

· 临床研究 ·

家族性乳腺癌与散发性乳腺癌临床生物学特性分析

陈丽芬 路洪超 周军 高威 李春晓 王桂兰 耿翠芝

【摘要】 目的 比较家族性乳腺癌与散发性乳腺癌的临床和分子生物学特性,探讨家族性乳腺癌的临床特点和预后。**方法** 回顾性分析河北医科大学第四医院外科 2005 年 6 月至 2006 年 5 月收治的 681 例乳腺癌患者的临床资料,其中家族性乳腺癌 18 例,散发性乳腺癌 663 例,比较两组间临床生物学行为特点。**结果** 家族性乳腺癌的组织学分级Ⅲ级比例(44.4%)明显高于散发性乳腺癌(17.2%),两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 9.943$, $P = 0.007$);家族性乳腺癌的 ER 阴性率(50.0%)高于散发性乳腺癌(27.0%),两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 6.203$, $P = 0.045$);家族性乳腺癌的 VEGF 表达阳性率(44.4%)高于散发性乳腺癌(21.9%),两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 6.783$, $P = 0.034$)。但家族性乳腺癌和散发性乳腺癌患者在年龄分布($\chi^2 = 0.505$, $P = 0.918$),绝经状况($\chi^2 = 0.915$, $P = 0.633$),肿瘤大小($\chi^2 = 1.595$, $P = 0.660$),临床分期($\chi^2 = 1.882$, $P = 0.597$),病理类型($\chi^2 = 2.430$, $P = 0.876$),腋淋巴结转移率($\chi^2 = 0.999$, $P = 0.607$),PR($\chi^2 = 3.088$, $P = 0.214$)及 C-erbB-2 表达($\chi^2 = 3.094$, $P = 0.213$)等方面的差异均无统计学意义。**结论** 家族性乳腺癌的组织学分级、ER 阴性率、VEGF 表达阳性率均明显高于散发性乳腺癌,提示预后较差。

【关键词】 乳腺肿瘤;家族性;生物学行为

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Analysis of the clinical and molecular biological characteristics of familial and sporadic breast cancer CHEN Li-fen, LU Hong-chao, ZHOU Jun, GAO Wei, LI Chun-xiao, WANG Gui-lan, GENG Cui-zhi. Department of General Surgery, Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

【Abstract】 Objective To compare the clinical and molecular biological characteristics between familial and sporadic breast cancer, and investigate the clinical characteristics and prognosis of familial breast cancer. **Methods** The clinical data of 681 breast cancer patients who were treated in the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University between

基金项目: 河北省医学适用技术跟踪项目(GI200520)

作者单位: 050011 石家庄,河北医科大学第四医院外一科

通讯作者: 耿翠芝, E-mail: cuizhigeng@yahoo.com.cn

June 2005 and May 2006 were retrospectively analyzed, 18 of them were familial breast cancer and 663 were sporadic. The clinical biological differences were compared between the two groups. **Results** The comparison of familial with sporadic breast cancer patients showed the rate of histological grading III (44.4%), the rate of ER negative breast cancer (50.0%), and the expression of VEGF (44.4%) were all higher in the familial breast cancer than those (17.2%, 27.0%, and 21.9%) in the sporadic breast cancer, with statistic differences [$(\chi^2 = 9.943, P = 0.007)$, $(\chi^2 = 6.203, P = 0.045)$, and $(\chi^2 = 6.783, P = 0.034)$] respectively between the two groups. No significant differences were found in age, menopause state, tumor size, pathology type, metastatic rate of axillary lymph nodes, clinical stage, PR and C-erbB-2. **Conclusion** Familial breast cancer has a higher histological grading, lower expression of ER and higher expression of VEGF, which indicates a bad prognosis.

【Key words】 Breast neoplasms; Familial; Biological behavior

乳腺癌是表现为家族聚集倾向的女性常见恶性肿瘤之一。家族性乳腺癌约占全部乳腺癌的 5% ~ 10%^[1], 但是关于家族性乳腺癌与散发性乳腺癌的临床特点和预后, 因地域、民族不同而各家报道不一。本文回顾性分析了 2005 年 6 月至 2006 年 5 月河北医科大学第四医院外科收治的 18 例家族性和 663 例散发性乳腺癌患者的临床病理和分子生物学特点, 现报告如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择

选择 2005 年 6 月至 2006 年 5 月河北医科大学第四医院外科收治乳腺癌患者 681 例, 其中家族性乳腺癌 18 例, 散发性乳腺癌 663 例。家族性乳腺癌的确定标准^[2]: 家族中一级亲属中有 2 例或 2 例以上的乳腺癌患者。患者全部为女性, 年龄 24 ~ 80 岁, 中位年龄 50 岁; 按照 1997 年 UICC 的 TNM 分期标准^[3], I 期 63 例, II 期 465 例, III 期 102 例, 分期不明者(活检或化疗后) 51 例。按 1987 年全国乳腺癌专业会议制定的病理分类方案^[4]进行分类: 浸润性导管癌者 369 例, 浸润性小叶癌 194 例, 髓样癌 31 例, 黏液腺癌 20 例, 增生癌变(倾向) 39 例, 其他类型 21 例, 不明者 7 例(隐性乳癌)。组织学分级: I 级 ~ II 级 483 例, III 级 122 例, 因标本问题不能分级者 76 例。

1.2 实验方法

统计分析家族性和散发性乳腺癌在发病年龄、绝经状况、肿瘤大小、病理类型、腋淋巴结转移、临床分期、组织学分级、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2(C-erbB-2)以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白表达等方面的差异。

1.3 统计学处理

统计分析运用 SPSS 12.0 统计软件包中的 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特点

家族性乳腺癌组织学分级为Ⅲ级的比例(44.4%)明显高于散发性乳腺癌(17.2%),两组间差异有统计学意义($P < 0.01$);家族性乳腺癌的 ER 阴性率(50.0%)明显高于散发性乳腺癌(27.0%),两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);家族性乳腺癌和散发性乳腺癌患者在年龄分布、绝经状况、肿瘤大小、临床分期、病理类型、腋淋巴结转移率、PR 等方面的差异无统计学意义(P 值均大于 0.05,表 1)。

2.2 分子生物学特性

家族性乳腺癌的 VEGF 表达阳性率(44.4%)高于散发性乳腺癌(21.9%),两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);家族性乳腺癌 C-erbB-2 表达的阳性率(44.4%)高于散发性乳腺癌(36.5%),但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

3 讨论

近年来,乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势,其中家族性乳腺癌约占全部乳腺癌的 5% ~ 10%^[1]。日本 2000 年报道家族性乳腺癌病例占同期全部乳腺癌的 9.2%^[5],而国内最近报道的家族性乳腺癌占同期全部乳腺癌的 4.4%^[2]和 5.52%^[6]。本课题共统计一年中在河北医科大学第四医院外科住院的乳腺癌患者 681 例,其中家族性乳腺癌 18 例,仅占 2.64%,低于国内外水平。对于这种情况,作者认为,首先与家族性乳腺癌的定义不统一所致的统计结果差异有关。关于家族性乳腺癌的定义有:(1)家族性乳腺癌^[6]是具有家族聚集性的乳腺癌,其特征为父系或母系中至少有 3 个亲属患乳腺癌,有乳腺癌和卵巢癌家族史且有双侧发病和/或年轻时发病的家族史。也有学者认为一个家族中有 2 个具有血缘关系的成员患有乳腺癌,即为家族性乳腺癌。(2)家族性乳腺癌^[7]是家系三级亲属中有两人及以上诊断为乳腺癌患者;家系中有乳腺癌,合并有卵巢癌患者;双侧原发乳腺癌患者;年龄小于 30 岁的乳腺癌患者。(3)家族性乳腺癌仅指近亲中两个或更多人患有乳腺癌而已^[8]等等。其次,家族性乳腺癌与家系中基因遗传易感性、以及暴露的环境或饮食生活习惯有关,因此存在种族和地区的差异。

目前,关于家族性乳腺癌与散发性乳腺癌的临床特点和预后,各家报道不一。M. D Anderson 癌症中心的研究表明,遗传性癌症综合征确诊的年龄比普通人群早,如遗传性乳腺癌在 50 岁前确诊的比例较高^[9]。也有研究报道,家族性乳腺癌与散发性乳腺癌患者在年龄分布上差异无统计学意义^[2,10]。本研究中,家族性

表 1 家族性和散发性乳腺癌的临床和分子生物学特征比较

临床资料		家族性乳腺癌 (<i>n</i> = 18)	散发性乳腺癌 (<i>n</i> = 663)	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄	≤35	1 (5.6%)	44 (6.7%)	0.505	0.918
	36 ~ 55	13 (72.2%)	433 (65.3%)		
	56 ~ 70	3 (16.6%)	154 (23.2%)		
	>70	1 (5.6%)	32 (4.8%)		
月经状态	未绝经	11 (61.1%)	344 (51.9%)	0.915	0.633
	已绝经	6 (33.3%)	294 (44.3%)		
	不明 (子宫切除后)	1 (5.6%)	25 (3.8%)		
肿瘤大小/cm	≤2	4 (22.2%)	119 (17.9%)	1.595	0.660
	>2, ≤5	12 (66.7%)	419 (63.2%)		
	>5	2 (11.1%)	74 (11.2%)		
	不明 (活检术后)	0	51 (7.7%)		
病理类型	浸润性导管癌	10 (55.6%)	359 (54.1%)	2.430	0.876
	浸润性小叶癌	4 (22.2%)	190 (28.7%)		
	髓样癌	1 (5.6%)	30 (4.5%)		
	黏液腺癌	1 (5.5%)	19 (2.9%)		
	增生癌变	2 (11.1%)	37 (5.6%)		
	其它	0	21 (3.2%)		
	不明 (隐性乳癌)	0	7 (1.0%)		
腋淋巴结转移	阴性	9 (50.0%)	348 (52.5%)	0.999	0.607
	阳性	9 (50.0%)	286 (43.1%)		
	N ≤ 3	13	513 (77.4%)		
	N > 3	5	121 (18.3%)		
临床分期	不明 (乳房单纯切术后)	0	29 (4.4%)	1.707	0.426
	I	2 (11.1%)	61 (9.2%)		
	II	14 (77.8%)	451 (68.0%)		
	III	2 (11.1%)	100 (15.1%)		
	不明 (活检后)	0	51 (7.7%)		
组织学分级	I ~ II	10 (55.6%)	473 (71.3%)	1.882	0.597
	III	8 (44.4%)	114 (17.2%)		
	不明 (外院活检后)	0	76 (11.5%)		
受体状态	ER -	9 (50.0%)	179 (27.0%)	9.943	0.007
	+	9 (50.0%)	387 (58.4%)		
	不明 (活检、化疗后)	0	97 (14.6%)		
	PR -	6 (33.3%)	181 (27.3%)		
C-erbB-2	+	12 (66.7%)	385 (58.1%)	6.203	0.045
	不明 (活检、化疗后)	0	97 (14.6%)		
	-	10 (55.6%)	324 (48.9%)		
	+	8 (44.4%)	242 (36.5%)		
VEGF	不明 (活检、化疗后)	0	97 (14.6%)	3.088	0.214
	-	10 (55.6%)	421 (63.5%)		
	+	8 (44.4%)	145 (21.9%)		
	不明 (活检、化疗后)	0	97 (14.6%)		
		0	97 (14.6%)	6.783	0.034

乳腺癌与散发性乳腺癌在年龄分布上差异无统计学意义,但 36 ~ 55 岁年龄组中家族性乳腺癌的比例 (72.2%) 高于对照组 (65.3%),而 56 ~ 70 岁年龄组中家族

性乳腺癌的比例(16.6%)则低于对照组(23.2%),提示家族性乳腺癌的发病年龄小于散发性乳腺癌。

国内研究发现家族性乳腺癌与散发性乳腺癌相比,二者在绝经状态和肿瘤大小方面差异均无统计学意义^[2]。本研究结果与之相同。Takayuki 等^[11]研究发现,家族性乳腺癌与散发性乳腺癌患者在病理类型方面差异并无统计学意义。本研究中家族性乳腺癌和散发性乳腺癌的病理类型亦无差异($P=0.876$)。马擘等^[2]研究发现,由于家族性乳腺癌患者的重视,因此其临床分期早于散发性乳腺癌,腋窝淋巴结转移率低。本研究中家族性乳腺癌患者的临床分期和腋淋巴结转移率与散发性乳腺癌患者基本相似,差异无统计学意义,不同于文献报道。我们考虑可能与家族性乳腺癌病例数较少有关。有学者报道^[11],家族性乳腺癌与散发性乳腺癌患者在组织学分级方面无差异,然而本研究结果显示,家族性乳腺癌组织学分级为Ⅲ级的比例(44.4%)明显高于散发性乳腺癌(17.2%),且二者间差异有统计学意义($P=0.007$)。作者认为,家族性乳腺癌组织学分化差,肿瘤恶性程度偏高,提示预后不良。

石小毅等^[12]研究发现,与非家族性乳腺癌相比,家族性乳腺癌 ER 阳性率呈明显增高趋势,但差异无统计学意义。而国外学者报告,家族性乳腺癌 ER/PR 阳性率低于散发性乳腺癌,且差异显著,并多见于 60 岁以上年龄组,提示 ER/PR 阴性可能与晚发的家族性乳腺癌相关^[13]。本文中家族性乳腺癌患者 PR 阳性率与散发性乳腺癌基本相似,两组间差异无统计学意义;但家族性乳腺癌的 ER 阴性率明显高于散发性乳腺癌,考虑可能与家族性乳腺癌患者年龄较轻有关,并提示家族性乳腺癌患者对内分泌治疗的敏感性差,预后不良。

本研究还分析、对比了 C-erbB-2、VEGF 在家族性乳腺癌和散发性乳腺癌中的表达,结果发现:家族性乳腺癌 C-erbB-2 表达(44.4%)稍高于散发性乳腺癌(36.5%),但二者间差异无统计学意义($P=0.213$);家族性乳腺癌的 VEGF 表达阳性率(44.4%)明显高于散发性乳腺癌(21.9%),两组间差异有统计学意义($P=0.034$)。以上结果说明家族性乳腺癌的分子生物学行为较差,提示预后不良。目前国内未发现相应的研究结果。

综上所述,家族性乳腺癌的组织学分化差,ER 表达阴性率高,提示家族性乳腺癌患者内分泌治疗效果不佳,预后较差。

参考文献

- [1] 贺兰湘,张先林.家族性乳腺癌遗传易感基因研究现状.国外医学·遗传学分册,2000,23:236-239.
- [2] 马擘,宁连胜,史玉荣.乳腺癌家族史对乳腺癌临床特点及预后的影响.中华肿瘤防治杂志,2006,13:173-176.
- [3] 陈灿明.乳腺癌病理学进展//沈镇宙,邵志敏.现代乳腺肿瘤学进展.上海:上海科学技术文献出版社,2004:56-78.
- [4] Birner P, Oberhuber G, Staini J, et al. Evaluation of the United States Food and Drug Administration-approved scoring and test system of HER-2 protein expression in breast cancer. Clin Cancer Res, 2001,7:1669-1675.

- [5] Tada T, Kasumi F. Characteristics of familial breast cancer. *Nippon Riusho*, 2000,58:1405 – 1408.
- [6] 邓珊明,王怡,柯杨,等. 9 例家族性乳腺癌患者 BRCA1 基因序列突变分析. *北京大学学报(医学版)*, 2003, 35:373 – 376.
- [7] 甄林林,武正炎,范萍,等. 家族性乳腺癌乳腺癌易感基因-1 突变分析. *中华实验外科杂志*, 2003,20:170 – 171.
- [8] 陈德谊. 遗传性乳腺癌. *国外医学·外科学分册*, 1998,25: 90 – 92.
- [9] Ffey L R. Predisposition of breast cancer// Kelly K H, Geoffrey L R. *Breast Cancer*. New York: Springer Verlag New York Inc, 2001:55 – 92.
- [10] Ccles D, Simmonds P, Goddard T, *et al.* Familial breast cancer: an investigation into the outcome of treatment for early stage disease. *Fam Cancer*, 2001,1:65 – 72.
- [11] Takayuki K, Takashi F, Akashi S, *et al.* Prognosis of breast cancer patients with familial history classified according to their menopausal status. *Breast J*, 2004,10:218 – 221.
- [12] 石小毅,沈明. 雌激素受体表达与癌家族史阳性乳腺癌的关系. *中国肿瘤临床与康复*, 2000,7:14 – 15.
- [13] Fukutomi T, Akashi Tanaka S. Differences in the progesterone receptor contents between familial breast cancer and sporadic breast cancer stratified by patient age. *Surg Today*, 2001,31:963 – 967.

(收稿日期:2007-05-08)

(本文编辑:陈莉)