

· 临床研究 ·

三阴性乳腺癌 110 例临床分析

邱献华¹, 王公平²

(河南科技大学:1. 附属第四医院, 河南安阳 455000; 2. 附属第一医院, 河南洛阳 471003)

摘要:目的 探讨三阴性乳腺癌(TNBC)的临床特点、生存状况及预后。方法 回顾性分析 2003 年 6 月至 2006 年 1 月收治的 110 例 TNBC 患者的临床表现、临床分期、治疗和预后。结果 本组病例总的 5 年生存率为 67.27%, 显著低于非 TNBC 患者(83.49%); TNBC 患者复发转移率高, 其中肺、肝、脑转移差异有统计学意义($P < 0.05$), 骨转移差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 TNBC 预后差, 易发生局部复发, 转移有明显的器官倾向性, 以肺、肝、脑转移多见。

关键词: 乳腺肿瘤; 治疗结果; 预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.27.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)27-2827-02

Clinical analysis of 110 cases of triple negative breast cancer

Qiu Xianhua¹, Wang Gongping²

(1. Fourth Affiliated Hospital, Henan Science and Technology University, Anyang, Henan 455000, China; 2. First Affiliated Hospital, Henan Science and Technology University, Luoyang, Henan 471003, China)

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics, survival status and prognosis of triple negative breast cancer(TNBC). Methods The clinical data of 110 patients with TNBC treated in our hospital from June 2003 to January 2006 were retrospectively analyzed on the clinical characteristics, clinical stage, recurrence and prognosis. Results The 5-year survival rate in the TNBC group was 67.27%, which was significantly lower than that in non-TNBC group. The recurrence and metastasis rate in the TNBC group was high. Among them, lung, liver and brain metastasis had significant difference, but bone metastasis had no statistical significance. Conclusion TNBC has poor prognosis and is easy to develop local recurrence, its metastasis has obvious the organ tendency and especially is common in lung, liver and brain.

Key words: breast neoplasms; treatment outcome; prognosis

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)阴性及人类表皮生长因子受体(Her-2)低表达的乳腺癌。有研究报道,这类乳腺癌占所有乳腺癌类型的 10.0%~20.8%^[1-2], TNBC 具有特殊的生物学行为,预后差。TNBC 患者无法从内分泌及靶向治疗中获益,化疗为此类患者全身治疗的惟一选择,因此需要对这个人群进行更深入的研究,以期寻找更有效的治疗方法。河南省安阳市肿瘤医院自 2003 年 6 月至 2006 年 1 月共收治乳腺癌患者 982 例,其中 TNBC 患者 110 例,现将有关临床综合治疗的体会报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2003 年 6 月至 2006 年 1 月河南省安阳市肿瘤医院共收治乳腺癌患者 982 例,其中 TNBC 110 例(11.20%)为 TNBC 组,均为女性,年龄 28~62 岁,中位 46.4 岁(同期 872 例非 TNBC 中位年龄是 57.40 岁);绝经前 86 例(78.18%),绝经后 24 例(21.82%);术后均经病理证实,浸润性导管癌 92 例(83.63%),单纯癌 9 例(8.18%),髓样癌 4 例(3.64%),黏液癌 3 例(2.73%),炎性乳癌 2 例(1.82%);依据第 6 版乳腺癌分期: I 期 13 例(11.82%), II 期 76 例(69.09%), III 期 21 例(19.09%);淋巴结转移 68 例(61.82%)。本组病例中 101 例因乳房肿块就诊,其中 12 例伴同侧乳头血性溢液;3 例因腋窝肿块就诊;1 例因颈部肿块就诊;5 例因乳房皮肤红肿就诊。非 TNBC 组 872 例(88.80%),浸润性导管癌 743 例(85.21%),单纯癌 77 例(8.83%),髓样癌 26 例(2.98%),黏液癌 15 例(1.72%),炎性乳癌 11 例(1.26%)。I 期 94 例(10.78%), II 期 621 例(71.21%), III 期 157 例(18.11%);有淋巴结转移 467 例(53.55%)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 本组 110 例 TNBC 患者行改良乳癌根治术 84 例、乳癌根治术 18 例、保乳手术 8 例。ER、PR、Her-2 测定应用免疫组化法,肿瘤细胞染色超过 10.00%者定义为阳性,ER、PR、Her-2 均为阴性者定义为 TNBC。所有患者均接受化疗,淋巴结大于或等于 4 个和(或)肿瘤直径超过 5 cm 者接受放疗。全身化疗选用 CAF 方案(环磷酰胺 600 mg/m² 第 1、8 天静脉注射,阿霉素 40 mg/m² 第 2 天静脉注射,5-氟尿嘧啶 500 mg/m² 第 1~3 天静脉滴注)6 个周期或 CA to T 方案(环磷酰胺 600 mg/m² 第 1、8 天静脉注射;阿霉素 40 mg/m² 第 2 天静脉注射,4 个周期后序贯紫杉醇 175 mg/m² 静脉滴注,每 21 天重复)4 个周期的化疗。放疗采用直线加速器,总剂量 45~60 Gy,接受放疗者为 39.09%(43/110)。非 TNBC 组 872 例患者行改良乳癌根治术 802 例、乳癌根治术 38 例、保乳手术 32 例,其中有 598 例接受 6 个周期 CAF 方案的化疗;254 例接受 8 个周期 CA to T 方案的化疗;接受放疗者为 29.36%(256/872)。

1.2.2 随访 所有患者均采用门诊或电话随访,随访截止日期为 2011 年 1 月,随访时间为 14~90 个月,中位 62 个月。预后评价指标为患者无病生存时间(DFS)和总生存时间(OS)。DFS 自手术日期至发现第一事件的肿瘤复发转移计算;OS 自手术日期至肿瘤相关性死亡时间。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,单因素分析用 χ^2 检验;生存率分析采用 Kaplan-Meier 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 本组病例随访至 2011 年 1 月, TNBC 患者随

访率为 100.00% ,5 年 OS 为 67.27% (74/110),5 年 DFS 为 49.09% (54/110)。同期 872 例非 TNBC 5 年 OS 为 83.49% (728/872),5 年 DFS 为 68.23% (595/872) 两者生存率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 复发转移情况 至随访截止日期,中位随访时间 62 (14~90)个月,982 例患者中共 204 例 (20.77%) 患者出现复发转移,59 例 (6.01%) 患者死亡,TNBC 与非 TNBC 患者的复发转移率分别为 34.55% (38/110) 和 19.04% (166/872),两者差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.34, P = 0.003$),TNBC 患者肺、肝、脑、锁骨上淋巴结转移发生率明显高于非 TNBC 患者 ($P < 0.05$),两组患者骨转移发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组乳腺癌患者肿瘤转移情况的比较 [n (%)]

组别	n	肺	肝	骨	脑	锁骨上淋巴结
TNBC 组	110	15(13.64)	9(8.18)	5(4.55)	3(2.73)	6(5.45)
非 TNBC 组	872	62(7.11)	35(4.01)	38(4.36)	5(0.57)	26(2.98)
χ^2		7.63	11.26	3.63	13.32	8.43
P		0.006	0.002	0.054	0.001	0.004

3 讨论

TNBC 出现于乳腺癌的最新分型标准中。通过微阵列技术分析乳腺癌基因表达特征,可将乳腺癌分为 5 种亚型,即管腔 A 型、管腔 B 型、正常乳腺样型、Her-2 过度表达型以及基底细胞样型^[1]。其中基底细胞样型起源于导管基底层细胞,高表达基底上皮细胞分子标志物,绝大多数的基因表达特征与基底样乳腺癌相同,且 ER、PR 和 Her-2 均表达缺失,遂将这一亚型命名为 TNBC。研究表明,表达基底细胞角蛋白患者的 DFS 明显低于不表达基底细胞角蛋白者^[2],从多方面分析,TNBC 与基底样乳腺癌之间还是存在某些基因表达谱和免疫表型上的差异,因此尚不能将两者完全等同起来。这类乳腺癌与易感基因 BRCA1 相关性乳腺癌具有较多相似性^[3-4],预后不佳,局部复发和远处转移率均较高,目前国内、外仍缺乏针对这类乳腺癌的规范化治疗指南,由于治疗选择少,无法从内分泌和靶向治疗中获益,因此,对这个群体的研究显得非常重要。成为近几年研究热点之一^[5]。

据欧美文献统计,TNBC 占全部乳腺癌的 10.00% ~ 16.00%,多见于绝经前妇女,以非洲裔美国妇女发病率为高^[6]。本组资料 TNBC 患者 110 例,占同期乳腺癌患者的 11.20%,与文献报道基本一致。本组 TNBC 平均年龄 46.40 岁,也是国内乳腺癌的高发年龄段。大宗病例显示,非 TNBC 的平均年龄为 60 岁^[6];本资料非 TNBC 的平均年龄为 57.40 岁,明显高于本组 TNBC 者。在 TNBC 中年轻患者的比例高于老年患者^[7]。据统计 40 岁以下的乳腺癌患者诊断为 TNBC 的风险是 60 岁以上患者的 1.50 倍,因此,TNBC 多为绝经前女性^[6]。本资料中绝经前妇女占 78.18%,与非洲和美洲地区绝经前妇女有较高患病率的报道一致^[8]。

TNBC 容易发生局部复发和远处转移,而且复发和转移方式具有特征性。Dent 等^[9]报道在 5 年随访中 TNBC 的远处转移率显著高于非 TNBC (分别为 33.9%、22.4%)。近期文献报道 TNBC 转移有一定的模式,主要表现为肺转移率较高,而骨转移无明显差异(主要转移至肺、肝、脑等部位)^[10]。本文显

示其肺转移较多见,与其报道相似。多数 TNBC 复发转移发生于术后 2~3 年内,患者术后 3 年的复发率和病死率均高于非 TNBC^[11]。因此,应重视术后 2 年内的复诊,尽可能早期发现疾病进展,给予积极治疗^[12]。TNBC 预后差、生存率低,本组病例显示,TNBC 的 5 年 DFS、5 年 OS (49.09%、67.27%) 均显著低于同期非 TNBC (68.23%、83.49%)。与文献报道 TNBC 的整体生存情况基本相似^[13]。

由于 TNBC 对内分泌治疗和靶向治疗均不敏感,因此,化疗成为主要治疗手段,但目前尚无 TNBC 的治疗指南。本组患者多采用 CAF 或 CA to T 化疗方案,虽然部分患者缓解率较高,但预后仍不理想。有文献报道 TNBC 对含有铂类的化疗方案敏感^[14];也有报道显示,紫杉类和蒽环类药物对 TNBC 有较好疗效^[11]。上述结论还需进一步临床研究证实。

TNBC 是一种高危乳腺癌,总体预后差。Haffty 等^[15]的研究表明,与其他类型乳腺癌相比,TNBC 的总生存率,无远处转移生存率均较差,但在局部控制率方面并没有显著差异。TNBC 具有特殊的生物学特性、病理特征及临床病程。其细胞角蛋白 CK5/6 和 CK17 等基底细胞标志物阳性,表皮生长因子受体(EGFR)等表达多为阳性,具有高增殖比例、分化差等特点。与基底样乳腺癌和 BRCA1 基因突变性乳腺癌有较多相似特征。目前还没有对此亚型乳腺癌的治疗指南,常规标准治疗后其预后较差。由于此类肿瘤的 BRCA1 基因异常、EGFR 高表达及其他信号传导通路异常,目前已开展了针对这些靶点的相关研究,期待着这些研究结果能给 TNBC 的治疗带来新的希望。

参考文献:

- [1] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer; therapeutic options[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(3): 235-244.
- [2] Rakha EA, EI-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer*, 2007, 109(1): 25-32.
- [3] Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple-negative tumours: a critical review[J]. *Histopathology*, 2008, 52(1): 108-118.
- [4] Kang SP, Maztel M, Harris LN. Triple-negative breast cancer, current understanding of biology and treatment options [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2008, 20(1): 40-46.
- [5] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2568-2581.
- [6] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor(ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER-2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population based study from the California cancer Registry[J]. *Cancer*, 2007, 109(9): 1721-1728.
- [7] Rhee J, Han SW, Oh DY, et al. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer. *BMC [J]. Cancer*, 2008, 23 (8): 307-314.
- [8] Rakha EA, EI-Sayed ME, Green AR. Prognostic makers in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer*, 2007, 109(1): 25-32.

纯冠心病者相似,受累冠状动脉都是左前降支最高,然后依次为右冠状动脉、左回旋支和左主干,结果与相关文章报道一致^[15-16]。其中 3 级高血压回旋支病变高于单纯冠心病、高血压 1 级、2 级伴冠心病,这可能是由于左主干作为心脏首要供血动脉,所供给的左室壁厚,所需氧及营养物质较多,并且管径大,分支多、总容积大,左前降支和左回旋支均开口于左主干,高血压分级越高,左前降支和左回旋支累及的程度越严重。(2)病变程度:高血压伴冠心病较单纯冠心病冠状动脉病变范围广,单纯冠心病患者多以单支病变为主,高血压 3 级以三支病变为主,且狭窄总评分高血压伴冠心病高于单纯冠心病组,高血压 1 级与 2 级伴冠心病与单纯冠心病之间比较无统计学意义;4 组患者年龄比较,差异无统计学意义,可能由于例数太少,且样本仅来源于一个医院的 CAG 患者,研究需进一步探讨。

总之,高血压程度与冠心病冠状动脉累及程度和范围都有一定的联系。因此,预防高血压对控制冠心病的发病及病程具有重要的意义,在临床上,对高血压的控制应引起足够的重视,高血压 3 级患者应及早使用保护靶器官的抗高血压药物,并密切监测组织器官功能。

参考文献:

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [2] Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease; the Euro Heart Survey on coronary revascularization[J]. Eur Heart J, 2005, 26(12): 1169-1179.
- [3] Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ. Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration[J]. Br Med J, 1978, 2(6134): 388-391.
- [4] Blankstein R, Budof MJ, Shaw LJ, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol MESA Cmulti-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(4): 364-374.
- [5] Thoroqood M, Connor MD, Lewando-Hundt G, et al. Secondary prevention of stroke- results from the Southern Africa Stroke Prevention Initiative(SASPI) study[J]. Bull WHO, 2004, 82(7): 503-508.

- [6] 杨水祥, 胡大一. 心血管热点荟萃[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 11.
- [7] Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region[J]. Int J Epidemiol, 2003, 32(4): 563-572.
- [8] Urbietta-Caceres VH, Lin J, Zhu XY, et al. Early experimental hypertension preserves the myocardial microvasculature but aggravates cardiac injury distal to chronic coronary artery obstruction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(2): H693-701.
- [9] Sesna M, Vaghettili M, Albieto R, et al. Effectiveness of complications of vascular access closure devices after interventional procedure[J]. J Invas Cardiol, 2000, 12(8): 395-399.
- [10] Frick M, Alber HF, Rinner A, et al. Relationship of sonographic wall components of the brachial artery to hypertension and coronary atherosclerosis[J]. Vasc Med, 2005, 10(3): 185-190.
- [11] Pechanova O, Simko F. Chronic antioxidant therapy fails to ameliorate hypertension: potential mechanisms mechanisms[J]. J Hypertens Suppl, 2009, 27(6): S32-36.
- [12] Misawa K, Nitta Y, Matsubara T, et al. Difference in coronary blood flow dynamics between patients with hypertension and those with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Hypertens Res, 2002, 25(5): 711-716.
- [13] 欧阳晓东, 崔燕, 孙玉山. 高血压伴胸痛与心肌缺血患者的冠状动脉造影分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(1): 60-62.
- [14] 马志毅, 孙宁玲. 高血压伴冠心病患者冠状动脉狭窄与周围动脉功能关系的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(10): 885-888.
- [15] 陈传山. 高血压 106 例冠状动脉造影结果分析[J]. 中国医学创新, 2009, 6(7): 113.
- [16] 伦增瑞, 季祥武, 张爱高, 等. 高血压病程及血脂对冠状动脉造影病变程度的影响[J]. 中国实用医药, 2009, 4(30): 8-12.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-04-22)

(上接第 2828 页)

- [9] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. triple-negative breast cancer, clinical features and patterns of recurrence [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15): 4429-4434.
- [10] 袁中玉, 王树森, 高岩, 等. 305 例三阴性乳腺癌患者的临床特征及预后分析[J]. 癌症, 2008, 27(6): 561-565.
- [11] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(1): 1275-1281.
- [12] 张萍, 徐兵河, 马飞, 等. 晚期三阴性乳腺癌的临床特征及生存分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(4): 381-384.
- [13] 关印, 徐兵河. 三阴性乳腺癌的临床病理特征及预后分析

[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(3): 196-199.

- [14] Katrina R, Bauer, MS, Rosemary D, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER- negative invasive breast cancer the so-called triple- negative phenotype[J]. Cancer, 2007, 109(3): 1721-1728.
- [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(3): 5652-5657.

(收稿日期: 2012-02-09 修回日期: 2012-05-22)