

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.01.013

# 淋巴结分类情况下不同类型三阴性乳腺癌的预后分析

裴新红<sup>1</sup>, 杨振<sup>2</sup>, 姜丽娜<sup>1</sup>

## Prognostic Analysis for Different Types of Three Negative Breast Cancer with Lymph Node Classification

Pei Xinhong<sup>1</sup>, Yang Zhen<sup>2</sup>, Jiang Lina<sup>1</sup>

1. The Second Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China, 2. Department of Gastrointestinal Surgery

**Abstract: Objective** To investigate three negative breast cancer and basal-like breast cancer patients with clinical pathologic characteristics and prognosis of relevancy. **Methods** All of the 69 patients were proved to be triple-negative by immunohistochemical screening or FISH testing. Immunohistochemical staining was performed for the CK5/6, CK14, and CK17 basal markers in 69 patients for the purpose of classifying as basal or non-basal phenotype, and classify the TNBC on the basis of being positive or negative for lymph node metastasis, then the clinicopathological features and outcome of the patients was analyzed. **Results** Forty patients (58.0%) were the BLBC. In the node-negative group, compared with the NBP, the BP were significantly larger in tumor size, and were higher in incidence of EGFR-positive, incidence of vascular invasion, grade of histology and nuclear, and showed a higher incidence of recurrence and distant metastasis. **Conclusion** It is required to test for basal markers' expression and classify TNBC, this will aid in deciding the therapeutic strategy and prognosis for triple-negative breast cancer.

**Key words:** Triple-negative breast cancer; Basal-like breast cancer; Prognosis

**摘要:目的** 探讨三阴性乳腺癌及基底细胞样乳腺癌与患者临床病理特征及预后的相关性。**方法** 应用免疫组织化学(EnVision 二步法)检测 69 例三阴性乳腺癌患者原发灶石蜡切片中 CK5/6、CK14、CK17 的表达情况,将其分成基底细胞样型(BP)和非基底细胞样型(NBP)两组;再根据患者淋巴结转移情况分成淋巴结阴性组和淋巴结阳性组,并分别分析基底标志物的表达及淋巴结转移情况与患者临床病理特征及预后的相关性。**结果** 40 例患者(58.0%)是基底细胞样型。淋巴结阴性组中,BP 患者肿瘤直径较大、EGFR 阳性表达率较高、脉管癌栓阳性率较高、组织学分级与核分级较高,差异有统计学意义。且淋巴结阴性的 BP 患者较 NBP 患者远处转移及复发率较高,预后差。**结论** 检测三阴性乳腺癌基底标记物的表达情况,并将其具体分型,对于临床制定三阴性乳腺癌患者个体化治疗方案及预后的判断是必要的。

**关键词:** 三阴性乳腺癌;基底细胞样型乳腺癌;预后

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)01-0051-03

## 0 引言

乳腺癌已经成为女性发病率最高的恶性肿瘤,是危害女性身心健康的主要恶性肿瘤之一。Sorlie 和 Perou 等首先采用 cDNA 微阵列技术,将乳腺癌分为 5 种类型:管腔 A 型、管腔 B/C 型、正常乳腺样型、HER-2 过表达型以及基底细胞样型(basal-like subtype, BLBC)<sup>[1]</sup>。这 5 个亚型的治疗方案及预后都各不相同<sup>[2]</sup>。大多数基底细胞样型乳腺癌表现为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体-2(Her-2)均阴性,即三阴性乳腺癌(triple-

negative breast cancer, TNBC)<sup>[3]</sup>,三阴性乳腺癌是一种相对缺乏有效治疗方法以及预后很差的群组。研究发现<sup>[2,4]</sup>约 50%~60%的 TNBC 表达了 BLBC 特异性的细胞角蛋白(CK)5/6、CK14、CK17,据此 TNBC 可以被分成两种亚型:基底细胞样型(basal phenotype, BP)和非基底细胞样型(non-basal phenotype, NBP)。作者采用免疫组织化学方法检测 TNBC 患者组织中 CK5/6、CK14 和 CK17 的表达,并将患者分成 BP 组和 NBP 组,比较两组患者临床病理特征及预后的差异。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2005 年 11 月—2010 年 7 月在我院乳腺外科接受手术治疗的原发性乳腺癌患者共 589

收稿日期:2011-04-18;修回日期:2011-07-19

作者单位:1. 450052 郑州,郑州大学第一附属医院乳腺外科,2. 胃肠外科

作者简介:裴新红(1975-),女,博士在读,主治医师,主要从事乳腺外科基础研究与临床工作

例,经免疫组织化学及 FISH 方法检测确认为三阴性乳腺癌的有 78 例(13.2%),其中 69 例有完整随访资料的患者进入本研究。所有患者均进行乳腺癌根治术。19 例淋巴结阳性患者均接受辅助化疗,50 例淋巴结阴性患者中仅 41 例患者接受了辅助化疗。69 例患者采用电话或复查的方式进行随访,中位随访期为 34 月(12~57 月)。随访期间,3 例肺转移、6 例骨转移、2 例肝转移、1 例肝肺转移、1 例局部复发。

1.2 CK5/6、CK14、CK17 及 EGFR 的免疫组织化学检测

采用 EnVision 二步法染色法检测 69 例组织 CK5/6、CK14、CK17 及 EGFR 的表达。免疫组织化学染色方法按照说明书进行,用 PBS 代替一抗作为阴性对照,以已知阳性的肌上皮肿瘤石蜡切片作为阳性对照。

1.3 结果判定

采用 Rakha 等<sup>[5]</sup>的判断标准,CK5/6、CK14 与 CK17 阳性染色定位于细胞质,呈棕色;EGFR 阳性染色定位于细胞膜,棕黄色颗粒。阳性细胞数≥10%判定为阳性。CK5/6、CK14 与 CK17 中任意一种标记物阳性者即为 BP 患者,全部阴性者为 NBP 患者。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 分析, $\chi^2$ 检验比较 BP 和 NBP 患者不同临床病理特征的差异,Kaplan-Meier 法绘制

生存曲线,Log-rank 法比较 BP 和 NBP 患者中位生存期的差异。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 根据淋巴结转移情况 BP 和 NBP 组患者临床病理特征的比较

有淋巴结转移的 TNBC 患者为阳性组,无转移者为阴性组;进一步分析显示:(1)淋巴结阴性组:BP 型患者肿瘤直径较大、组织学与核分级较高、脉管癌栓阳性率较高、EGFR 阳性表达率较高,与 NBP 患者相比差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。(2)淋巴结阳性组:仅 BP 组 EGFR 阳性表达率较 NBP 组高,差异有统计学意义( $P = 0.019$ ),见表 1。

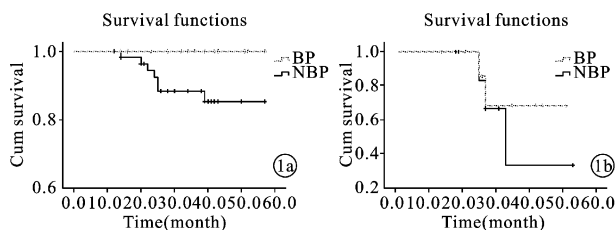
2.2 淋巴结阴性和阳性两组患者无远处转移生存率

随访的 69 例患者中,13 例患者出现远处转移,其中 11 例(27.5%)为 BP 组(共 40 例),2 例(6.9%)属于 NBP 组(共 29 例)。根据淋巴结转移情况的生存分析显示:(1)淋巴结阴性组中,30 例 BP 患者有 7 例复发转移,20 例 NBP 患者无复发转移现象,两者无远处转移生存率的差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.364, P = 0.021$ ),见图 1a。(2)淋巴结阳性组中,10 例 BP 患者中有 4 例出现复发,9 例 NBP 患者有 2 例出现复发和远处转移,两者无远处转移生存率的差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.493, P = 0.483$ ),见图 1b。

表 1 淋巴结转移情况 BP 和 NBP 患者临床病理特征的比较

Table 1 Clinicopathological characteristics were compared according to lymph node metastasis in patients with BP and NBP

Pathological features	Lymph node-negative group					Lymph node-positive group				
	n	BP(%)	NBP(%)	$\chi^2$	P	n	BP(%)	NBP(%)	$\chi^2$	P
Age(years)										
<50	18	11(36.7)	7(35.0)			10	7(70.0)	3(33.3)		
≥50	32	19(63.3)	13(65.0)	0.014	0.904	9	3(30.0)	6(66.7)	—	0.128
Tumor size(cm)										
≤2	19	11(36.7)	8(40.0)			5	2(20.0)	3(33.3)		
>2~5	26	19(63.3)	7(35.0)	9.388	0.009	7	5(50.0)	2(22.2)	1.580	0.454
>5	5	0(0)	5(25.0)			7	3(30.0)	4(44.5)		
Histological grading										
I~II	27	10(33.3)	17(85.0)			4	2(20.0)	2(22.2)		
III	12	10(33.3)	2(10.0)	13.033	0.001	7	3(30.0)	4(44.4)	0.592	0.744
The unrated	11	10(33.3)	1(5.0)			8	5(50.0)	3(33.3)		
Nuclear grade										
1	5	0(0)	5(29.4)			1	0(0)	1(8.3)		
2	16	11(33.3)	5(29.4)	11.017	0.004	7	2(28.6)	5(41.7)	1.140	0.566
3	29	22(66.7)	7(41.2)			11	5(71.4)	6(50.0)		
Vascular cancer embolus										
Yes	8	8(26.7)	0(0)			11	5(50.0)	6(66.7)		
No	42	22(73.3)	20(100)	—	0.011	8	5(50.0)	3(33.3)	—	0.395
EGFR Expression										
(+)	31	23(76.7)	8(40.0)			10	8(80.0)	2(22.2)		
(-)	19	7(23.3)	12(60.0)	6.848	0.009	9	2(20.0)	7(77.8)	—	0.019



1a: node-negative group; 1b: node-positive group

图 1 淋巴结阴性及阳性组 BP 与 NBP 两组患者无远处转移生存率比较

Figure 1 Free survival rate of patients without distant metastasis in BP and NBP groups of node-negative group and node-positive group

### 3 讨论

乳腺癌是一类高度异质性的恶性肿瘤,根据生物学行为、临床病理和分子特征可分为不同的类型,对治疗的反应和预后也明显不同。乳腺癌的 5 种类型中,三阴性乳腺癌发病率虽然不高,但其与常规的乳腺癌预后相关因素缺乏特定联系,预后差。基底细胞样型约占全部乳腺癌的 15%,是表达基底细胞角蛋白的一组乳腺癌,显示了很高的恶性程度<sup>[6]</sup>。

本研究中 13% 患者为 TNBC,与西方国家统计的 TNBC 占全部乳腺癌的 10%~17% 相似<sup>[1]</sup>。研究显示 TNBC 好发于年轻女性<sup>[1,7]</sup>,本研究中 69 例 TNBC 患者中 40.6% 年龄小于 50 岁。40 例患者 (58.0%) 基底标志物表达阳性,与相关报道一致<sup>[6-7]</sup>。据淋巴结情况的分组对照研究发现:淋巴结阳性组中 BP 患者较 NBP 患者 EGFR 阳性表达率较高。而其他的临床病理因素分析中,BP 与 NBP 患者的比较均无显著差异;淋巴结阴性组中,与 NBP 患者比较,BP 患者肿瘤直径较大、EGFR 阳性表达率高、组织学分级与核分级高、脉管癌栓阳性率高,差异均有统计学意义。基于上述结果,可以推测 BP 与 NBP 之间在临床病理特征上的差异,淋巴结阴性组较淋巴结阳性组更显著。本研究随访患者仅有 1 例出现局部复发,这可能与我院对此类患者适当放宽放疗指征有关;肿瘤较小、无腋窝淋巴结转移的患者,因局部复发风险小未行辅助放疗。经过辅助放射治疗的患者均无局部复发。三阴性乳腺癌患者的远处转移多发生在内脏,这可能也是其预后差的原因之一。

本研究中随访时间虽相对较短,结果中淋巴结阳性组中 NBP 患者无远处转移生存率为 77.8%,BP 患者无远处转移生存率为 60%,差异无统计学意义;淋巴结阴性组中 NBP 患者无远处转移生存率为 100%,BP 患者无远处转移生存率为 76.7%,两者间有显著性差异,结果符合文献报道的基底细胞样型乳腺癌(BP)是淋巴结无转移乳腺癌预后差的影响因素<sup>[3]</sup>。研究中 BP 患者约占所有 TNBC 的

50%,BP 患者较 NBP 患者预后差,这个趋势在淋巴结无转移患者中表现的特别明显。

本研究结果显示三阴性乳腺癌中,淋巴结阴性 NBP 患者预后相对良好,淋巴结阳性的 NBP 患者预后较差;淋巴结阳性 BP 患者预后极差<sup>[8]</sup>,而且据统计<sup>[9]</sup>出现远处转移的患者约有一半以上(61.5%)发生在手术后早期阶段,但对患者进行 3~5 年随访发现死亡风险与 NBP 患者差异逐渐缩小。与淋巴结阴性和阳性 NBP 患者相比,淋巴结阴性的 BP 患者预后也明显很差,临床中对于此类患者我们应该考虑采用更积极、更合理的治疗方案。

目前,国内对于 TNBC 的治疗方案还没有统一的标准。然而考虑到 BP 和 NBP 患者预后显著不同的事实<sup>[6,9]</sup>,将 BP 与 NBP 两个类型具体鉴别并确定相应不同的治疗策略,这显然是必要的。临床上有必要对 TNBC 患者进行合理的免疫组织化学实验及检查基底标志物<sup>[4,10]</sup>,将 TNBC 进行具体的分型(BP 或 NBP)。

### 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] Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 5678-5685.
- [3] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer; a critical review[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2568-2581.
- [4] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple negative breast cancer[J]. *Cancer*, 2006, 109(1): 25-32.
- [5] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Breast carcinoma with basal differentiation; a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression[J]. *Histopathol*, 2007, 50(4): 434-438.
- [6] Seal MD, Chia SK. What Is the Difference Between Triple-Negative and Basal Breast Cancers[J]. *Cancer J*, 2010, 16(1): 12-16.
- [7] 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.
- [8] Liu ZB, Liu GY, Yang WT, 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): 987-994.
- [9] 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.
- [10] Luo X, Shi YX, Li ZM, et al. Analysis of clinicopathological characteristics and prognosis for triple negative breast cancer[J]. *Chin Oncol*, 2009, 19(7): 517-522. [罗湘, 史艳侠, 李志铭, 等. 三阴乳腺癌的临床病理特征和预后分析[J]. *中国癌症杂志*, 2009, 19(7): 517-522.]

[编辑:刘红武;校对:周永红]