

三阴性乳腺癌 82 例临床特征与预后分析

张晓兰¹, 王 水², 郑 琳¹

(1. 南京医科大学附属常州二院乳腺外科, 江苏 常州, 213000;

2. 南京医科大学第一附属医院 乳腺外科, 江苏 南京, 210000)

摘要:目的 分析三阴性乳腺癌的临床、病理特征及预后情况。方法 回顾分析 2008 年 1 月~2011 年 12 月本院收治的 82 例三阴性乳腺癌患者的发病率、肿瘤大小、病理资料、治疗及预后情况。结果 82 例三阴性乳腺癌均通过术后病理确诊, 占同期乳腺癌患者总数的 17%。患者肿瘤直径 0.5~15 cm。其中腋窝淋巴结转移 27 例(32.9%)。结论 三阴性乳腺癌是发病率低、组织学分级高、复发转移快、死亡率高、治疗手段有限的高度恶性肿瘤。术前行新辅助化疗可能对延缓复发有益。

关键词: 三阴性乳腺癌; 新辅助化疗; 临床特征; 预后

中图分类号: R 737.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2012)15-0142-03

Clinical analysis and prognosis of triple-negative breast cancer in 82 patients

ZHANG Xiao-lan¹, WANG Shui², ZHENG Lin¹

(1. Changzhou No 2 People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University,

Changzhou, Jiangsu, 213000; 2. The First Hospital Affiliated to Nanjing

Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210000)

ABSTRACT: **Objective** To analyze the clinical and pathological features and prognosis of triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** Eighty-two patients with triple-negative breast cancer who were admitted to our hospital from January 2008 to December 2011 were enrolled in the study. The morbidity, cancer size, result of pathologic immunohistochemistry, and therapy and prognosis of the patients were retrospectively reviewed. **Results** All 82 patients with triple-negative breast cancer were confirmed by postoperative pathology. They accounted for 17 percent of all breast cancer patients during that period in our hospital. Cancer diameter range were between 0.5 and 15 cm. Twenty-seven patients had axillary lymphatic metastasis. **Conclusion** Triple-negative breast cancer is a highly malignant cancer with low incidence rates, high histological grade, fast relapse and transference, high mortality and limited medical treatment. Neoadjuvant chemotherapy may postpone the reoccurrence of triple-negative breast cancer.

KEY WORDS: triple-negative breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; clinical features; prognosis

三阴性乳腺癌(TNBC)是乳腺癌的一个特殊类型,即雌激素受体(eER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(Her-2)均阴性的乳腺癌。TNBC 的发病率较低,占乳腺癌总数的 15%~17%^[1-2]。由于缺乏有效的内分泌治疗及针对 Her-2 基因的曲妥珠单抗分子靶向治疗选择,化疗成为该组患者主要的全身治疗选择。TNBC 具有侵袭性强、恶性程度高、预后差的特点,该类型乳腺癌患者的发病特点、临床预后、治疗策略已引起学术界的广泛关注。为了解江苏省常州地区

TNBC 的发病情况,作者回顾分析了本院 2008 年 1 月~2011 年 12 月收治的 82 例 TNBC 的临床、病理特征及预后情况。

1 资料与方法

2008 年 1 月 1 日~2011 年 12 月 31 日,本院收治并经病理诊断明确为乳腺癌的患者共 481 例,其中免疫组织化学检测 ER、PR 和 Her-2 均阴性的乳腺癌患者(即 TNBC 患者)共 82 例。以此 82 例 TNBC 患者作为研究对象。患者入组要

求:有完整的临床资料,包括一般情况、病理诊断、肿瘤分期、治疗方式和生存状况等;有较为完整的随访资料,包括转移的时间和部位或死亡时间,有 ER、PR 和 Her-2 的检测结果。

所有患者均接受手术治疗并根据患者情况予以放、化疗,所有患者均未予内分泌治疗。

化疗:69 例完成 6~8 疗程化疗(术前和术后共 6~8 疗程),其中 18 例行术前新辅助化疗 2~4 个疗程,化疗方案以蒽环类为主的方案或蒽环类与紫杉类联合方案。6 例因年龄过大未行化疗,4 例因经济条件未行化疗,1 例为导管内癌未行化疗,1 例因心功能不全未行化疗,1 例术后未复诊。

手术治疗:行乳腺癌改良根治术 69 例、乳腺癌根治术 1 例,乳腺单纯切除术 2 例,乳腺癌保乳根治术 5 例,乳腺癌姑息性切除手术 2 例,保留乳头乳晕复合体乳腺癌改良根治加 I 期假体置入术 1 例,保留乳头乳晕复合体乳腺单纯切除加 I 期假体置入术 1 例,乳腺癌改良根治术加背阔肌皮瓣 I 期移植术 1 例。

放疗:20 例行术后放疗。

2 结 果

2.1 临床特征

2.1.1 发病情况:本院 TNBC 患者占同期乳腺癌患者总数的 17%。所有 TNBC 患者均为女性,中位发病年龄为 47 岁(33~84 岁)。其中年龄<45 岁者 32 例;43 例为绝经前患者,39 例为绝经后患者。从自觉发现乳腺肿物到就诊后最终诊断为乳腺癌的时间为 1~13 个月,中位时间为 3 个月。

2.1.2 肿瘤大小、部位:乳腺癌原发灶的大小通过临床体检双径测量法进行测量。肿瘤直径 0.5~15 cm,中位直径为 4.1 cm。肿瘤原发灶位于外上象限 43 例(52.4%),外下象限 7 例(8.5%),内上象限 17 例(20.7%),内下象 8 例(9.8%),中央区 6 例(7.3%),乳腺整体实变 1 例(1.2%)。

2.1.3 TNM 分期:0 期 1 例(1.2%),I 期 23 例(28%),II 期 41 例(50%),III 期 17 例(20.7%),IV 期 0 例(0%)。

2.2 病理检查结果

2.2.1 病理类型:浸润性导管癌 69 例(其中 1 例为双乳浸润性导管癌)(84.1%),髓样癌 4 例(4.

9%),基底型乳腺癌 3 例(3.7%),黏液腺癌 3 例(3.7%),炎性乳癌 1 例(1.2%),癌肉瘤 1 例(1.2%),导管内癌 1 例(1.2%)。

2.2.2 淋巴结转移:有 27 例发生腋窝淋巴结转移(32.9%),其中淋巴结转移数 ≤ 3 个者有 12 例,转移数 >3 个者有 15 例。

2.2.3 Ki-67:Ki-67 阳性率 $>40\%$ 的 39 例,阳性率 $10\% \sim 40\%$ 的 27 例,阳性率 $<10\%$ 的 12 例。Ki-67 阴性的 4 例。

2.2 预后

75 例完成随访,共随访 3~51 个月,平均 33.7 个月,失访 7 例,随访率为 91.5%。化疗疗效以原发灶的变化来衡量,根据 WHO 统一标准评价疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD),CR+PR 为总有效率。手术标本中无肿瘤病灶残留或仅有导管原位癌残留则判定为病理完全缓解(pCR)。18 例行术前新辅助化疗的 TNBC 中 CR 者 2 例(11.1%),PR 者 12 例(66.7%),SD 者 4 例(22.2%),PD 者 0 例,总有效率(CR+PR)77.8%,术后病理证实完全缓解(pCR)2 例(11.1%)。经 3~51 个月随访,82 例 TNBC 中现无瘤生存 54 例(65.9%),11 例发生远处转移死亡(4 例肺转移、6 例肝转移、1 例脑转移),7 例发生远处转移带瘤生存(肺转移 3 例、骨转移 4 例),3 例发生胸壁局部复发,7 例失访。

3 讨 论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率呈逐年上升趋势,并且是全球女性癌症相关死亡的第一大死因^[3]。三阴性乳腺癌作为一种特殊的乳腺癌类型,目前越来越多地受到人们的关注。三阴性乳腺癌由于其具有高危的生物学特性,药物作用靶点少,治疗手段相对狭窄,无法从较成熟的内分泌和靶向治疗中获益,因此成为目前医学界的研究热点。

TNBC 常见于绝经前非洲裔美国妇女,占绝经前非洲裔美国妇女乳腺癌的 39%^[4],而在其他人群中占全部乳腺癌患者的 10%~19%^[5-7]。统计本院 4 年来发病率为 17%,与文献报道相符。本组资料中患者最高年龄 84 岁,中位发病年龄 47 岁,发病年龄与国内的报道相当(47 岁~51 岁)^[8-10]。国外报道三阴性乳腺癌多发生在绝经前的年轻妇女^[11],而本组绝经前患者仅占 52.

4%(43/82)。国外研究表明,不论临床分期如何,三阴性乳腺癌的预后均较差,5 年生存率为 77%^[11]。本组资料从 2008~2011 年不足 5 年,故无法统计 5 年生存率,但 4 年中有 11 例(13.4%)死亡,远高于同期的非 TNBC 患者,与文献报道相近。TNBC 较早发生局部复发或远处转移,内脏转移率高于骨转移,脑转移发生率也较高,腋窝淋巴结转移率较低。本组患者 1~4 年内发现胸壁复发及肿瘤原位复发以及远处转移 21 例(25.6%),82 例 TNBC 中发现腋窝淋巴结转移 27 例(32.9%),与文献报道一致^[12]。

有研究表明三阴性乳腺癌多为高分级的导管癌,但偶尔也有化生癌、典型或不典型的髓样癌或者囊腺癌^[13]。本组资料中三阴性乳腺癌的病理类型以浸润性导管癌为主,临床 TNM 分期多为 II、III 期。这与国外文献报道相符。

ki67 抗原是细胞增殖相关蛋白,与细胞的有丝分裂有关,其表达能反映肿瘤的增殖活性,是公认的细胞增殖活性标志物,是目前应用最广泛的增殖细胞标志之一。有研究表明,在多种实体恶性肿瘤中 ki67 的表达远高于正常组织,并与恶性肿瘤的发展、转移及预后有关。本研究结果显示 ki67 在乳腺癌组织中阳性率为 95.1%(78/82),与祝玉祥等报道的 86.5%相近^[14]。

由于特殊的分子表型,TNBC 患者既不能接受 ER、PR 阳性的内分泌治疗,也不能接受针对 Her-2 阳性的靶向治疗,主要的治疗手段只能是手术加化疗或放疗。Carey 等^[15]报道对于 TNBC 的手术治疗以局部姑息切除为主,建议患者术前做新辅助化疗,但不提倡术后放疗,晚期 TNBC 的治疗仍以化疗为主。因为目前为止仍然没有针对 TNBC 的治疗指南。因此只能通过借鉴一些临床试验的研究结果来选择化疗方案,现有的研究结果提示 TNBC 对紫杉类、蒽环类药物较为敏感。本组资料显示术前新辅助化疗对延缓患者复发有益。Miller 等^[16]报道应用贝伐单抗(如 bevacizumab)联合化疗治疗转移性 TNBC,其疗效值得期待。

参考文献

[1] Kaplan H G, Malmgren J A, Atwood M K. Impact of triple negative phenotype on breast cancer prognosis[J]. Poster presented at: 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006; 14.

- [2] Anders C K, Carey L A. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2009, 9(suppl 2): S73.
- [3] Garcia M, Jemal A, Ward E M, et al. Global Cancer Facts & Figures, 2007. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
- [4] Carey L A, Perou C M, Livasy C A, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. JAMA, 2006, 295(21): 2492.
- [5] Dent R, Trudeau M, Pritchard K J, et al. Triple negative breast cancer: features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15): 4429.
- [6] Rakha E A, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple negative breast cancer[J]. Cancer, 2007, 109(1): 25.
- [7] Umemura S, Takekoshi S, Suzuki Y, et al. Estrogen receptor-negative and human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer tissue have the highest Ki-67 labeling index and EGFR expression: gene amplification does not contribute to EGFR expression[J]. Oncol Rep, 2005, 14(2): 337.
- [8] 杨德宏,刘红,赵晶.三阴型乳腺癌临床病理特征及预后分析[J].中国肿瘤临床,2008,35(9):501.
- [9] 袁中玉,王树森,高岩,等.305例三阴乳腺癌患者的临床特征及预后因素分析[J].癌症,2008,27(6):561.
- [10] Liu Z B, Liu G Y, Yang W T, et al. Triple-negative breast cancer types exhibit a distinct poor clinical characteristic in lymph node-negative Chinese patients[J]. Oncol Rep, 2008, 20(4): 987.
- [11] Bauer K R, Brown M, Cress R D, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative progesterone receptor (PR)-negative and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry[J]. Cancer, 2007, 109: 1721.
- [12] Liedtke C, Mazouni C, Hess K R, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1275.
- [13] Livasy C A, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype to invasive breast carcinoma[J]. Mod Pathol, 2006, 19: 264.
- [14] 祝玉祥,章佳新,邵稳喜,等.ki67在三阴性乳腺癌组织中的表达及意义[J].中国现代普通外科进展,2010,13(9):679.
- [15] Simhi B, Amedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2008, 19(11): 1847.
- [16] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(26): 2666.