月。采用 Kaplan-Meier 生存分析法并进行 Log-rank 检验。本组青年女性乳腺癌患者的 5 年 OS 和 DFS 分别为 76.47%(104/136)和 67.65%(92/136);TNBC 5 年 OS 和 DFS 分别为 69.33%(52/75)和 60.00%(45/75),NTNBC 5 年 OS 和 DFS 分别为 85.25%(52/61)和 77.05%(47/61)。两组乳腺癌患者的 5 年 OS 及 DFS 存在明显差异 ($\chi^2=4.374$, $P=0.030$; $\chi^2=4.4684$, $P=0.035$)。表 5 所示 TNBC 组与 NTNBC 组的生存均数(平均生存时间)和中位生存期分别为 61.041 vs 79.015 个月($\chi^2=3.9494$, $P=0.047$)和 51.082 vs 69.132 个月($\chi^2=4.378$, $P=0.036$),两组乳腺癌患者均存在明显差异($P<0.05$)。

表 3 两组乳腺癌患者临床病理学特征的比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the clinical pathological characteristics between two groups of patients with breast cancer[n(%)]

Pathological index	n	TNBC Group (n=75)	NTNBC Group (n=61)	Statistics	P Values
Histological Classification				6.084	0.048 ^a
I Level	32(23.53)	12(16.00)	20(32.78)		
II Level	50(36.76)	28(37.33)	22(36.07)		
III Level	54(39.71)	35(46.67)	19(31.15)		
Pathology Types				1.129	0.569 ^a
Infiltrating ductal cancer	106(77.94)	61(81.33)	45(73.77)		
Invasive lobular cancer	19(13.97)	9(12.00)	10(16.39)		
Other types of cancer	11(8.09)	5(6.67)	6(9.84)		
Tumor diameter (cm)				6.582	0.037 ^a
≤ 2	59(43.38)	26(34.67)	33(54.10)		
> 2 ≤ 5	57(41.91)	34(45.33)	23(37.70)		
> 5	20(14.71)	15(20.00)	5(8.20)		
Clinical Stage				6.530	0.038 ^a
I Stage	49(36.03)	24(32.00)	31(50.82)		
II Stage	54(39.71)	32(42.67)	23(37.70)		
III Stage	33(24.26)	19(25.33)	7(11.48)		
Postoperative Condition				5.058	0.025 ^b
Have Relapse	17(12.50)	13(17.33)	4(11.48)		
No Relapse	119(87.50)	62(82.67)	57(88.52)		
Lymph Node Status				4.355	0.037 ^b
Have Transfer	67(49.26)	43(57.33)	24(39.34)		
No Transfer	69(50.74)	32(42.67)	37(60.66)		
Survival Rates					
OS	104(76.47)	52(69.33)	52(85.25)	4.374	0.030 ^b
DFS	92(67.65)	45(60.00)	47(77.05)	4.468	0.035 ^b

表 4 两组乳腺癌 ALNM 数目与预后的关系[例(%)]

Table 4 Relationship between the ALNM number and prognosis of breast cancer[n(%)]

ALNM Number (a)	n	TNBC Group (n=75)		NTNBC Group (n=61)		x ²	P
		Death	Survival	Death	Survival		
0	65(47.79)	-	33(44.00)	-	32(52.46)	1.417	0.234
1~3	29(21.32)	1(1.33)	14(18.67)	1(1.64)	13(21.31)	0.003	0.960
4~9	24(17.65)	9(12.00)	5(6.67)	5(8.20)	5(8.20)	0.049	0.484
≥ 10	18(13.24)	13(17.33)	-	3(4.92)	2(3.28)	5.850	0.016
In total	136(100.00)	23(30.67)	52(85.25)	9(14.75)	52(85.25)	4.374	0.030

表 5 两组乳腺癌患者的生存均数与中位生存期的比较

Table 5 Comparison of the survival mean and median survivals time between two groups of patients with breast cancer

Groups	n	Mean (month)	E	95% CI	Median(month)	SE	95% CI
TNBC Group	75	61.041	6.526	44.432~67.450	51.082	5.470	38.531~62.349
NTNBC Group	61	79.015	8.682	54.626~79.728	69.132	7.874	48.568~72.632
In total	136	70.028	7.604	49.529~73.589	60.107	6.672	43.549~67.391

Note: SE, standard error; 95% CI, 95% confidence interval

2.6 影响 TNBC 患者预后的危险因素

将本组 136 例青年女性乳腺癌患者的年龄、病程、乳腺癌家族史、P53 阳性表达、肿瘤最大径、临床病理学分类、肿瘤组织学分级、术后局部复发、临床分期、ALNM 及脏器转移等临床特征和病理生物学特性的 11 项指标纳入危险因素回归分析

Cox 比例风险模型,结果显示 TNBC 患者具有病程隐匿性和乳腺癌家族易感性;肿瘤最大径、组织学分级Ⅲ级、术后局部复发、临床分期Ⅲ期、ALNM 和脏器转移等 6 项指标是影响青年女性 TNBC 患者预后的危险因素 ($\chi^2=6.684\sim5.058$, $P=0.048\sim0.025$),见表 6。

表 6 青年女性 TNBC 影响预后的危险因素 Cox 回归分析
Table 6 Young female TNBC risk factors affecting the prognosis Cox regression analysis

Impact Factor	B	SE	df	χ^2	P	Exp	95%CI
Onset Age	3.924	2.061	1	5.812	0.055	0.032	1.001~2.591
Family History	3.965	2.032	1	4.446	0.035	0.031	1.001~2.605
Course of the disease	4.365	2.032	1	7.229	0.027	0.021	1.001~2.759
Tumor Diameter	3.845	2.120	1	6.582	0.037	0.034	1.001~2.612
Infiltrating Ductal Cancer	3.942	2.023	1	6.539	0.039	0.028	1.001~2.616
Histological III level	3.849	2.010	1	6.084	0.048	0.029	1.001~2.607
Postoperative recurrence	4.770	1.308	1	5.058	0.025	0.019	1.001~2.670
Clinical III Stage	4.142	1.820	1	6.530	0.038	0.025	1.001~2.435
ALNM	4.182	1.764	1	4.355	0.037	0.013	1.001~2.419
Viscera Metastasis	4.642	1.720	1	3.958	0.047	0.012	1.001~2.415
P53 Positive Expression	4.143	1.972	1	0.153	0.695	0.031	1.001~2.546

Note: B: regression coefficient; SE: standard deviation; df: freedom; Exp: relative risk; CI: confidence interval

3 讨论

3.1 青年女性乳腺癌患者的分子生物学特性

乳腺癌是一种激素依赖性很强的恶性肿瘤,其发生与发展与多种遗传基因突变有关。众多基因在乳腺癌不同的发展阶段和时期存在着不同的基因表达方式^[7]。ER 和 PR 存在于细胞核及细胞质中,且对雌、孕激素具有高度亲和力的蛋白质,雌激素与 ER 结合进入细胞核内刺激细胞生长和增殖,而 PR 是 ER 作用的最终产物,可增强性激素对 ER 的反应,PR 的存在说明 ER 具有更强的活性,PR 为更重要的预后因子^[8]。乳腺癌细胞表达 ER、PR 作为激素调节转录子,介导细胞激素反应,并有促进和协同作用^[9]。因此,ER、PR 受体表达是乳腺癌患者选择内分泌治疗和判断预后的重要临床指标,一般阳性率 50%~60%^[10]。本组资料显示青年女性乳腺癌患者的 ER、PR 阳性表达率分别为 38.24%和 35.29%,均不足 40%,这也是青年女性乳腺癌对内分泌治疗不敏感,特别是 TNBC 预后更差的主要原因。本组 136 例青年女性乳腺癌患者的 HER-2 阳性表达率为 23.53%,其中 61 例 NTNBC 患者中达 52.46%。HER-2 在正常情况下处于非激活状态,当受到某些因素的作用而激活时,具有肿瘤转化活性,通过基因扩增和蛋白过度表达在细胞信号传递系统中起桥梁作用,刺激细胞增殖、浸润和转移^[11]。HER-2 蛋白表达是调控乳腺肿瘤细胞和血管内皮细胞血管生成,其高表达预示预后不佳,被认为是判断乳腺癌预后的独立指标^[12]。本组青年女性乳腺癌患者的 P53 阳性表达率为 41.18%,其中 TNBC 组为 42.67%略高于 NTNBC 组的 39.34%,虽然两组患者比较无统计学意义,但提示青年女性 TNBC 患者的预后更差。目前乳腺癌患者的 ER 表达与年龄之间的关系虽然存有争议,但多数学者研究认为青年女性乳腺癌患者的 ER 表达率显著低于中老年人^[13-15]。因此,在制订治疗方案时,不仅要充分考

虑 ER、PR、HER-2 和 P53 表达情况,而且考虑年龄因素。本组青年女性乳腺癌患者的 5 年 OS 和 DFS 分别为 76.47%和 67.65%;TNBC 组 5 年 OS 和 DFS 分别为 69.33%和 60.00%,NTNBC 组 5 年 OS 和 DFS 分别为 85.25%和 77.05%。在 5 年 OS 及 DFS 中两组乳腺癌存在明显差异 ($\chi^2=4.374$, $P=0.030$; $\chi^2=4.468$, $P=0.035$),表明青年女性乳腺癌系在卵巢功能旺盛期发生的恶性肿瘤,无论是 TNBC 还是 NTNBC 以及 HER-2、P53 过度表达的乳腺癌患者均提示肿瘤细胞具有高侵袭性、高复发率和高转移率以及对化疗和内分泌治疗均不敏感,是青年女性乳腺癌患者预后不良的重要指标^[16],特别是青年女性 TNBC 患者的预后更差。

3.2 青年女性 TNBC 患者的临床特征

青年女性 TNBC 患者在临床中并非少见,本组 136 例青年女性乳腺癌患者中占同期手术治疗乳腺癌患者 1063 例的 12.79%,其中青年女性 TNBC 患者和 NTNBC 患者分别为 7.06%和 615.74%,与 Conlin 等^[17]报道的青年女性乳腺癌的发病率为 3.7%~10.12%的结果基本一致。在本组 218 例 TNBC 患者中,青年女性 TNBC 患者占 34.40%。其病程较长,且隐匿,不易被临床所发现^[18]。主要原因有:①青年女性正处于青春期,卵巢功能旺盛,乳腺腺体组织致密,乳房丰满,且处在生育高峰期,常合并妊娠期或哺乳期;②青年女性 TNBC 患者常无典型的临床症状和体征,临床医师对青年女性乳房发现肿块,常首先考虑乳腺小叶增生症、纤维腺瘤等良性病变,导致病程较长,肿块较大;③青年女性乳腺腺体组织密度较高,乳腺触诊和钼靶摄影及超声检查多不敏感或缺乏特异性,造成影像学诊断困难;④青年女性正处于精力充沛时期,对事业或家庭责任心较强,家务负担较为繁重,从而常忽视对自己乳房的检查;⑤特别是未婚女性常因害羞、恐惧等心理,虽然发现乳腺肿块也不愿意及时就医而延误诊治时间^[19-21]。本研究对比分析两组乳

腺癌患者的临床特征,包括年龄、婚姻状况、妊娠、生育、哺乳以及肿块部位、病程和乳腺癌家族史等,其中乳腺癌家族史和病程在两组乳腺癌患者中比较有明显差异($P < 0.05$),表明乳腺癌家族史是 TNBC 的易感性因素,病程较长而且隐匿;值得提出的是虽然两组乳腺癌患者的发病年龄无统计学意义($P > 0.05$),但 TNBC 患者中发病年龄更趋向年轻化;而在婚姻状况、妊娠、生育、哺乳以及肿块部位等临床特征性指标中两组乳腺癌患者则无明显差异($P > 0.05$)。

3.3 青年女性 TNBC 患者的临床病理学特征

Conlin 等^[17]研究表明在青年女性乳腺癌患者中,其病理组织学类型以浸润性导管癌占主导地位(90.91%),癌细胞呈单行排列或小巢散在分布于间质中,具有很强的侵袭力和更易发生淋巴结及远处转移的临床病理学特征。本研究显示:在 136 例青年女性乳腺癌患者中浸润性导管癌占 77.94%,而在 TNBC 组中浸润性导管癌占 81.33%,高于 NTNBC 组的 73.77%;在肿瘤组织学分级Ⅲ级中,TNBC 组占 46.67%,高于 NTNBC 组的 31.15%,与文献报道基本相同^[23];在 ALNM 中,TNBC 组与 NTNBC 组分别为 57.33% 和 39.34%,低于国外报道的 60% 和 56%^[23],提示青年女性乳腺癌更容易发生淋巴结转移;在临床Ⅲ期中,TNBC 组为 25.33%,高于 NTNBC 组的 11.48%,说明青年 TNBC 患者的肿瘤具有较强的侵袭性。此外,本组研究表明青年组乳腺癌的组织学分级高,ER、PR 激素受体阴性率高,HER-2、P53 高表达,淋巴结转移率高,青年乳腺癌预后更差。

3.4 影响青年女性 TNBC 患者预后的危险因素

青年乳腺癌患者术后易复发、ALNM 率高的特点已经被许多报告所证实,其转移率为 61.67%~71.00%^[22,23]。本组 136 例乳腺癌患者中,ALNM 率为 52.21%,按照 ALNM 的数目分为 4 组,无 ALNM 占 47.79%;ALNM1~3 枚占 21.32%;4~9 枚占 17.65%;≥ 10 枚占 13.24%。在 32 例死亡病例中 ALNM 数目≥ 4 枚占 93.75%;≥ 10 枚 18 例中死亡 16 例,其中 TNBC 组 13 例,NTNBC 组 3 例,死亡例数 TNBC 组明显多于 NTNBC 组,并随 ALNM 数目的增加而升高($P < 0.05$),提示青年女性乳腺癌患者更易发生 ALNM,其预后与 ALNM 的数目呈正相关,表明两组乳腺癌患者的 ALNM 数目均是影响预后的危险因素。青年女性乳腺癌的侵袭性强并不等于预后差,预后差至少有部分与诊断和治疗的延误有关。李成贻等^[24]研究表明青年女性 TNBC 患者的 5 年 OS 仅为 56%,而本组 TNBC 患者 5 年 OS 分别为 69.33%,得益于早期明确诊断和准确的临床分期及以手术为主的综合性治疗,说明早期诊治可以显著改善青年女性 TNBC 患者的预后。除 ALNM 因素外,青年女性乳腺癌患者还有其特有的影响因素:① 青年女性乳腺癌患者正处于卵巢功能旺盛期,血液中内源性雌激素含量高,肿瘤细胞多处于 S 分裂期,可能侵袭性强、易转移、发展快、预后差的影响因素;② 青年女性正值生育年龄,合并妊娠、哺乳促进乳腺癌恶化,且肿瘤不易被发现,故影响预后;③ 青年女性腺体致密,且是腺纤维瘤、乳腺增生、乳腺炎的好发年龄,接受临床检查特别是钼靶 X 线检查的机会少,故易造成漏诊或误诊,是导致病程较长而隐匿,促使肿瘤增大的主要原因,同时也增加了 ALNM 的机会^[25]。

综上所述,青年女性乳腺癌患者具有侵袭性强的独特的临床病理学特征,特别是 TNBC 患者,更具侵袭性、复发率、转移率、高度恶性及预后更差的病理生物学基础。年龄并非是影响预后的独立因素,早期发现、早期诊断和早期治疗仍然是提高 5 年生存率唯一有效的手段^[26]。目前正在研究特异性受体或基因的靶向治疗,包括信号传导抑制剂、抗血管生成抑制剂、端粒体酶抑制剂和反义寡核苷酸等。目前应用于临床治疗的有抗 Her-2 受体的单克隆抗体曲妥珠单抗,该单抗与化疗联合应用的疗效优于单用化疗^[27]。因此,研究青年女性乳腺癌的临床病理学特征以及相关基因,对于指导治疗、判断预后具有十分重要的临床意义。

参考文献(References)

- [1] Makgasa M, Pilchard RS, Malone C, et al. Pregnancy associated breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2009,102(10):314-317
- [2] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. Nature, 2000,406(6797):747-752
- [3] 张保宁,张慧明.三阴性乳腺癌研究进展:第 31 届圣安东尼奥乳腺癌研讨会报道[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2009,3(1):5-8
Zhang Bao-ning, Zhang Hui-ming. Three negative breast cancer research progress: the 31st SAN Antonio breast cancer symposium reports [J/CD]. Chinese Journal Breast Disease (electronic version), 2009,3(1):5-8
- [4] Ugnall A M, Xie L, Moss J, et al. Survival of women with breast cancer in ottawa, Canada vation with age, stage, histology, grade and treatment[J]. Br J Cancer, 2004,90(6):1138-1143
- [5] 刘复生主编.中国肿瘤病理学分类(上卷)第九分册[M].北京:科学技术出版社,2001,403-406
Liu Fu-sheng, Editor. Tumor pathology classification (up) the ninth volume in China [M]. Beijing: science and technology press, 2001,403-406
- [6] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization claification of tumors. Pathology and genetics, tumors of the breast and female genital organs[M]. Lyon: IARC Press, 2003, 27-28
- [7] Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 up-date of recommend-dictions for the use of tumor marks in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology[J]. J Clin Oncol, 2001,19(6):1865-1878
- [8] Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof of concept trial [J]. Lancet, 2010, 376(9737):235-244
- [9] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2011,364(3):205-214
- [10] 刘岳兰,甘立新,郭俊.青年乳腺癌临床病理特点及预后分析[J].中国医师杂志,2005,7(7): 952-953
Liu Yue-lan, Gan Li-xin, Guo Jun. Youth clinical pathologi cal characteristics and prognosis of breast cancer [J]. Chinese journal of physicians, 2005,7(7):952-953
- [11] Boyle P, Leon M E, Maisonneuve P, et al. Cancer clinical women[J]. update 2003Int J Gynaecol Obstet, 2003,83(Suppl):179-202
- [12] 张毅,王燕,李玉军,等.三阴性乳腺癌的临床病理学特点及其预后

- 影响因素[J/CD].中华普通外科文献(电子版),2010,4(4):31-34
- Zhang Yi, Wang Yan, Li Yu-jun, et al. The clinical pathological characteristics and prognosis influencing factors of triple-negative breast cancer [J/CD]. Journal of Chinese Literature General Surgery (electronic version), 2010,4(4):31-34
- [13] 李留峥,于杰,洪志鹏.青年乳腺癌 52 例临床分析[J].中国普通外科杂志,2006,15(4):301-302
- Li Liu-zheng, Yu Jie, Hong Zhi-peng. The youth clinical analysis of 52 cases of breast cancer [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2006,15(4):301-302
- [14] 张英,刘永源,黄应桂,等.青年和绝经后女性乳腺癌 C-erbB-2、p53、ER 和 PR 受体表达及意义[J].肿瘤防治研究,2004,31(2):79-80
- Zhang Ying, Liu Yong-yuan, Huang Ying-gui, et al. The youth and post menopause women with breast cancer C-erbB-2, p53, ER and PR receptors expression and significance [J]. Journal of Cancer Prevention and Control Research, 2004,31(2):79-80
- [15] 张勤,刘红.P53 在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义[J].中国肿瘤临床,2011,38(4):214-217
- Zhang Qin, Liu Hong. Triple-negative P53 in breast cancer, the expression and clinical significance [J]. Journal of Chinese Clinical Tumor, 2011,38(4):214-217
- [16] 张毅,王燕,曹永献,等.HER-2、ER 和 PR 阴性乳腺癌的病理生物学特性及其影响预后的因素 [J].中国医师杂志,2010,12(11):1462-1466
- Zhang Yi, Wang Yan, Cao Yong-xian, et al. HER-2, ER and PR negative pathological biological characteristics and the factors affecting the prognosis of breast cancer [J]. Chinese Journal of Physicians, 2010,12(11):1462-1466
- [17] Conlin AK, Seidman AD. Beyond cytotoxic chemotherapy for the first-line treatment of HER2-negative, hormone-insensitive metastatic breast cancer: current status and future opportunities [J]. Clin Breast Cancer, 2008,8(3):215-223
- [18] 张伟,任敏,王本忠.三阴性乳腺癌研究进展[J].中华内分泌外科杂志,2009,(3):187-189
- Zhang Wei, Ren Min, Wang Ben-zhong. Triple-negative breast cancer research progress [J]. Chinese Endocrine Surg, 2009,(3):187-189
- [19] 韩华正,李永安.三阴性乳腺癌分子靶向治疗的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(5):470
- Han Hua-zheng, Li Yong-an. Triple-negative breast cancer research progress of molecular targeted therapy [J]. Journal of Clinical Oncology, 2012,(5):470
- [20] Baselga J, Gomez P, Awada A, et al. The addition of cetuximab to cisplatin increases overall response rate and progression-free survival in metastatic triple-negative breast cancer: results of a randomized phase II study(BALI-1) [J]. Ann Oncol, 2010,21(Suppl 8):a2740
- [21] Caldas-Lopes E, Cerchietti L, Ahn JH, et al. Hsp90 inhibitorPUH71,a multimodal inhibitor of malignancy, induces complete responses in triple-negative breast cancer models [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009,106(20):8368-8373
- [22] 张毅,张颖,修海清,等.三阴性乳腺癌 TNM 分期的临床特点及影响预后的危险因素 [J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2012,6(2):30-35
- Zhang Yi, Zhang Ying, Xiu Hai-qing, et al. Triple-negative breast cancer TNM staging of clinical characteristics and risk factors affecting the prognosis [J/CD]. Chinese Journal Breast Disease (electronic version), 2012,6(2):30-35
- [23] Bernsdorf M, Ingvar C, Jorgensen L, et al. Effect of adding gefitinib to neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor negative early breast cancer in a randomized phase II trial [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011,126(2):463-470
- [24] 李成貽,曹明智.41 例青年乳腺癌 ER、PR、C-erbB-2、PCNA 表达及其临床特征[J].现代中西医结合杂志,2007,16(3):309-311
- Li Cheng-yi, Cao Ming-zhi. ER, PR, 41 cases of young breast cancer C-erbB-2, the PCNA expression and its clinical characteristics [J]. Modern Combine Traditional Chinese and Western Medicine Journal, 2007,16(3):309-311
- [25] Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes[J]. Cancer, 2010,16(1):76-82
- [26] O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [J]. J Clin Oncol, 2011,29(Suppl):a1007
- [27] 王玲,单保恩,张建彬.塞来昔布对人三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 迁移、侵袭及黏附性的影响 [J].中国癌症杂志,2011,21(4):266-271
- Wang ling, Dan Bao-en, Zhang Jian-bin. Celecoxib on three negative breast cancer cells MDA-MB-231 the impact of migration, invasion, and adhesion[J]. Chinese Journal of Cancer, 2011,21(4):266-271