

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.19.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240929.1312.002\(2024-09-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240929.1312.002(2024-09-30))

大汗腺型三阴性乳腺癌 CK5/6 及 Ki-67 的表达及其与临床病理特征的关系

赵小晓, 谢永辉, 章宏峰[△]

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院病理科, 武汉 430014)

[摘要] **目的** 研究大汗腺型三阴性乳腺癌(ATNBC)中细胞角蛋白 5/6(CK5/6)及细胞增殖抗原(Ki-67)的表达及其与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2021 年 7 月该院病理科诊断为浸润性大汗腺型乳腺癌并且雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子-2(Her-2)均阴性的 ATNBC 患者 21 例为 ATNBC 组,并在非大汗腺型三阴性乳腺癌(NATNBC)中随机选取 22 例作为阴性对照(NATNBC 组),搜集所有患者的临床病理资料及随访资料,分析 ATNBC 中 CK5/6 及 Ki-67 的表达及其与临床病理特征的关系,分析 ATNBC 患者预后。**结果** ATNBC 组与 NATNBC 组年龄($P < 0.001$)、年龄分布($P = 0.001$)、组织学分级($P < 0.001$)、远处转移情况($P = 0.020$)比较差异有统计学意义。ATNBC 组 CK5/6 阳性表达 7 例(33.33%),NATNBC 组 CK5/6 阳性表达 17 例(80.95%),CK5/6 在 ATNBC 组和 NATNBC 组中的阳性表达率比较差异有统计学意义($P < 0.05$);ATNBC 组 Ki-67 高增殖 3 例(14.29%),NATNBC 组 Ki-67 高增殖 17 例(77.27%),Ki-67 在 ATNBC 组和 NATNBC 组中的高增殖率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。CK5/6 阳性表达率与 ATNBC 患者的肿瘤部位和淋巴结转移相关($P < 0.05$),Ki-67 高增殖率与 ATNBC 患者的神经侵犯相关($P < 0.05$)。生存分析显示,ATNBC 组和 NATNBC 组 5 年无病生存(DFS)率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** ATNBC 有其独特的临床病理特征,CK5/6 在 ATNBC 中表达较少,Ki-67 高增殖也少,ATNBC 患者预后较 NATNBC 患者好。

[关键词] 浸润性大汗腺癌;乳腺癌;三阴性;临床病理特征;预后

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)19-3002-06

Expression of CK5/6 and Ki-67 in apocrine triple negative breast cancer and their relationship with clinicopathological features

ZHAO Xiaoxiao, XIE Yonghui, ZHANG Hongfeng[△]

(Department of Pathology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430014, China)

[Abstract] **Objective** To study the the expression of cytokeratin 5/6 (CK5/6) and cell proliferation antigen (Ki-67) in apocrine triple-negative breast carcinoma (ATNBC) and their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** Twenty-one patients with pathologically diagnosed invasive apocrine breast cancer and negative estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor-2 (Her-2) in this hospital were selected as the ATNBC group, Twenty-two cases in non-ATNBC (NATNBC) were randomly selected as negative control (NATNBC group). The clinical pathological data and follow-up data of all patients were collected, and the expressions of CK5/6 and Ki-67, as well as their relationship with clinicopathological characteristics was analyzed. The prognosis in the patients with ATNBC was analyzed. **Results** There were statistically significant differences in age ($P < 0.001$), age distribution ($P = 0.001$), histological grading ($P < 0.001$), and distant metastasis ($P = 0.020$) between the ATNBC group and the NATNBC group ($P = 0.020$). There were 7 cases (33.33%) of CK5/6 positive expression in the ATNBC group and 17 cases (80.95%) in NATNBC group. There was statistically significant difference in the positive expression rate of CK5/6 between the ATNBC group and NATNBC group ($P < 0.05$). There were 3 cases (14.29%) of Ki-67 high proliferation in the ATNBC group and 17 cases (77.27%) in the NATNBC group. The high proliferation rates of Ki-67 had statistically significant difference between the ATNBC group and

[△] 通信作者, E-mail: zhf152@163.com。

NATNBC group ($P < 0.05$). The positive expression rate of CK5/6 was correlated with the tumor sites and lymph node metastasis in ATNBC patients ($P < 0.05$). The high proliferation rate of Ki-67 was correlated with nerve invasion in ATNBC patients ($P < 0.05$). The survival analysis showed that there was statistically significant difference in the 5 years disease-free survival (DFS) rate between the ATNBC group and NATNBC group ($P < 0.05$). **Conclusion** ATNBC has its unique clinicopathological features, CK5/6 is less expressed in ATNBC, the high proliferation of Ki-67 is also less, and the prognosis of ATNBC is better than that of NATNBC.

[Key words] invasive apocrine carcinoma; breast cancer; triple negative; clinicopathological features; prognosis

浸润性大汗腺型乳腺癌罕见,仅占所有乳腺癌的 1%,2019 年新版《世界卫生组织乳腺肿瘤分类(第 5 版)》^[1]中浸润性大汗腺型乳腺癌与乳腺浸润性癌伴大汗腺分化两者概念等同。浸润性大汗腺型乳腺癌人表皮生长因子-2(human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)阳性患者占 30%~50%^[2];雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、Her-2 阴性的浸润性大汗腺型乳腺癌叫大汗腺型三阴性乳腺癌(apocrine triple-negative breast carcinoma, ATNBC), ER、PR、Her-2 阴性的非特殊类型浸润癌^[3]为非大汗腺型三阴性乳腺癌(non-apocrine triple-negative breast carcinoma, NATNBC)。

ATNBC 在临床上比浸润性大汗腺型乳腺癌更为罕见,很多临床医生包括病理医生并不太了解 ATNBC 临床病理特征及预后,仅将其笼统称为三阴性乳腺癌(triple-negative breast carcinoma, TNBC),视为“难治性乳腺癌”,认为其治疗方式有限、恶性程度高、预后较差且早期复发风险高。ATNBC 因为 ER、PR、Her-2 阴性,属于 TNBC,但与 NATNBC 比较,它可能具有不同的生物学和临床特征,具有遗传、转录、组织学和临床表现差异^[4]。ATNBC 有其独特的基因、蛋白表达谱^[5],了解其临床病理特征和预后,对 ATNBC 的治疗有重要意义。由于 ATNBC 是一种罕见的 TNBC,这些患者的临床病理特征和预后仅在少数研究中被报道,例如病例报告或招募少数 ATNBC 患者的研究。因此,ATNBC 患者的临床病理特征和治疗的预后价值尚不清楚。本研究收集了 21 例 ATNBC 患者的临床资料,并选取了 22 例 NATNBC 作为对照,初步探讨 ATNBC 的临床病理特征,并探讨了细胞角蛋白 5/6(cytokeratin 5/6, CK5/6)和细胞增殖抗原(kiel-67, Ki-67)与 ATNBC 临床病理特征的关系,并对 ATNBC 患者进行预后分析,提高病理诊断医生及临床医生对 ATNBC 的认识,也对患者管理及给予合适的治疗方案具有指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月 1 日至 2021 年 7 月 1 日本院病理科确诊的 ATNBC 患者 21 例为 ATNBC 组,诊断均由至少两名高年资病理主治医师确定。另选取 NATNBC 患者 22 例作为对照(NATNBC 组)。AT-

NBC 组患者纳入标准:(1)病理诊断为 ATNBC;(2)行乳腺癌根治切除术,临床病理资料完整。ATNBC 排除标准:(1)仅行乳腺肿物穿刺或者麦默通切除患者;(2)病理及临床资料不全患者。NATNBC 组患者纳入标准:(1)病理诊断为非特殊类型浸润性癌/浸润性导管癌;(2)ER、PR、Her-2 阴性;(3)行乳腺癌根治切除术,临床病理资料完整。NATNBC 排除标准:(1)新辅助化疗后的手术标本;(2)双侧乳腺癌患者;(3)妊娠期乳腺癌患者。所有患者均获得随访。

1.2 方法

采用 Envision 二步法,按照抗体说明书进行操作。石蜡切片常规脱蜡和水化后,浸于 pH 为 9.0 的乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)修复液中高压修复 2 min, CK5/6 一抗室温孵育 40 min, Ki-67 一抗室温孵育 50 min, CK5/6 滴加增强剂室温孵育 15 min, CK5/6 二抗室温孵育 20 min, Ki-67 二抗室温孵育 30 min, 二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色。肿瘤组织周围正常的乳腺组织作为 CK5/6 和 Ki-67 的内对照。CK5/6 阳性表达在细胞质,呈棕黄色,棕黄色细胞数 > 5%, 则判读为阳性表达。Ki-67 也呈棕黄色,定位于细胞核,棕黄色细胞数 > 30%, 则判读为高增殖。

1.3 数据收集

在病理诊断工作系统中收集患者的年龄、肿瘤部位、组织学分级、肿瘤最大径、淋巴结转移、转移情况、脉管及神经侵犯等信息;组织学分级根据《世界卫生组织乳腺肿瘤分类(第 5 版)》中的 Nottingham 分级,根据腺管形成、细胞核大小和多形性及核分裂象数分别评估,最终 3~5 分为 I 级, 6~7 分为 II 级, 8~9 分为 III 级。淋巴结转移为淋巴结内肿瘤细胞数目 > 200 个或者转移灶最大径 > 0.2 mm^[1]。脉管及神经侵犯:只要被肿瘤累及就算侵犯。采用电话或者复诊等方式对患者进行预后随访,记录患者生存与否、死亡时间及死亡原因等,随访时间至 2022 年 10 月 1 日。无病生存(disease free survival, DFS)时间指患者从接受手术治疗开始至观察到疾病复发或发生因任何原因死亡的时间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布的计量资料采用独立样本 t 检

验,计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,关联性分析采用 Pearson χ^2 独立性检验,采用 Kaplan-Meier 法制作生存曲线并进行 Log-Rank 比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ATNBC 组和 NATNBC 组临床病理特征比较

ATNBC 组和 NATNBC 组年龄 ($P < 0.001$)、年龄分布 ($P = 0.001$)、组织学分级 ($P < 0.001$)、远处转移 ($P = 0.020$) 情况比较差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两组临床病理特征比较 [$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	ATNBC 组 (<i>n</i> =21)	NATNBC 组 (<i>n</i> =22)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄		63.24±8.35	51.68±7.27	4.833	<0.001
年龄分布				11.298	0.001
≤60 岁	29	9(42.86)	20(90.91)		
>60 岁	14	12(57.14)	2(9.09)		
肿瘤部位				0.206	0.650
左侧乳腺	22	10(47.62)	12(54.55)		
右侧乳腺	21	11(52.38)	10(45.45)		
组织学分级				24.323	<0.001
I/II 级	27	21(100)	6(27.27)		
III 级	16	0	16(72.72)		
肿瘤最大径				0.568	0.451
≤2.0 cm	20	11(52.38)	9(40.91)		
>2.0 cm	23	10(47.62)	13(59.09)		
淋巴结转移				2.978	0.084
无	25	15(71.43)	10(45.45)		
有	18	6(28.57)	12(54.55)		
远处转移				5.401	0.020
无	38	21(100)	17(77.27)		
有	5	0	5(22.73)		
脉管侵犯				1.850	0.174
无	33	18(85.71)	15(68.18)		
有	10	3(14.29)	7(31.82)		
神经侵犯				1.073	0.300
无	42	20(95.24)	22(100)		
有	1	1(4.76)	0		

2.2 CK5/6 和 Ki-67 在 ATNBC 组和 NATNBC 组中的表达

ATNBC 组和 NATNBC 组两组 CK5/6 阳性表达

表 3 CK5/6 和 Ki-67 蛋白表达与 ATNBC 患者临床病理特征参数的关系 [$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	CK5/6 阳性	χ^2	<i>P</i>	Ki-67 高增殖	χ^2	<i>P</i>
年龄分布			0.875	0.350		0.810	0.368
≤60 岁	9	4(44.44)			2(22.22)		
>60 岁	12	3(25.00)			1(8.33)		
肿瘤部位			6.109	0.013		3.850	0.050
左侧乳腺	10	6(60.00)			2(20.00)		
右侧乳腺	11	1(9.09)			1(9.09)		
肿瘤最大径			2.386	0.122		0.509	0.476
≤2.0 cm	11	2(22.22)			1(11.11)		
>2.0 cm	10	5(50.00)			2(20.00)		
淋巴结转移			4.200	0.040		0.039	0.844
无	15	3(20.00)			2(13.33)		
有	6	4(66.67)			1(16.67)		

率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 两组 Ki-67 高增殖率比较差异也有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 CK5/6 和 Ki-67 的表达与 ATNBC 患者临床病理特征的关系

ATNBC 组患者 CK5/6 阳性表达率与 ATNBC 患者的肿瘤部位、淋巴结转移相关 ($P < 0.05$), Ki-67 高增殖率与 ATNBC 患者的神经侵犯相关 ($P < 0.05$)。CK5/6 阳性表达率与 ATNBC 患者的年龄分布、肿瘤最大径、脉管侵袭、神经侵犯均无关 ($P > 0.05$), Ki-67 高增殖率与 ATNBC 患者的年龄、肿瘤部位、肿瘤最大径、淋巴结转移、脉管侵袭均无关 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 ATNBC 与 NATNBC 预后比较 (Log-Rank 检验) 及随访

ATNBC 组与 NATNBC 组的 Kaplan-Meier 5 年 DFS 率统计结果见图 1, Log-Rank 检验结果显示, 两组患者 5 年 DFS 率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.572, P = 0.032$)。随访至 2022 年 10 月 1 日, 21 例 ATNBC 患者均无乳腺癌复发或死亡, 22 例 NATNBC 患者 2 例死亡, 3 例复发。

表 2 两组 CK5/6 和 Ki-67 表达情况比较 [$n(\%)$]

项目	ATNBC 组	NATNBC 组	χ^2	<i>P</i>
CK5/6			9.722	0.002
阴性	14(66.67)	4(19.05)		
阳性	7(33.33)	17(80.95)		
Ki-67			17.134	<0.001
低增殖	18(85.71)	5(22.73)		
高增殖	3(14.29)	17(77.27)		

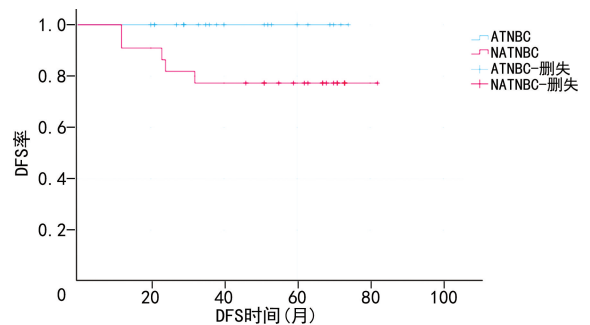


图 1 ATNBC 与 NATNBC DFS 时间生存曲线比较

续表 3 CK5/6 和 Ki-67 蛋白表达与 ATNBC 患者临床病理特征参数的关系[n(%)]

项目	n	CK5/6 阳性	χ^2	P	Ki-67 高增殖	χ^2	P
脉管侵犯			<0.001	1.000		0.583	0.445
无	18	6(33.33)			3(16.67)		
有	3	1(33.33)			0		
神经侵犯			2.100	0.147		6.300	0.012
无	20	6(30.00)			2(10.00)		
有	1	1(100)			1(100)		

ATNBC 组 21 例患者组织学分级均为 I/II 级, 均无远处转移, 故无法进行与 CK5/6 和 Ki-67 表达情况的相关性分析。

3 讨 论

细胞体积大、界限清楚, 细胞质含嗜酸性颗粒, 大泡状核, 核/浆值比为 1:2 以上, 核仁明显是浸润性大汗腺型乳腺癌的大汗腺形态特征。但是其组织学诊断标准不断变化^[6-10]。《2019 版世界卫生组织乳腺肿瘤分类》^[1]中理想的诊断标准是 >90% 的肿瘤细胞在符合形态学特点的基础上, 免疫表型为 ER 阴性、PR 阴性、AR 阳性。以往我们依靠镜下病理形态诊断为浸润性大汗腺型乳腺癌的患者其 ER 或者 PR 阳性, 按照现在的诊断标准, 应将其诊断为乳腺非特殊类型浸润性癌/浸润性导管癌^[11]。本研究 ATNBC 组 21 例患者均为 >90% 的肿瘤细胞在符合以上形态学特点的基础上, 免疫表型为 ER 阴性、PR 阴性、Her-2 阴性、AR 阳性。AR 在浸润性大汗腺乳腺癌中始终表达, 但其阳性的 cut-off 值目前尚无统一的规定, 有学者认为至少 10% 肿瘤细胞核 AR 阳性表达才能判读为 AR 阳性^[12]。AR 阳性具体 cut-off 值有待进一步研究。

本研究结果显示, 与 NATNBC 组患者比较, ATNBC 组患者平均年龄更大、年龄分布也主要为年龄较大患者。ATNBC 组患者组织学分级主要为 I、II 级, 较少发生远处转移。SUN 等^[5]研究显示 18 例 ATNBC 患者中位年龄 55 岁, 多为绝经后女性 (77.8%), 多为组织学 II 级 (83.3%), 大多数患者 TNM 分期为早期 (I 期 38.9%, II 期 50.0%, III 期 11.1%)。MILLS 等^[13]发现 ATNBC 发生在老年女性中, 并且肿瘤较小和组织学分级较低。WU 等^[8]从 SEER 数据库中收集了 31 362 例患者, 其中包括 366 例 ATNBC 患者和 30 996 例 NATNBC 患者, 与 NATNBC 患者比较, ATNBC 组患者年龄更大、肿瘤更小、肿瘤组织学分级更低。研究结果均与本研究一致, 均提示 ATNBC 具有不同于 NATNBC 的独特的临床病理特征, 表现出较弱的侵袭性。本研究深入探讨了 CK5/6 和 Ki-67 在 ATNBC 中的表达及其与其临床病理特征的关系。CK5/6 和 Ki-67 在乳腺癌中是必须检测的指标, CK5/6 有两个重要作用, 其一是标记肌上皮, 其二是显示肿瘤基底样表型; Ki-67 显示肿瘤的增殖指数。但它们在 ATNBC 与 NATNBC 中的表达情况目前却不太了解。本研究显示, ATNBC 组中 CK5/6 阳

性表达率低于 NATNBC 组, 故 CK5/6 也可以作为区分 ATNBC 和 NATNBC 的一项参考指标, 有研究显示, α -甲基酰基-辅酶 A 消旋酶 (α -methylacyl-CoA racemase, AMACR) 阳性也可以提示乳腺大汗腺病变^[14]; 本研究显示, ATNBC 中 Ki-67 高增殖率较低, 不同于 NATNBC 及 Her-2 阳性乳腺癌中的 Ki-67 高增殖率。CK5/6 与 ATNBC 患者的肿瘤部位和淋巴结转移相关, ATNBC 患者有淋巴结转移的患者 CK5/6 的阳性表达率高于无淋巴结转移的患者。Ki-67 高增殖率与 ATNBC 患者的神经侵犯相关, ATNBC 患者有神经侵犯的患者, 但是本组数据量太少, 有待进一步研究证实。同时, 本研究结果显示, Ki-67 高增殖率高于无神经侵犯的患者。临床上可以根据 CK5/6 和 Ki-67 的表达情况及相关临床情况来推测有无淋巴结转移或者神经侵犯, 并且指导临床治疗。

已知 TNBC 有更激进的临床病程, 然而本研究显示, ATNBC 组预后比 NATNBC 组好, 这与 ATNBC 临床病理特征相符合。MEATTINI 等^[15]研究发现 ATNBC 患者生存期、无病生存期和总生存期均较 NATNBC 更好。WU 等^[8]发现 ATNBC 患者的 5 年乳腺癌死亡率 9.1%, 而 NATNBC 患者为 22.9%, ATNBC 患者的预后优于 NATNBC 患者。HU 等^[12]研究发现 ATNBC 患者的预后优于 NATNBC 患者。XU 等^[16]使用 SEER 数据库确定了 2010—2016 年 377 例诊断为 ATNBC 的患者和 36 924 例诊断为 NATNBC 的患者, 数据显示 ATNBC 患者较 NATNBC 患者总体生存情况更好。作者推测 ATNBC 预后优于 NATNBC 的原因为 AR 的存在很可能赋予了一些类似于 ER 的激素环境, 并意味着这些肿瘤并不是真正的激素受体阴性, 具体原因及机制待后续进一步研究证实。

ATNBC 患者治疗方式有限, 常与其他激素受体缺乏、Her2 未扩增的 TNBC 按照同样的方式来治疗, 这些乳腺癌通常涉及广谱和多药化疗方案, 化疗仍然是早期和晚期 TNBC 的主要治疗手段。HU 等^[12]回顾性地从乳腺癌数据库中检索了 41 例 ATNBC 患者, 平均随访 32.8 个月。研究发现, ATNBC 是一种特殊的 TNBC 亚型。ATNBC 对新辅助治疗的反应较差, 21 例 ATNBC 接受新辅助治疗的患者中无一例在

各种治疗方案中达到病理学完全缓解 (pathologic complete response, pCR), 在新辅助化疗治疗下未获益。TNBC 患者也有不同的预后, 明确哪些患者手术切除后需要更多的治疗来降低复发风险、哪些患者手术切除后需要更少的治疗来促进恢复延长生存期是很重要的。MONTAGNA 等^[17] 选取了 24 例 ATN-BC 患者未接受辅助化疗, 12 例 ATN-BC 患者接受辅助化疗, 中位随访 90 个月后, ATN-BC 组患者无论是否接受辅助化疗, 均未出现任何复发或转移。该研究发现是否接受辅助化疗不影响 ATN-BC 预后。其他研究也发现 ATN-BC 化疗敏感性较差^[12,18,10], 可能不能常规应用辅助化疗。并且 ATN-BC 最明显的特征是他们倾向于发生在老年女性中, 同时可能会有其他疾病正在接受治疗, 这一人群可能不太耐受积极的多药化疗。ATN-BC 避免辅助化疗的可能性需要进一步多中心和更大样本的研究来证实。

TNBC 的预后与肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 密度和 TILs 的表达模式明显相关^[19-20]。XIAO 等^[21] 研究发现 ATN-BC 患者的 TILs 密度和肿瘤增殖活性比 Her-2 阳性的浸润性大汗腺型乳腺癌要低, 但 ATN-BC 与 NATN-BC 患者的 TILs 密度是否有差异暂未见相关研究。ATN-BC 组与 Her-2 阳性的浸润性大汗腺型乳腺癌组间 PD-L1 表达和 TILs 密度存在差异表达, 但差异均无统计学意义^[16], ATN-BC 与 NATN-BC 患者的 PD-L1 水平是否有差异暂未见相关研究。ATN-BC 的免疫状态有待进一步深入研究, 并根据其不同的免疫状态指导有效的临床治疗组合^[22]。

AR 表达是 ATN-BC 的一个标志, 但其本身并不具有特异性, 因为 AR 在多种乳腺癌中都有表达^[23-24]。有研究^[25] 提示 AR 或许可以成为 ATN-BC 新的预后预测指标或治疗靶点。也有研究提示在 AR 阳性的浸润性大汗腺型乳腺癌的一个亚群中存在雄激素耐药生物标志物, 故在 ATN-BC 中需要谨慎使用抗雄激素治疗^[18]。目前关于反应/耐药性的潜在机制的数据有限 (研究数量少和样本量小), 因此对 ATN-BC 的全面基因组癌症谱分析是一种很有前途的方法, 可以揭示个体化治疗的潜在靶点。近年来很多分子研究和新的生物标志物在 ATN-BC 中发现, 有研究显示应用二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 在 ATN-BC 中检测到磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI3K)/磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 和肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53) 突变, 还有 KIRSTEN 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (kirsten rats arcoviral oncogene homolog, KRAS)、神经母细胞瘤 RAS 病毒基因同源物 (neuroblastoma ras viral oncogene homolog, NRAS)、鼠类

肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, BRAF) 蛋白激酶通路失调^[6-7]。SUN 等^[5] 研究了 18 例 ATN-BC 患者的 324 个基因组, 发现 ATN-BC 在 PI3K/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、细胞周期、大鼠肉瘤病毒癌基因 (rat sarcoma virus oncogene, RAS)/快速加速纤维肉瘤基因 (rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF)/丝裂原活化的细胞外信号调节激酶基因 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK) 和生长因子受体相关通路的基因中至少有一个临床相关的基因组改变。这些发现阐明了 ATN-BC 的分子特征, 并突出了这种特殊类型的 TNBC 的潜在治疗靶点。

结合本研究及相关文献复习, ATN-BC 具有独特临床病理特征、预后及对各种治疗方案的不同反应^[26], 临床应将 ATN-BC 与 NATN-BC 患者进行区别管理并对每个患者进行个体化组合治疗更加合理^[27]。

参考文献

- [1] TAN P H, ELLIS I, ALLISON K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast [J]. *Histopathology*, 2020, 77(2):181-185.
- [2] D'ARCY C, QRINN C. Apocrine lesions of the breast: part 1 of a two-part review: benign, atypical and in situ apocrine proliferations of the breast [J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(1):1-6.
- [3] RICHARDSON E T, JO V Y, SCHNITT S J. Salivary gland-like tumors of the breast [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2023, 147(9):1014-1024.
- [4] BORRI F, GRANAGLIA A. Pathology of triple negative breast cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 72:136-145.
- [5] SUN X, ZUO K, YAO Q, et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: clinicopathologic features and comprehensive genomic profiling of 18 pure triple-negative apocrine carcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(12):2473-2482.
- [6] SARIDAKIS A, BERGER E R, HARIGOPAL M, et al. Apocrine breast cancer: unique features of a predominantly triple-negative breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(10):5610-5616.
- [7] GOEL D, MAURYA M K, RAMAKANT P. Apocrine carcinoma of breast: a rare case report [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2022, 65(1):221-223.
- [8] WU W, WU M, PENG G, et al. Prognosis in

- triple-negative apocrine carcinomas of the breast; a population-based study [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(18): 7523-7531.
- [9] ARCIERO C A, DIEHL A H, LIU Y, et al. Triple-negative apocrine carcinoma: a rare pathologic subtype with a better prognosis than other triple-negative breast cancers[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 122(6): 1232-1239.
- [10] QUINN C M, D' ARCY C, Wells C. Apocrine lesions of the breast[J]. *Virchows Arch*, 2022, 480(1): 177-189.
- [11] GURRADO A, GIRARDI A, MOSCHETTA M, et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: myth or fact? [J]. *Breast J*, 2020, 26(3): 545-546.
- [12] HU T, LIU Y, WU J, et al. Triple-negative apocrine breast carcinoma has better prognosis despite poor response to neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(6): 1607.
- [13] MILLS A M, E GOYYLIEB C, M WENDROTH S, et al. Pure apocrine carcinomas represent a clinicopathologically distinct androgen receptor-positive subset of triple-negative breast cancers[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(8): 1109-1116.
- [14] GATALICA Z, STAFFORD P, VRANIC S. Alpha-methylacyl-coa racemase (AMACR) protein is upregulated in early proliferative lesions of the breast irrespective of apocrine differentiation[J]. *Hum Pathol*, 2022, 129: 40-46.
- [15] MEATTINI I, PEZZULLA D, SAIIEVA C, et al. Triple negative apocrine carcinomas as a distinct subtype of triple negative breast cancer: a case-control study[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(5): e773-780.
- [16] XU Y, ZHANG W, HE J, et al. Nomogram for predicting overall survival in patients with triple-negative apocrine breast cancer: surveillance, epidemiology, and end results-based analysis[J]. *Breast*, 2022, 66: 8-14.
- [17] MONTAGNA E, CANCELLO G, PAGAN E, et al. Prognosis of selected triple negative apocrine breast cancer patients who did not receive adjuvant chemotherapy [J]. *Breast*, 2020, 53: 138-142.
- [18] VRANIC S, GATALICA Z. An update on the molecular and clinical characteristics of apocrine carcinoma of the breast [J]. *Clin Breast Cancer*, 2022, 22(4): e576-585.
- [19] GATALICA Z, KUZMOVA N, ROSE I, et al. The assessment of tumor-infiltrating lymphocytes in invasive apocrine carcinoma of the breast in relation to the Her2 status[J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(2): 256-261.
- [20] ZHU Y, ZHU X, TANG C, et al. Progress and challenges of immunotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876 (2): 188593.
- [21] XIAO X, JIN S, ZHANGYANG G, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes status, programmed death ligand 1 expression, and clinicopathological features of 41 cases of pure apocrine carcinoma of the breast: a retrospective study based on clinical pathological analysis and different immune statuses [J]. *Gland Surg*, 2022, 11(6): 1037-1046.
- [22] KEENAN T E, TOLANEY S M. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 479-489.
- [23] SALVI S, BONAFE M, BRAVACCINI S. Androgen receptor in breast cancer: a wolf in sheep's clothing? A lesson from prostate cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 132-137.
- [24] ISMAIL S, KHERBEK H, SKEF J, et al. Triple-negative apocrine carcinoma as a rare cause of a breast lump in a syrian female: a case report and review of the literature [J]. *BMC Womens Health*, 2021, 25; 21(1): 396.
- [25] SKENDERI F, ALAHMAD M A M, TAHIROVIC E, et al. HER2-positive apocrine carcinoma of the breast: a population-based analysis of treatment and outcome[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(2): 523-533.
- [26] WYSOCKA J, ADAMCZYK A, KRUCZAK A, et al. High Ki-67 expression is a marker of poor survival in apocrine breast carcinoma[J]. *Pol J Pathol*, 2020, 71(2): 107-119.
- [27] SUJATA S, SUDEEP K, TARUNA Y, et al. Apocrine adenocarcinoma of the breast: a rare special subtype with divergent theranostic markers[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(2): 477-479.