

## • 临床研究 •

## 年轻乳腺癌患者远处转移潜能的相关因素分析

孟洁 张瑾

**【摘要】 目的** 回顾性分析与年轻乳腺癌患者预后有关的临床病理、生物学特征,评估与远处转移潜能相关的因素。**方法** 收集本院乳腺科 1994 年 1 月至 1998 年 4 月确诊的年龄 $\leq 35$ 岁的原发性乳腺癌患者 191 例,其中 93 例临床资料及随访工作完整,并且 93 例中 63 例肿瘤蜡块可用于生物学指标的免疫组化染色。手术方式包括保乳手术、改良根治术及经典根治术。所有患者按国际抗癌联盟(UICC)1997 年临床分期标准分期。复习病理切片,包括组织学分类及分级、淋巴管侵犯、淋巴结外软组织受累、广泛性导管内成分和淋巴结受累。免疫组化方法检测雌激素受体、孕激素受体、雄激素受体(AR)、c-erbB-2、ki67 及 P53 蛋白表达。术后依据病理及生物学指标给予辅助放射治疗、化疗和内分泌治疗。将 93 例病例按 5 年是否转移分为 2 组,将预后相关因素分为临床、病理及生物学因素。计量资料采用  $\chi^2$  检验进行 5 年转移率趋势分析,转移危险因素分析采用多因素 COX 回归模型,检验水准  $\alpha=0.05$ 。**结果** 随访至 5 年,术后 5 年远处转移 26 例,转移率为 28.0%(26/93)。临床分期 III 期、行经典根治术治疗者 5 年转移率最高(分别为 60.7%及 43.8%, $P<0.01$ )。淋巴结受累 1~3、4~6、 $>6$  枚的远处转移风险是淋巴结阴性的 2.04、3.33、14.63 倍,淋巴结外软组织受累的转移风险是未受累的 2.41 倍,AR 阳性是阴性的 0.15 倍,c-erbB-2(+)、(++)、(+++)分别是 c-erbB2(-)的 13.51、10.39、12.20 倍。**结论** 年轻的晚期乳腺癌患者预后较差,人为干预手段不能从根本上影响预后,病理指标中淋巴结及结外软组织受累情况、生物学因素中 AR 及 c-erbB-2 表达情况是预测远处转移风险的

较佳因素。

【关键词】 乳腺肿瘤； 肿瘤转移； 青年

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

**Analysis of relative factors of distant metastasis in young breast cancer patients**

MENG Jie, ZHANG Jin. *Department of Breast Surgery, Tianjin Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China*

**【Abstract】 Objective** To retrospectively analyze the relationship between clinicopathological and biological characteristics and the outcome in young females with breast cancer and evaluate the relative factors of distant metastasis.

**Methods** The data of 191 cases of  $\leq 35$ -year-old women with primary breast cancer treated from January 1994 to April 1998 in Tianjin Cancer Hospital were retrospectively analyzed. The follow-up clinical data of 93 of the 191 cases were complete. Sixty-three samples were available for immunohistochemical analyses. The surgical operation included breast-conserving therapy, modified mastectomy and radical mastectomy. Clinical staging were consistent with the 1997 UICC TNM classification. The histological specimens were reviewed. The pathological parameters including pathological type, histological grade, lymphatic vessel invasion, fat involvement, extensive intraductal component and lymph node status were determined. Various biological factors including estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), androgen receptor (AR), c-erbB-2, ki67 and p53 were tested with immunohistochemistry. The adjuvant radiation therapy, chemotherapy and hormonal therapy after operation were carried out on the basis of pathological and biological features. The 93 cases were divided into two groups according to metastasis and non-metastasis within 5 years. The prognosis-related factors including clinical factors, pathological and biological factors were evaluated. Chi-square test was used for analysis of 5-years metastasis status; and multivariate analysis was carried out using Cox proportional hazards models to assess the independent effect of the metastasis factors (the test standard  $\alpha = 0.05$ ). **Results** The 5-year follow-up showed that the metastasis rate in the 93 cases was 28.0% (26/93). The Chi-square test results indicated that the patients with clinical stage III undergoing radical mastectomy had the highest metastasis rate (60.7% and 43.8% respectively,  $P < 0.01$ ). Cox-regression results showed that patients with 1—3, 4—6 and  $> 6$  positive lymph nodes had a higher risk of metastasis than the patients with negative lymph nodes, and RR values were 2.04, 3.33 and 14.63 respectively. The metastasis risk of patients with fat involvement was 2.41 times of the patients without fat involvement. The metastasis risk of patients with AR positive was 0.15 times of the patients with AR negative, and the metastasis risk of c-erbB-2 (+), (++) and (+++) was 13.51, 10.39 and 12.20 times of the patients with c-erbB-2 (—) respectively. **Conclusions**

The young patients with clinical advanced breast cancer have a poor outcome. The therapeutic intervention has no fundamental impact on the outcome of patients. The lymph node and fat involvement status, AR and c-erbB-2 expression

are the factors predicting the distant metastasis risk for young patients with breast cancer.

**【Key words】** Breast neoplasms; Neoplasm metastasis; Young age

年轻乳腺癌患者在临床上较为少见,但近年来随乳腺癌整体发病率增加而有上升趋势,且日益年轻化。综观近10年有关文献,大多数将 $\leq 35$ 岁的乳腺癌患者定义为年轻乳腺癌患者。一般认为其与老年患者相比更具侵袭性,恶性程度更高,远处转移能力更强,且受多种因素的影响。本文为回顾性多因素研究,目的在于通过描述与年轻乳腺癌患者预后有关的临床病理、生物学特征,对预后及预测性指标进行风险评估,分析与远处转移潜能相关的因素。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

收集本院乳腺科1994年1月至1998年4月手术确诊年龄 $\leq 35$ 岁的原发性乳腺癌191例,占同期乳腺癌的6.6%(191/2890),其中93例为初治可手术病例,其临床病理资料及随访工作完整,中位年龄33岁(21~35岁)。乳腺癌家族史阳性10例,占10.8%(10/93)。93例中63例肿瘤蜡块用于制作切片做生物学指标的免疫组化染色。按国际抗癌联盟(International Union Against Cancer, UICC)1997年临床分期标准重新分期。复习病理切片,包括组织学分型及分级、淋巴管侵犯、淋巴结外软组织受累、广泛性导管内成分(extensive intraductal component, EIC)和淋巴结受累等。病理分类按2003 WHO标准<sup>[1]</sup>。

### 1.2 治疗情况

术前病理证实为乳腺癌者给予新辅助化疗,无病理结果者先行肿块切除,冰冻切片确诊为乳腺癌后根据分期再行保乳手术、改良根治术或经典根治术。术后依据肿瘤大小、组织学分级、淋巴结受累等病理指标及激素受体情况,给予辅助放射治疗、化疗和内分泌治疗。化疗方案以CAF、CEF、AC为主。CAF方案为第1天用环磷酰胺(CTX) 600 mg/m<sup>2</sup>、多柔比星(ADM) 60 mg/m<sup>2</sup>、5-氟脲嘧啶(5-FU) 500 mg/m<sup>2</sup>, 21 d为1个周期,共6个周期;CEF方案CTX、5-FU剂量同上,表阿霉素75 mg/m<sup>2</sup>,疗程同CAF;AC方案ADM、CTX剂量及疗程同CAF。腋淋巴结阳性者补加锁骨上下区和内乳区放射治疗,锁骨区50 Gy,内乳区25 Gy。激素受体ER/PR阳性者口服三苯氧胺10 mg 每日2次,5年。

### 1.3 免疫组化染色

选取患者最佳石蜡组织块63例,切片厚度4  $\mu$ m,采用免疫组化三步法常

规操作技术检测 ER、PR、AR、c-erbB-2、ki67、P53 在乳腺癌组织中的表达(单克隆抗体及 SP 检测试剂盒购自北京中山金桥生物技术有限公司)。用已知阳性乳腺导管癌切片作阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。结果观察采用双盲法。除 c-erbB-2 蛋白表达于细胞膜外,其余蛋白表达于细胞核。高倍镜下取 4 个视野各计数 200 个细胞,按阳性细胞所占百分比确定。c-erbB-2:阴性为肿瘤细胞染色 $\leq 10\%$ ;阳性(+):不完整胞膜染色 $> 10\%$ ;阳性(++):较弱但完整胞膜染色 $> 10\%$ ;阳性(+++):较强的完整胞膜染色 $> 10\%$ 。ER、PR、AR:阳性细胞数 $\geq 15\%$ 为阳性。p53:阴性为肿瘤细胞染色 $\leq 10\%$ ;阳性(+):染色 $10\% \sim 30\%$ ;阳性(++):染色 $30\% \sim 50\%$ 。ki67:阳性细胞数 $> 10\%$ 为阳性。(判断标准参考本院乳腺病理研究室资料)。

#### 1.4 统计学处理

无病生存时间为原发性乳腺癌被确诊至远处转移事件发生的时间或至 5 年时间未发生转移。将 93 例患者按 5 年是否发生远处转移分为 2 组,预后相关因素分为临床(包括治疗)、病理及生物学因素,计量资料采用  $\chi^2$  检验进行 5 年转移率趋势分析。辨认转移危险因素采用逐步向前法引入多因素 COX 回归模型,检验水准  $\alpha = 0.05$ ,使用统计软件 SPSS11.0 完成。

## 2 结果

### 2.1 随访结果

随访至 5 年,术后 5 年远处转移 26 例,转移率为  $28.0\% (26/93)$ ,转移部位肺 9 例,骨 7 例,肝 2 例,其余部位 8 例。5 年转移组及非转移组年龄分别为  $(32.08 \pm 3.33)$  岁和  $(32.22 \pm 2.60)$  岁,具有可比性。

### 2.2 5 年转移率趋势分析

临床分期不同转移率不同,III 期 5 年转移率最高( $60.7\%, P < 0.01$ );不同手术方式的转移率差异有统计学意义,采用经典根治术者 5 年转移率最高( $43.8\%, P < 0.01$ );其余治疗因素未显示与转移率相关( $P > 0.05$ )。在病理因素中,组织学分级、淋巴管侵犯、淋巴结外软组织受累、淋巴结受累不同亚型的无病生存时间不同( $P < 0.05$ )。在生物学因素中,不同 AR、c-erbB-2 表达的 5 年转移率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余指标差异无统计学意义(表 1、图 1~4)。

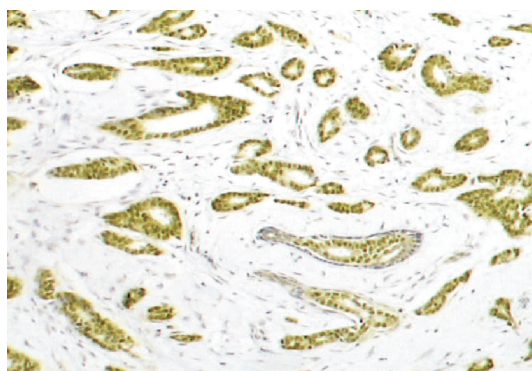
### 2.3 COX 比例风险模型分析转移危险因素

将上述病理及生物学因素引入 COX 模型,可以看出淋巴结受累 1~3、4~6、 $> 6$  枚的远处转移风险是淋巴结阴性的 2.04、3.33、14.63 倍,淋巴结外软组织受累的转移风险是未受累的 2.41 倍;AR 阳性的转移风险是阴性的 0.15 倍,c-erbB-2(+)、(++、(+++) 的远处转移风险分别是 c-erbB-2(-) 的 13.51、10.39、12.20 倍(表 2、图 5~8)。

表 1 年轻乳腺癌患者的 5 年转移率趋势分析

因素	未转移组 (例)	转移组 (例)	$\chi^2$ 值	P 值
临床分期			20.17	0.00
0 期	2	0		
I 期	15	1		
II 期	39	8		
III 期	11	17		
术式			12.01	0.00
保乳手术	3	0		
改良根治术	37	5		
经典根治术	27	21		
组织学分级			7.99	0.02
I	10	1		
II	35	10		
III	17	15		
淋巴管侵犯			14.13	0.00
—	57	12		
+	9	12		
++	1	2		
结外软组织受累			18.12	0.00
—	54	9		
+	13	17		
淋巴结状况			38.09	0.00
—	37	3		
1~3	21	4		
4~6	5	2		
>6	4	17		
雄激素受体			4.76	0.03
—	19	13		
+	23	4		
c-erbB-2			34.87	0.00
—	34	0		
+	2	4		
++	5	10		
+++	2	3		

病理分类中仅浸润性癌作组织学分级,故分级 88 例;生物学指标作免疫组化染色有掉片现象,故雄激素受体 59 例,c-erbB-2 60 例。

图 1 浸润性导管癌雄激素受体表达(+)(S-P 染色  $\times 100$ )



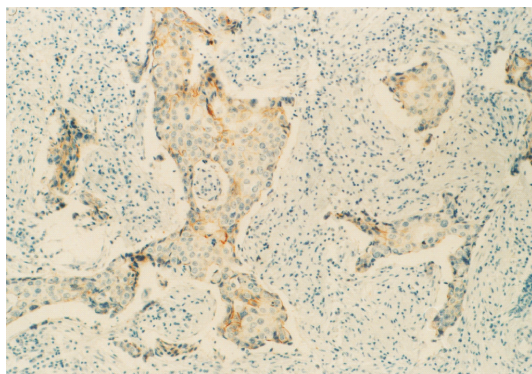


图 2 浸润性导管癌的 c-erbB-2 蛋白表达(+)(S-P 染色×100)

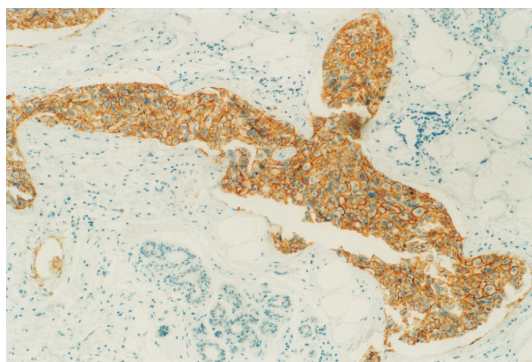


图 3 浸润性导管癌的 c-erbB-2 蛋白表达(++) (S-P 染色 ×100)

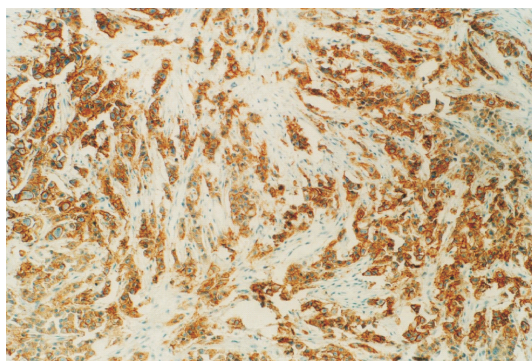


图 4 浸润性导管癌的 c-erbB-2 蛋白表达(++)(S-P 染色 ×100)

表 2 年轻乳腺癌患者远处转移风险的 COX 模型分析

因素	Wald	RR	95%CI	P 值
淋巴结状况				
阴性	24.13			0.00
1~3	0.88	2.04	(0.46~9.13)	0.35
4~6	1.69	3.33	(0.54~20.51)	0.19
>6	16.84	14.63	(4.06~52.71)	0.00
软组织受累				
-/+	3.98	2.41	(1.01~5.73)	0.04
雄激素受体				
-/+	5.86	0.15	(0.03~0.69)	0.02
c-erbB-2				
阴性	8.11			0.04
+	3.99	13.51	(1.05~173.33)	0.04
++	7.32	10.39	(1.91~56.60)	0.01
+++	5.22	12.20	(1.43~104.41)	0.02

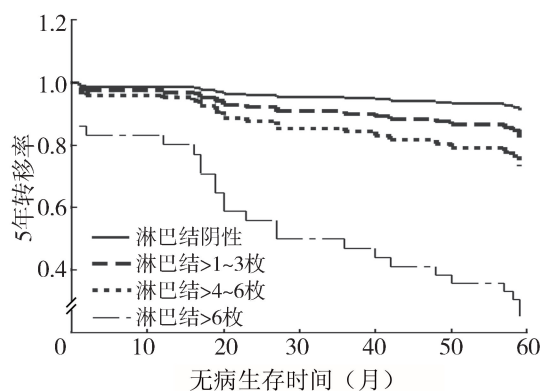


图 5 淋巴结受累亚型的远处转移风险

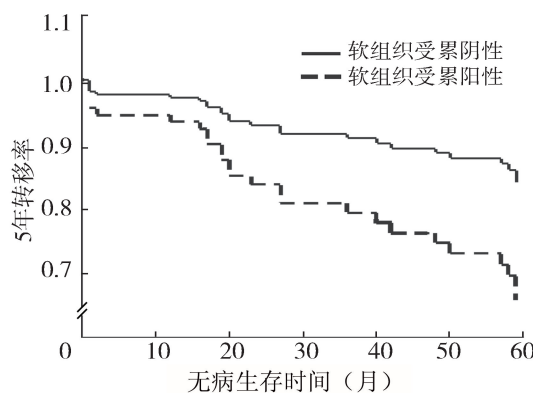


图 6 淋巴结外软组织受累的远处转移风险

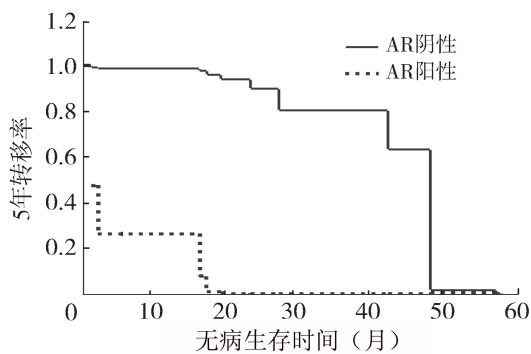


图 7 不同雄激素受体表达的远处转移危险

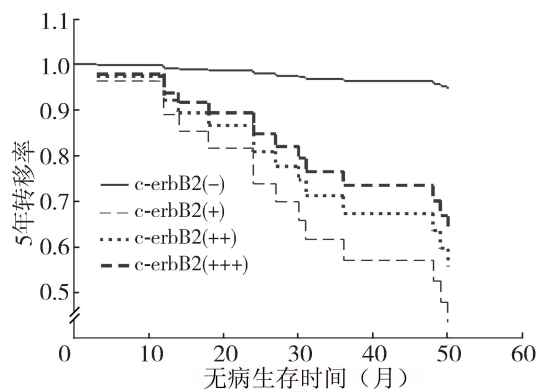


图 8 c-erbB-2 过表达的远处转移危险

### 3 讨论

乳腺癌是全球妇女第二大癌症死亡原因。近年来年轻乳腺癌的发病率呈上升趋势,占同期乳腺癌人群的 5%~20%。本组年龄 $\leq 35$  岁的乳腺癌患者所占比例为 6.6%(191/2890),5 年转移率为 28.0%(26/93)。

年轻乳腺癌患者的临床、病理及生物学特征不同于年老患者,其疾病自然病程亦不同于一般乳腺癌,预后更差<sup>[2-3]</sup>。笔者认为有必要从临床、预后标志物方面分析年轻患者乳腺癌的本质及转移潜能,预见其远处转移风险,并从预测标志物角度确定个体化最佳治疗方案。从临床方面分析,年龄本身就被认为是预后不良因素<sup>[4]</sup>,对于预后亦有预测价值<sup>[5]</sup>。在其他临床因素中,可细化出临床分期 III 期、行根治术治疗者转移率最高,反映了这部分患者病情晚,无病生存时间短于早期病例,即使手术范围扩大仍难改善预后。但上述因素不能反映肿瘤自身的生物学行为。综合本组结果,中晚期患者即使采取了严格的治疗手段,仍易发生远处转移,人为干预手段不能从根本上影响预后,只能一定程度上改善预后。

预后标志物主要包括病理及生物学因素。在病理因素中,淋巴结状况是影响预后的主要因素。Foo 等<sup>[6]</sup>分析了 106 例年龄 $\leq 40$  岁的乳腺癌患者,年轻乳腺癌患者淋巴结转移率高,与 $> 40$  岁组相比为 51.5%比 38.1%( $P < 0.05$ )。本组腋淋巴结阳性者远处转移风险增加,淋巴结阴性及转移 1~3、 $> 6$  枚的 5 年转移率分别为 7.5%、16.0%和 81.0%,呈逐渐上升趋势( $P < 0.01$ )。同时 COX 模型分析显示,淋巴结受累 1~3、4~6、 $> 6$  枚的转移危险分别是阴性的 2.04、3.33、14.63 倍;此外,转移淋巴结的癌细胞侵犯到淋巴结外软组织为预后不佳的征象<sup>[7]</sup>。本组淋巴结外软组织阴性及阳性的 5 年转移率为 14.3%和 56.7%( $P < 0.01$ ),阳性者其转移风险是阴性的 2.41 倍。侵袭性生物学行为可在一定程度上解释年轻乳腺癌患者预后不佳的原因。生物学指标包括:(1)c-erbB-2 与淋巴结状况同等重要,甚至可作为一独立指标<sup>[8]</sup>;(2)ki67 与细胞增殖密切相关,可作为一项独立判断预后的指标;(3)p53 抑癌基因突变与乳腺癌密切相关,亦是判断预后的有效指标;(4)激素受体包括 ER、PR、AR。研究显示,评估转移风险有意义的指标是激素受体<sup>[9-10]</sup>和 c-erbB-2,其余指标未显示出相关性。Gonzalez Angulo 等<sup>[11]</sup>分析了 1990 年至 2002 年 452 例 $\leq 35$  岁乳腺癌患者的病例资料,评估与生存率相关的因素,发现激素受体(ER、PR)阴性者生存率低,无复发时间短( $P < 0.01$ )。Guarra 等<sup>[12]</sup>分析 108 例 $\leq 35$  岁的乳腺癌患者,中位随访 6 年,结论为 PR 表达状态与生存率相关。本研究未发现 ER、PR 表达情况与无病生存率的相关性,但较值得关注的分析结果是 AR 表达情况与 5 年转移率相关,AR 阴性的转移风险高于阳性。Dipen 等<sup>[13]</sup>研究了 44 例 $\leq 30$  岁的乳腺癌患者,c-erbB-2 阳性率为 44%,与淋巴结转移有关,也与本研究的结论一致。本组患者的 c-erbB-2 表达率为 43.3%(26/60),高于整体乳腺癌人群的 20%~30%,c-erbB-2 (+)、



(++)、(+++)的转移风险分别是 c-erbB-2(+)的13.51、10.39、12.20 倍,其可作为年轻患者乳腺癌侵袭性强的行为指标。以上结果表明淋巴结及软组织受累、AR 阴性、c-erbB-2过表达将增加远处转移的危险性。

预测性标志物可明确治疗方案对患者的有效性,同时具有预后价值,主要包括激素受体类及c-erbB-2。AR 阴性、c-erbB-2 过表达者,不但无病生存期短,易发生远处转移,而且与治疗措施的选择相关。对于这两项指标预示预后差的个体应加强全身治疗,尤其是蒽环类抗生素的使用及靶向治疗。

本文强调激素受体检测对于年轻乳腺癌预测预后和指导治疗的重要性。AR 常与 ER、PR 共表达于乳腺癌中,其在乳腺癌生物学行为中的作用已受到关注<sup>[14-15]</sup>。目前关于 AR 的文献较少,尤其在年轻乳腺癌研究中。一般认为乳腺癌 AR 表达阳性者预后较好,ER 与 AR 表达均阳性的乳腺癌比单纯 ER 阳性者对内分泌治疗更有效。本组结果提示今后加强 AR 作用机制的研究,对评估转移风险及指导内分泌治疗更有益处。

准确的预后评估不但能明确疾病的自然进程(即转移能力),而且对于患者在疾病早期接受适当的个体化治疗很关键。对转移风险高的乳腺癌个体应采取更严格的全身治疗及适当的内分泌治疗、靶向治疗,以降低死亡风险。

### 参考文献

- [1] 付丽,傅西林. 乳腺肿瘤病理学. 北京:人民卫生出版社,2008:285—287.
- [2] EI Saghir N S, Seoud M, Khalil M K, *et al.* Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer*, 2006,6: 194—204.
- [3] Chan A, Pintilie M, Vallis K, *et al.* Breast cancer in women  $\leq$  35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann Oncol*, 2000, 11: 1255—1262.
- [4] Maggard M A, O'Connell J B, Lane K E, *et al.* Do young breast cancer patients have worse outcomes? *Surg Res*, 2003,113:109—113.
- [5] Han W, Kim S W, Park I A, *et al.* Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*, 2004,17:82—90.
- [6] Foo C S, Su D, Chong C K, *et al.* Breast cancer in young Asian women: study on survival. *ANZ J Surg*, 2005,75:566—572.
- [7] 王德延. 乳腺癌淋巴结外转移对预后的影响. 天津医药肿瘤学附刊, 1965,3:146—149.
- [8] 王哲海. HER-2 过表达对乳腺癌治疗策略的影响. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008,2:88—102.
- [9] Curigliano G, Rigo R, Colleoni M, *et al.* Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: response according to biologic and endocrine features. *Clin Breast Cancer*, 2004, 5: 125—130.
- [10] Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen H M, *et al.* Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer*, 2005, 41:1446—52.
- [11] Gonzalez Angulo A M, Broglio K, Kau S W, *et al.* Women age  $\leq$  35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer*, 2005,103:2466—2472.
- [12] Guerra I, Algorta J, Díaz de Otazu R, *et al.* Immunohistochemical prognostic index for breast cancer in young women. *Molecular Pathol*, 2003, 56:323—327.
- [13] Dipen M, Lavinia P, Sijan W, *et al.* HER-2/*neu* and p53 overexpression as biomarkers of breast

carcinoma in women aged 30 years and younger. *Cancer*, 2005, 83:900—905.

- [14] Riva C, Dainese E, Caprara G, *et al.* Immunohistochemical study of androgen receptor in breast carcinoma: evidence of their frequent expression in lobular carcinoma. *Virchows Arch*, 2005, 447: 695—700.
- [15] Moinfar F, Okcu M, Tsybrovskyy O, *et al.* Androgen receptors frequently are expressed in breast carcinoma: potential relevance to new therapeutic strategies. *Cancer*, 2003, 98:703—711.

(收稿日期:2008-09-10)

(本文编辑:罗承丽)

孟洁,张瑾. 年轻乳腺癌患者远处转移潜能的相关因素分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009, 3(2):163—172.