

• 论著 •

青年乳腺癌及其分子亚型的临床特征分析

梁秀清 周文斌 丁强 刘晓安 查小明 王水

【摘要】 目的 探讨青年乳腺癌及其分子亚型的临床病理特点及预后情况。**方法** 回顾性分析 2003 年 5 月至 2009 年 12 月期间南京医科大学第一附属医院乳腺外科收治的 77 例青年乳腺癌患者(≤ 35 岁)的临床资料,将其中 69 例浸润性癌,按照 ER、PR 和 HER-2 的表达情况分成 4 种分子亚型,即 Luminal A 型、luminal B 型、HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌,并分析各亚型的临床病理特点及预后情况。定量资料的比较采用单因素方差分析,定性资料的比较采用非参数检验或 Fisher 确切概率检验。**结果** 全组青年乳腺癌患者占同期乳腺癌的 7.2% (77/1065),其中 T₃ 期(>5 cm)38 例(49.4%, 38/77),淋巴结转移 37 例,转移率为 48.1% (37/77)。临床分期 II、III 期的患者分别占 42.9% (33/77) 和 35.1% (27/77)。77 例患者中浸润性癌 69 例,其中 luminal A 型 34 例(49.3%, 34/69),luminal B 型 8 例(11.6%, 8/69),HER-2 过表达型 12 例(17.4%, 12/69),三阴性乳腺癌 15 例(21.7%, 15/69)。各亚型乳腺癌在年龄、肿瘤直径、淋巴结转移、临床分期、脉管浸润、肿瘤分级及 p53 分布的差异均无统计学意义($P>0.050$)。**结论** 青年乳腺癌患者临床分期比较晚,但不同分子亚型乳腺癌的临床病理特点无差别,分子分型是否有利于指导青年乳腺癌患者的个体化治疗有待于进一步研究。

【关键词】 乳腺肿瘤;青年;分子分型;临床病理特征

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

Clinical characteristics of different molecular subtypes of breast cancer in young patients LIANG Xiu-qing, ZHOU Wen-bin, DING Qiang, LIU Xiao-an, ZHA Xiao-ming, WANG Shui. Department of Breast Surgery, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: DING Qiang, E-mail: dqnj2000@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics and prognosis of different molecular subtypes of breast cancer in young patients. **Methods** The clinical data of 77 young breast cancer patients (≤ 35 years old) treated in Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, from May 2003 to December 2009 were retrospectively analyzed. Of these 77 patients, 69 were diagnosed as having invasive cancers, then they were categorized into four molecular subtypes: luminal A, luminal B, HER-2 over-expressing and triple negative, based on immunohistochemistry (IHC) of ER, PR, HER-2 expression. The clinical characteristics and prognosis of different molecular subtypes were analyzed. One-way ANOVA was used for quantitative data, and nonparametric rank test or Fisher's exact test was used for qualitative data. **Results** The number of young breast cancer patients accounted for 7.2% (77/1065) of this group in the same period (1065 patients), including 38 (49.4%, 38/77) in T₃ stage (>5 cm), and 37 (48.1%, 37/77) with axillary lymph node metastases. The proportions of clinical stage II and III were 42.9% (33/77) and 35.1% (27/77) respectively. Sixty-nine patients had invasive carcinoma among the 77 young patients, including 34 patients (49.3%, 34/69) in luminal A subtype, 8 (11.6%, 8/69) in luminal B subtype, 12 (17.4%, 12/69) in HER-2 over-expressing subtype, and 15 (21.7%, 15/69) in triple negative subtype. There were no statistically significant differences among different molecular subtypes regarding the age, tumor size, lymph node metastasis, clinical stage, lymph vascular invasion, tumor grade, and p53 status ($P>$

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.01.003

基金项目:卫生部“十一五”支撑计划资助项目

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院乳腺外科

通信作者:丁强, E-mail: dqnj2000@yahoo.com.cn

0.050)。 **Conclusions** The clinical stage of young breast cancer patients is more advanced, but there are no significant differences in clinicopathologic characteristics among different molecular subtypes. Furthermore, whether the molecular subtype is valuable to guide the individualized treatment of young breast cancer patients still needs further confirmation.

【Key words】 breast neoplasms; young patients; molecular subtype; clinicopathologic characteristics

青年乳腺癌(≤ 35 岁)患者在临床上较少见,其侵袭性强,预后差。但近年来,随着乳腺癌整体发病率的增加,其发病率有上升趋势^[1]。目前,国内研究多集中在其与非青年乳腺癌患者生存率的比较和预后分析,以及青年乳腺癌总体特点的描述。有关分子分型与青年乳腺癌关系的研究报道较少。本文旨在探讨不同分子亚型的青年乳腺癌患者的临床病理特点及预后。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2003 年 5 月至 2009 年 12 月间,来我院就诊并获得明确病理诊断的原发性乳腺癌患者共 1065 例,均为女性。其中青年乳腺癌患者(≤ 35 岁)共 77 例,占同期乳腺癌患者的 7.2% (77/1065),平均年龄为 32.1 岁(22.0 ~ 35.0 岁)。所有病例的临床资料、病理切片及随访资料完整,均按照 2002 年美国肿瘤研究联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)乳腺癌分期标准(第 6 版)进行分期。

1.2 病理资料

复习病理切片,包括组织学分类及分级、脉管侵犯、软组织受累和淋巴结受累。病理分类按 2003 年 WHO 标准。

通过免疫组化方法判定 ER 和 PR 状态,以细胞核内出现棕黄色颗粒沉着为有效阳性细胞,当阳性肿瘤细胞数 $> 10\%$ 时判为 ER (PR) 阳性。HER-2 的状态通过免疫组化或荧光原位杂交的方法测定,其判定标准参照《乳腺癌 HER-2 检测指南》^[2],HER-2 阳性定义为免疫组化(+++)或荧光原位杂交基因扩增。

根据免疫组化结果将乳腺癌分成 4 种不同的亚型^[3]:(1) luminal A 型:ER 阳性和(或)PR 阳性、HER-2 阴性;(2) luminal B 型:ER 阳性和(或)PR 阳性、HER-2 阳性;(3) HER-2 过表达型:ER 阴性、PR 阴性、HER-2 阳性;(4) 三阴性乳腺癌:ER 阴性、PR 阴性、HER-2 阴性。

1.3 治疗方法

根据临床分期和患者实际情况,决定是否给予新辅助治疗以及选择何种手术方式(保留乳房手术、改良根治术或经典根治术)。术后结合肿瘤直径、组织学分级、淋巴结状况等病理指标以及激素受体情况,给予辅助化疗、放疗和内分泌治疗。

1.4 随访

所有患者均从确诊之日起开始计算生存时间,末次随访时间为 2010 年 7 月。本组患者的中位随访时间为 28 个月(7 ~ 88 个月),无失访,随访率为 100%。

1.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS16.0 统计软件进行统计学处理。本研究中患者年龄呈正态分布、方差整齐,可运用方差分析比较各分子亚型在年龄上的差异,同时采用非参数检验和 Fisher 确切概率检验比较各亚型在肿瘤直径、淋巴结状况等特征上的差异,以 $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 青年乳腺癌患者的临床病理特征

全组青年乳腺癌患者(≤ 35 岁)占同期乳腺癌的 7.2% (77/1065)。病理证实为浸润性癌 69 例(89.6%, 69/77),导管内癌 6 例(7.8%, 6/77),类型不明确 2 例(2.6%, 2/77)。本组肿瘤直径不详 8 例, T_1 期(≤ 2.0 cm)28 例(36.4%, 28/77), T_2 期($> 2.0 \sim 5.0$ cm)3 例(3.9%, 3/77), T_3 期(> 5.0 cm)38 例(49.4%, 38/77)。77 例患者中(2 例不详),无淋巴结转移者 38 例,伴腋窝淋巴结转移者 37 例,转移率 48.1% (37/77)。37 例伴淋巴结转移的患者均有明确的病理分期,其中 N_1 期(1 ~ 3 枚淋巴结转移)18 例(48.6%, 18/37), N_2 期(4 ~ 9 枚淋巴结转移)13 例(35.1%, 13/37), N_3 期(≥ 10 枚淋巴结转移)6 例(16.2%, 6/37)。全组无法进行临床分期 8 例(10.4%, 8/77),临床分期为 I 期 9 例(11.7%, 9/77),II 期 33 例(42.9%, 33/77),III 期 27 例(35.1%, 27/77)。

2.2 不同分子亚型青年乳腺癌的临床病理特征

在 77 例患者中,69 例确诊为浸润性癌,其中 luminal A 型 34 例(49.3%,34/69),luminal B 型 8 例(11.6%,8/69),HER-2 过表达型 12 例(17.4%,12/69),三阴性乳腺癌 15 例(21.7%,15/69)。不同分子亚型的患者在年龄、肿瘤直径、淋巴结转移状况、脉管浸润以及临床分期等的分布差异均无统计学意义($P>0.050$,表 1、2)。

2.3 不同分子亚型青年乳腺癌的局部复发和远处转移情况

在 69 例浸润性乳腺癌患者中,局部复发 2 例,其中 luminal A 型 1 例,HER-2 过表达型 1 例。远处转移 4 例,4 种亚型均各有 1 例。全组青年乳腺癌患者中 luminal A、luminal B、HER-2 过表达型及三阴性乳腺癌的 28 个月 DFS 分别为 94.1%

(32/34)、87.5% (7/8)、83.3% (10/12)、93.3% (14/15)(表 3)。

3 讨论

据近 10 年的文献报道,青年乳腺癌患者年龄规定有 ≤ 30 岁、 ≤ 35 岁、 ≤ 40 岁几种,大多数文章认定为 ≤ 35 岁^[4],本研究亦采用此规定。近年来,乳腺癌发病率在世界范围内呈上升趋势,青年

表 1 不同分子亚型患者的年龄分布特征比较

分子亚型	例数	年龄(岁)	统计量	P 值
luminal A	34	31.8 \pm 3.3	1.452	0.236
luminal B	8	31.3 \pm 2.8		
HER-2 过表达	12	31.7 \pm 3.9		
三阴性乳腺癌	15	33.5 \pm 2.0		

表 2 不同分子亚型患者的临床病理特征比较

特征	分子亚型 ^a (例)				统计量	P 值
	luminal A(n=34)	luminal B(n=8)	HER-2 过表达(n=12)	三阴性乳腺癌(n=15)		
肿瘤直径					3.332	0.343
T ₁ (≤ 2.0 cm)	14	1	6	5		
T ₂ (>2.0 ~ 5.0 cm)	1	1	1	0		
T ₃ (>5.0 cm)	17	6	4	8		
T _x	2	0	1	2		
转移淋巴结数目					1.949	0.583
N ₀ (0)	17	3	6	9		
N ₁ (1 ~ 3)	7	3	2	5		
N ₂ (4 ~ 9)	5	1	4	1		
N ₃ (≥ 10)	5	1	0	0		
肿瘤分级 ^b						0.088 ^d
II	15	4	4	3		
III	2	1	3	4		
NR	17	3	5	8		
p53						0.143 ^d
阳性	22	2	5	6		
阴性	11	6	6	7		
NR	1	0	1	2		
脉管是否浸润						0.550 ^d
是	2	1	1	0		
否	32	7	11	15		
临床分期 ^c					3.097	0.377
I	5	0	2	1		
II	15	3	5	9		
III	12	5	4	3		
T _x N _x	2	0	1	2		

a: 只有病理诊断为浸润性癌的 69 例患者参与分子分型; b: 肿瘤分级 I 级 0 例; c: 由于远处转移是随访时发现并非诊断时, 所以不记为 M₁ 期; d: Fisher 确切概率检验; NR: 未记录; TxNx: 肿瘤直径(T)和(或)淋巴结转移数目(N)不明确

表 3 不同分子亚型患者的局部复发和远处转移比较

特征	分子亚型 ^a (例)				P 值
	luminal A(<i>n</i> =34)	luminal B(<i>n</i> =8)	HER-2 过表达(<i>n</i> =12)	三阴性乳腺癌(<i>n</i> =15)	
局部复发					0.543 ^b
是	1	0	1	0	
否	33	8	11	15	
远处转移					0.488 ^b
是	1	1	1	1	
否	33	7	11	14	
无瘤生存					0.533 ^b
是	32	7	10	14	
否	2	1	2	1	

a: 只有病理诊断为浸润性癌的 69 例患者参与分子分型; b: Fisher 确切概率检验

患者发病率也有所增加。有研究报道,青年乳腺癌占同期乳腺癌的 5%~20%^[5]。在我院收治的乳腺癌患者中,年龄≤35 岁者所占比例约为 7.2% (77/1065)。一般认为,青年乳腺癌的临床病理分期较晚^[6],更具侵袭性,恶性程度高,预后差。本研究也显示,青年患者的肿块偏大,>5.0 cm 者(T₃ 期)约占 49.4% (38/77);伴腋窝淋巴结转移的患者达 48.1% (37/77);临床分期也以Ⅱ、Ⅲ期居多,分别为 42.9% (33/77) 和 35.1% (27/77)。但患者年龄是否为独立预后因素,仍存在争议。青年患者预后差,一方面是由于其具有不良的病理特征和侵袭性强的生物学指标;另一方面由于青年乳腺癌患者自身的生理特点,导致早期诊断有一定的困难,常见的延误原因包括^[7]:青年女性自身不够重视,保健意识薄弱,自检困难以及恐惧、害羞等心理导致就诊延迟;青年女性的乳房丰硕、密实、富有结节感,受月经周期的影响大,容易干扰医生检查及影像学改变导致漏诊、误诊;缺乏严格的筛查和随访制度。

乳腺癌是在生物学上具有高度异质性的恶性肿瘤,即使具有相同的临床病理分期,不同的患者其临床治疗反应及预后也有所差异。随着人类生物医学进入分子水平时代,传统的病理形态学诊断及分期已不能完全适应当今肿瘤学研究发展的需要^[8]。2000 年,Perou 等^[9]最先对乳腺癌的基因表达进行研究,并提出了乳腺癌的分子分型。作者根据肿瘤组织基因谱表达的差异,将乳腺癌分成 ER 阳性和 ER 阴性两组,又按 HER-2 的表达情况,将 ER 阳性组分成两种亚型,即 luminal A 型和 luminal B 型;ER 阴性组分成 HER-2 过表达型、

Basal-like 型和 Normal-like 型等。但是,乳腺癌基因的检测方法尚无统一标准,难以在临床上广泛应用。目前应用最多的仍是根据免疫组化检测方法,将乳腺癌分成 4 种亚型,即 luminal A 型、luminal B 型、HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌。

关于各亚型乳腺癌的发病率,由于检测方法不统一,检测样本量不相同,以及种族、地域的影响,各文献报道的结果并不完全一致。大部分学者认为 luminal A 型是乳腺癌最常见的分子亚型,发病率为 44.5%~69.0%^[8]。Ihemelandu 等^[10]的研究显示,luminal A 型乳腺癌整体发病率为 50%,luminal B、HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌分别为 14.1%、12.7%、23.2%。杨钱等^[11]报道的 luminal A 型、luminal B 型、HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌的发病率分别为 68.6%、4.3%、4.6% 和 22.5%。本研究结果显示,luminal A 型、luminal B 型、HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌在青年患者中所占的比例分别为 49.3% (34/69)、11.6% (8/69)、17.4% (12/69)、21.7% (15/69),与 Ihemelandu 等报道的结果基本一致。

连臻强^[12]和杨钱等^[11]的研究结果显示,各分子亚型在年龄、月经状况、肿瘤直径、淋巴结转移状况和临床分期等的差异均无统计学意义。而 Carey 等^[13]的研究却显示,年龄、月经状况、淋巴结状况及细胞学分级等指标在各分子亚型间的差异均有统计学意义,但各分子亚型在临床分期方面的差异无统计学意义($P=0.060$)。魏志敏等^[14]报道分子分型在肿瘤直径($P<0.050$)和组织学分级($P<0.010$)的差异有统计学意义,而淋巴结转移差异无统计学意义($P>0.050$)。本研究

中,青年乳腺癌患者各亚型在年龄、病理诊断、肿瘤直径、淋巴结转移、脉管浸润、肿瘤分级、p53 以及临床分期等的分布差异也无统计学意义($P>0.050$)。乳腺癌各分子亚型的比例和临床特征在不同研究中的差异可能与研究对象的种族、研究的样本量、检测方法、分类标准及研究环境等不同有关。由于有关青年乳腺癌患者分子分型的研究较少,本研究的样本量也比较有限,因此,乳腺癌与青年乳腺癌相比,各分子亚型的比例和临床特征是否有统计学差异,尚需要进一步的研究论证。

许多研究结果均显示,乳腺癌的分子分型与远处转移及预后密切相关。Haffty^[15]和 Ihemelandu 等^[10]报道三阴性乳腺癌的远处转移率明显高于 luminal A 型、luminal B 型、HER-2 过表达型,是预测远处转移的独立预后因素,而局部复发率与其他亚型相比差异无统计学意义。上述研究还显示^[10,12-13,15],HER-2 过表达型和三阴性乳腺癌预后最差,Luminal A 型预后最好,且差异有统计学意义。本研究结果显示,青年三阴性乳腺癌患者并未表现出比其他亚型更明显的局部复发和远处转移,各亚型之间的差异没有统计学意义($P>0.050$)。分析原因可能与以下因素有关:随着对乳腺癌认识的不断深入,治疗方法也进一步完善;对青年乳腺癌患者更重视全身治疗,治疗方案更加积极,接受化疗的比例更高;本中心近年来更加重视三阴性乳腺癌和 HER-2 型乳腺癌的治疗;同时青年患者能更好的配合和坚持治疗等,均有可能引起结果的不一致。另外,由于青年乳腺癌的发病率较低,本研究的样本量相对较小,事件发生的例数比较少,不足以对各分子亚型的无瘤生存、无远处转移生存和总生存等进行生存分析。

目前乳腺癌的分子分型尚无统一标准,不同的检测方法和分类标准也会影响分子分型的结果。随着人类基因组计划的完成以及分子生物学技术的应用,以肿瘤形态学结合基因表达特征的分子分型概念已逐渐为学者们所认同。乳腺癌的分子分型不仅有助于判断预后,还有助于预测肿瘤对治疗的反应^[13]。但基因分型用于乳腺癌个体化治疗还不够成熟,还有约 10% 的肿瘤不能进行基因分型^[16]。总之,不同分子亚型的青年乳腺癌的预后是否有明显的差异,以及如何针对具体的亚型进行有效的个体化治疗仍有待进一步临床

研究。

参考文献

- [1] 孟洁,张瑾. 年轻乳腺癌患者生存率分析[J]. 实用癌症杂志,2008,23(5):486-488, 495.
- [2] 《乳腺癌 HER2 检测指南》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2006,35(10): 631-633.
- [3] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(16): 5367-5374.
- [4] 孟洁,郎荣刚,范宇,等. 年轻乳腺癌患者的病理学和生物学特征及其与预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志,2007,29(4): 284-288.
- [5] Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001 [J]. Eur J Cancer, 2005, 41(10): 1446-1452.
- [6] 李梅芳,何建蓉,沈坤炜,等. 不同年龄段乳腺癌患者的临床病理特点[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2010, 4(5): 558-565.
- [7] 张宝玉. 年轻乳腺癌患者的病理学和特征及与预后的关系[J]. 中华临床实用医学,2009,3(10): 107-108.
- [8] 赵晶,付丽. 乳腺癌的分子分型[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(2): 195-203.
- [9] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
- [10] Ihemelandu CU, Leffall LD, Dewitty RL, et al. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival [J]. J Surg Res, 2007, 143(1): 109-118.
- [11] 杨钱,陈洁,李宏江,等. 不同分子亚型乳腺癌的临床病理特征及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志,2011,33(1): 42-46.
- [12] 连臻强,何洁华,王曦,等. 乳腺癌不同分子亚型的临床特点和生存分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(2): 139-146.
- [13] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. JAMA, 2006, 295(21): 2492-2502.
- [14] 魏志敏,谷海燕,赵洁,等. 乳腺癌的分子分型与临床病理特征的关系[J]. 癌症进展,2010,8(6): 622-625.
- [15] Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(36): 5652-5657.
- [16] 陈振东,李敏,陈娟. 基因分型在乳腺癌个体化治疗中的应用[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(2):204-209.

(收稿日期:2011-10-12)

(本文编辑:罗承丽)