

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.01.023

雌、孕激素受体状况对青年乳腺癌的远期预后价值

张作文, 刘胜春, 吴凯南, 任国胜, 厉红元, 苏新良, 杨光伦

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)状况对青年乳腺癌的远期预后价值。**方法:**对 370 例 ≤ 35 岁乳腺癌患者用免疫组化方法检测 ER 及 PR 状况, 并随访。**结果:**370 例中 366 例随访, 随访时间 24~288 月, 平均 132.46 月。ER 及 PR 阳性率分别为 44.86%(166/370)和 38.11%(141/370)。ER 及 PR 状况与 2 年及 5 年生存率无明显相关, 8、10、15 年生存率中 ER(+)与 ER(-)组之间的差异有统计学意义($\chi^2=5.992, P=0.014$; $\chi^2=7.025, P=0.008$; $\chi^2=6.221, P=0.013$); PR(+)组 8 年生存率明显高于 PR(-)组($\chi^2=9.552, P=0.002$); ER(+)PR(+)组的 2 年生存率与 ER(-)PR(-)组无差异($\chi^2=1.963, P=0.161$), 5 年及 8 年生存率明显高于 ER(-)PR(-)组($\chi^2=7.365, P=0.007$; $\chi^2=5.236, P=0.022$)。 **结论:**ER 及 PR 是影响青年乳腺癌患者中远期预后的重要因素; ER、PR 同时检测对青年乳腺癌的预后更有价值, ER(-)、PR(-)及 ER(-)PR(-)提示患者预后不良, 应积极施行包括化疗在内的综合辅助治疗, 加强随访, 改善预后。

【关键词】乳腺肿瘤; 青年; 远期预后; 受体; 雌激素/孕酮

【中国图书分类法分类号】R737.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-04-17

Long term prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor in young patients with breast carcinoma

ZHANG Zuowen, LIU Shengchun, WU Kainan, REN Guosheng, LI Hongyuan, SU Xinliang, YANG Guanglun

(Department of Endocrine Breast Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of estrogen receptor(ER) and progesterone receptor(PR) on long term prognosis of young patients with breast carcinoma. **Methods:** ER and PR statuses in 370 patients with breast carcinoma(younger than 35 year) were immunohistochemical examined and followed up. **Results:** Totally 366 out of 370 patients were followed up for 24 to 288 months, with an average of 132.64 months. ER and PR positive rates were 44.86%(166/370)and 38.11%(141/370)respectively. ER and PR statuses were not associated with 2-year survival rate and 5-year survival rate. There were differences in 8-, 10-, 15-year survival rate between ER(+) and ER(-) ($\chi^2=5.992, P=0.014$; $\chi^2=7.025, P=0.008$; $\chi^2=6.221, P=0.013$). Eight-year survival rate in PR(+) was higher than that in PR(-) ($\chi^2=9.552, P=0.002$); 2-year survival rate in ER(+)PR(+) was not different from that in ER(-)PR(-) ($\chi^2=1.963, P=0.161$); but 5-year and 8-year survival rates in ER(+)PR(+) were higher than those in ER(-)PR(-) ($\chi^2=7.365, P=0.007$; $\chi^2=5.236, P=0.022$). **Conclusions:** ER and PR are important long term prognostic factors in young patients with breast carcinoma. Simultaneous exam of ER and PR is of higher prognostic value. ER(-)PR(-) and ER(-)PR(-) indicate poor prognosis, therefore auxiliary treatment including chemotherapy should actively be put in force and followe up should be strengthen in order to improve the prognosis.

【Key words】breast carcinoma; young patient; long term prognosis; receptor; estrogen/progesterone

乳腺癌是女性最常见恶性肿瘤之一, 好发年龄为 40~65 岁, 近年来乳腺癌有年轻化的趋势, 而且此类乳腺癌的生物学行为具有较强的侵袭性, 预后较差^[1]; 临床研究已证实甾体类激素水平对乳腺癌预后具有重要意义, 但结论不一^[2]。本文拟就雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体孕激素受体

(progesterone receptor, PR)状况对青年乳腺癌的预后价值进行探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1994 年 1 月-2009 年 12 月收治的乳腺癌并经 ER、PR 检测者 1 866 例, 其中 35 岁以下 370 例, 占 19.83%, 均由术后病理证实。女性 369 例, 男 1 例, 年龄 ≥ 22 岁, 肿瘤位于左

作者介绍: 张作文, Email: 115395638@qq.com,

研究方向: 乳腺肿瘤基础与临床。

通信作者: 刘胜春, Email: liushengchun1968@163.com。

乳房 174 例,右乳房 196 例,TNM 分期(UICC,2010): I 期 45 例,II a 期 103 例,II b 期 101 例,III 期 54 例,IV 期 67 例。

1.2 手术方式

典型根治术 117 例,改良根治术 191 例,扩大根治术 21 例,保乳根治术 40 例,1 例 4 期乳癌行单纯乳房切除。

1.3 病理类型

浸润性导管癌 274 例;浸润性特殊型:68 例,导管内癌伴早期浸润 9 例;管内癌 12 例;另有炎性乳癌 5 例。

1.4 综合治疗

全组 370 例中 358 例进行了化疗:紫杉醇+阿霉素+环磷酰胺方案化疗 143 例,阿霉素+环磷酰胺+氟脲嘧啶方案 104 例,环磷酰胺+甲氨喋呤+5-氟脲嘧啶+长春新碱+强的松方案化疗 90 例,环磷酰胺+甲氨喋呤+氟脲嘧啶方案化疗 20 例。长春新碱+顺铂方案化疗 1 例;12 例管内癌未行化疗。化疗剂量均由患者体表面积计算,除 1 例外,均完成 6 个疗程化疗;腋窝淋巴结转移 3 个以上及保乳手术者(共 201 例)均行区域放疗,54 例行双侧卵巢切除,302 例服用了三苯氧胺(tamoxifen,TAM)2~5 年,12 例未去势或用 TAM,5 例不清。152 例中因 HerB-2 强阳性或经荧光原位杂交证实扩增实验阳性患者使用曲妥珠单抗行生物靶向治疗。

1.5 ER 及 PR 测定

所有病例均以免疫组化法检测 ER 及 PR,均采用组织化学过氧化物酶抗过氧化物酶复合物染色法检测。肿瘤细胞核 ER 或 PR 染色 $\geq 10\%$ 定义为 ER 或 PR 阳性。

1.6 随访

370 例中 366 例得到了随访,随访率 98.92%,4 例分别在术后 24 月失访,均按失访当月死亡计。随访时间 24~228 月,平均 132.64 月,术后 24 月内死亡 45 例,60 月内 93 例,96 月内死亡 134 例,120 月内死亡 165 例,144 月内死亡 180 例,180 月内死亡 191 例;其中 1 例于术后 12 h 突然死亡,1

例术后 40 月死于结核,1 例术后 60 月死于子宫出血,1 例术后 161 月死于脑溢血,1 例 218 月后死于腹膜后平滑肌肉瘤。

1.7 统计学处理

全部数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计数资料用构成比表示。ER、PR 不同状况在研究对象各组间采用 χ^2 检验及四格表确切概率法,应用 Kaplan-Meier 法进行生存率和组间生存率的比较。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

全组 370 例中检测到 ER(+)166 例,(-)204 例,阳性率 44.86%。随机抽取同期 35 岁以上乳腺癌 368 例中 ER 阳性率 51.6%($\chi^2=3.382, P=0.066$)。全组 PR(+)141 例,PR(-)229 例,阳性率 38.11%。随机抽取同期 35 岁以上乳腺癌 368 例中 PR 阳性率 32.1%($\chi^2=2.958, P=0.085$)。

ER、PR 状况与预后的关系,不同 ER 及 PR 状况的生存情况见表 1、2。表中所示 ER 状况与 2、5 年生存率无明显相关,但与 8、10、15 年生存率有显著的相关性($\chi^2=5.992, P=0.014$; $\chi^2=7.025, P=0.008$; $\chi^2=6.221, P=0.013$),即 ER 阳性组生存率明显高于阴性组。PR 状况与 2、5 年生存率也无明显相关,PR(+)组 8 年生存率明显高于 PR(-)组($\chi^2=9.552, P=0.002$),PR(+)组 10、15 年生存率高于阴性组,但其差异无统计学意义($\chi^2=3.237, P=0.072$; $\chi^2=2.045, P=0.153$)。ER(+)PR(+)患者 2 年生存率与 ER(-)PR(-)者无明显差异($\chi^2=1.963, P=0.161$),而 5 年及 8 年生存率明显高于 ER(-)PR(-)组($\chi^2=7.365, P=0.007$; $\chi^2=5.236, P=0.022$)。10 年及 15 年生存率中尽管 ER(+)PR(+)组高于 ER(-)PR(-)组,但其差异没有统计学意义($\chi^2=3.451, P=0.063$; $\chi^2=0.825, P=0.364$)。不同 ER 及 PR 状况青年乳腺癌患者生存率曲线见图 1~3。

表 1 不同 ER、PR 状况青年乳腺癌的生存率

Tab.1 Survival rates of young breast carcinoma patients with different ER, PR statuses

ER、PR 状况	2 年生存率	5 年生存率	8 年生存率	10 年生存率	15 年生存率
ER(+)	156/166 (93.98%)	143/156 (91.67%)	94/140 (64.29%)	49/90 (54.44%)	20/45 (44.44%)
ER(-)	180/204 (88.24%)	152/178 (85.39%)	79/149 (53.02%)	23/69 (33.33%)	3/22 (13.04%)
PR(+)	155/161 (96.27%)	143/155 (92.26%)	94/143 (65.73%)	54/90 (60.0%)	15/38 (39.47%)
PR(-)	196/209 (93.78%)	166/191 (86.91%)	78/162 (48.15%)	31/68 (45.59%)	5/23 (21.74%)
ER(+)PR(+)	66/70 (94.29%)	58/66 (87.88%)	42/56 (75.00%)	26/40 (65.00%)	10/24 (41.67%)
ER(-)PR(-)	71/81 (87.65%)	48/70 (68.57%)	21/40 (52.5%)	7/18 (38.89%)	1/5 (20.00%)
合计	351/370 (94.86%)	209/242 (86.36%)	99/179 (55.31%)	65/149 (43.62%)	14/57 (24.56%)

表 2 ER 及 PR 状况与生存率的关系

Tab.2 Relationship between survival rates and ER, PR statuses

ER、PR 状况	2 年生存率		5 年生存率		8 年生存率		10 年生存率		15 年生存率	
	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值	χ^2 值	P 值
ER(+/-)	3.614	0.057	3.173	0.075	5.992	0.014	7.025	0.008	6.221	0.013
PR(+/-)	1.161	0.281	2.562	0.109	9.552	0.002	3.237	0.072	2.045	0.153
ERPR(++/-)	1.963	0.161	7.365	0.007	5.236	0.022		0.063 ^a		0.364 ^a

注:a,四格表确切概率法检验所得 P 值

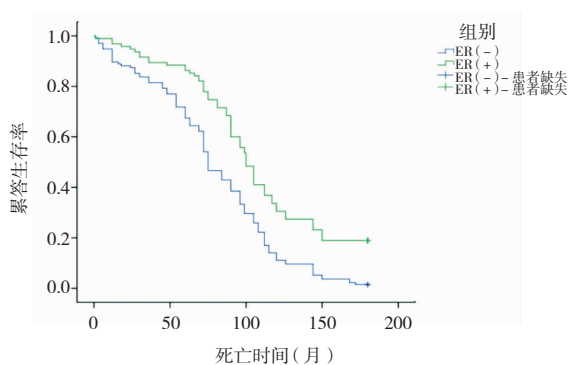


图 1 ER(+)和ER(-)的青年乳腺癌患者 15 年总生存率

Fig.1 15-year survival rate of young breast carcinoma patients with ER(+) and ER(-)

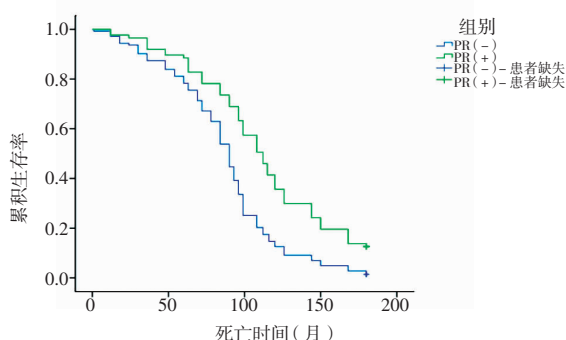


图 2 PR(+)和PR(-)的青年乳腺癌患者 15 年总生存率

Fig.2 15-year survival rate of young breast carcinoma patients with PR(+) and PR(-)

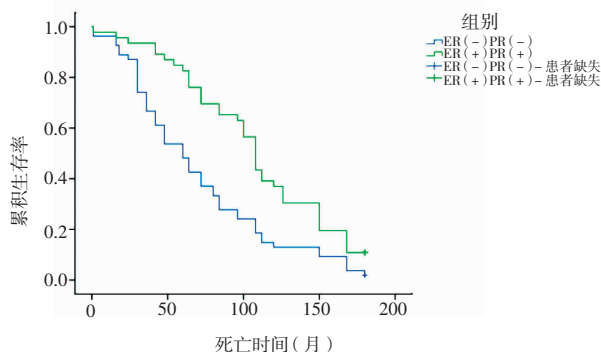


图 3 ER(+)/PR(+)和ER(-)/PR(-)的青年乳腺癌患者 15 年总生存率

Fig.3 15-year survival rate of young breast carcinoma patients with ER(+)/PR(+) and ER(-)/PR(-)

3 讨论

20 世纪 80 年代前 35 岁以下女性乳腺癌的发病率为 3%~5%, 近来文献报道发病率高达 15%~25%^[3], 本组资料中发病率为 19.83%, 与国外文献相符。国际疾病监控、流行病学和疾病终极调查数据^[4]认为青年乳腺癌(≤ 35 岁)与老年乳腺癌存在差异,

青年乳腺癌存在特殊的生物学行为并容易出现远处转移及较差的预后。美国国家癌症档案库资料分析低于 35 岁的年轻患者较老年患者发病时分期晚, 5 年生存率低, 本组资料显示年轻患者 pTNM 分级中 0~I 期患者比例为 12.2% (45/370)。Aebi 等^[5]报道 ER(+)较 ER(-)患者无病生存率差。本文分析我院 35 岁以下乳腺癌病人 ER 和 PR 的预后价值。

3.1 青年乳腺癌组织中 ER 及 PR 的状况

乳腺癌 ER 及 PR 的阳性率分别为 50%~70%及 30%~50%, 本组青年乳腺癌 ER 阳性率 44.86%, PR 阳性率 38.11%。但与随机抽取同期 35 岁以上乳腺癌的 ER 阳性率 53%及 PR 阳性率 32.1%比较差异无统计学意义。

3.2 ER 状况对青年乳腺癌患者远期预后的影响

Rivkin 等^[6]报道乳腺癌 ER 阳性者术后复发转移较 ER 阴性者低, 并指出乳腺肿瘤在同样大小、腋淋巴结状况相仿的情况下 ER 是乳腺癌独立的预后因子。目前多数学者将 ER 作为乳腺癌预后的重要因素, Hahnel 等^[2]统计 5 375 例乳腺癌发现 ER(+) 5 年生存率优于 ER(-), 但 5 年以上并无此优势。Wang-Rodrigues 等^[7]在男性乳腺癌研究中得出同样的结论。吴凯南等^[8]报道腋淋巴结阴性乳腺癌患者 ER(+)组 5 年生存率为 95%, ER(-)组为 84%, 2 组相较有显著性意义; 而 10 年生存率 ER(+)组 68%, ER(-)组 60%, 两组比较差异没有统计学意义。Jmor 等^[9]在 113 例 35 岁以下的乳腺癌患者随访报道中发现 ER(-)预后较 ER(+)差。本组资料显示 35 岁以下 ER(+)乳腺癌患者术后 2、5 年生存率均高于 ER(-)组, 但其差异没有统计学意义, 其原因可能为: ①病例数有限, 有待于扩大样本量进一步分析; ②青年乳腺癌患者的近期预后可能与 ER 状况关系不密切。本组发现在术后 8、10 年及 15 年生存率中, ER(+)组均高于 ER(-)组。提示在 35 岁以下的乳腺癌患者中, ER 状况对远期预后有明显影响, ER(+)者远期生存率明显优于 ER(-)者。

3.3 PR 状况对青年乳腺癌患者远期预后的影响

PR、ER 及人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 均为阴性的乳腺癌称为三阴性乳腺癌, 由于侵袭性强, 恶性程度高, 易远处转移, 对内分泌治疗及靶向治疗效果均欠佳, 预后差^[10]。而 Brown 等^[11]分析了 61 309 例女性浸润性乳腺癌的资料发现, 与三阴性乳腺癌相比, PR(-)、ER(-)、HER-2(+)乳腺癌具有相似的临床

表现、肿瘤分级以及远期生存率,可见 PR、ER 对乳腺癌的预后起着关键性的作用。吴凯南等^[12]报道腋淋巴结阴性乳腺癌患者 128 例,平均随访 9.24 年,PR(+)组生存率为 80%,PR(-)组为 65.5%,其差异无统计学意义;PR(+)组 5 年生存率为 95.5%,PR(-)组为 88.1%,两组相较差异也无统计学意义,但 PR(+)组的 7 年病死率(4.4%)明显低于 PR(-)组(16.7%);两组相较差异有统计学意义;前者复发转移率(10.3%)也明显低于后者(28.3%),其差异也有统计学意义;本组资料显示,35 岁以下 PR(+)乳腺癌患者术后 2、5 年生存率分别高于 PR(-)组,但其差异性均无统计学意义,PR(+)者术后 8 年生存率明显高于 PR(-)者。提示 PR 状况与 35 岁以下的青年乳腺癌患者的中远期生存率有关。尽管 10 年及 15 年生存率中 PR(+)组均高于 PR(-)组,但其差异没有统计学意义,可能与病例数较少有关。

3.4 ER 及 PR 联合检测对青年乳腺癌的患者预后价值

Ng 等^[13]分析了亚洲地区 2 629 例乳腺癌患者,发现 ER(+)PR(+)占 46.8%,而 ER(-)PR(-)占 37%。同时该作者报道 ER(-)PR(-)组患者的肿瘤恶性程度(病理分级为 3 级比率较高)明显高于 ER(+)PR(+)组。本组病例中 ER(+)PR(+)或者 ER(-)PR(-)的病例分别占 18.92%(70/370)和 21.62%(81/370)。ER(+)PR(+)的青年乳腺癌患者 2 年生存率与 ER(-)PR(-)者无差异,5 年及 8 年生存率明显高于 ER(-)PR(-)者,10 年及 15 年生存率因病例数较少行确切概率法检验,两组差异无统计学意义。

青年乳腺癌为一特殊人群,因其生存期限更长而预后较差,其面临着更大的社会及心理压力,有更强的生育要求及避孕问题的选择,所以更应该引起社会重视。国外文献报道:当系统的全身辅助治疗完成后,青年乳腺癌患者并不会因为怀孕而造成肿瘤复发率的增加^[14];另有文献报道:在青年乳腺癌诊断成立后,那些使用激素类避孕环的青年患者应该停止此类避孕环,因为其将导致乳腺癌的复发率增加^[15],而使用铜质避孕环则不存在此种情况。

综上所述,35 岁以下青年乳腺癌的患者,ER 与 PR 都是影响中远期预后的重要因素;ER 和 PR 同时检测对青年乳腺癌的预后预测更有价值,ER(-)、PR(-)以及 ER(-)PR(-)提示患者预后不良,应积极施行包括化疗在内的综合辅助治疗,加强随访,以提高青年乳腺癌的中远期生存率,改善其预后。

参 考 文 献

- [1] Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, et al. Breast cancer in very young women[J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(12): 1030-1037.
- [2] Hahnel R, Spilsbury K. Oestrogen receptors revisited: long-term follow up of over five thousand breast cancer patients[J]. ANZ J Surg, 2004, 74(11): 957-960.
- [3] El-Zaemey S, Nagi N, Fritschi L, et al. Breast cancer among Yemeni women using the National Oncology Centre Registry 2004-2010[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(3): 249-253.
- [4] Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma[J]. Cancer, 2004, 101(6): 1264-1274.
- [5] Aebi S, Geber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer[J]. Lancet, 2000, 355(9218): 1869-1874.
- [6] Rivkin S E, Knight W A, McDivitt R, et al. Adjuvant therapy for breast cancer with positive axillary nodes designed according to estrogen receptor status[J]. J Steroid Biochem, 1985, 23(6B): 1151-1154.
- [7] Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, et al. Male breast carcinoma: correlation of ER, PR, Ki67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases[J]. Mod Pathol, 2002, 15(8): 853-861.
- [8] 吴凯南, 姚榛祥, 涂天喜, 等. 腋淋巴结无转移的乳腺癌患者雌激素受体检测的预后价值[J]. 中华普通外科杂志, 1999, 14(1): 52-53.
- [9] Wu K N, Yao Z X, Tu T X, et al. Value of estrogen receptor in breast cancer with negative axillary lymph node[J]. Chinese Journal of General Surgery, 1999, 14(1): 52-53.
- [10] Jmor S, Al-Sayer H, Heys S D, et al. Breast cancer in women aged 35 and under: prognosis and survival[J]. J R Coll Surg Edinb, 2002, 47(5): 693-699.
- [11] 杨 渊, 刘胜春. 三阴性乳腺癌的研究进展[J]. 重庆医学, 2010, 39(7): 823-826.
- [12] Yang Y, Liu S C. The research progress of three negative breast cancer[J]. Chongqing Medicine, 2010, 39(7): 823-826.
- [13] Brown M, Tsodikov A, Bauer K R, et al. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004[J]. Cancer, 2008, 112(4): 737-747.
- [14] 吴凯南, 吴诚义, 竺东长, 等. 无腋窝淋巴结转移乳腺癌患者孕激素受体检测的预后价值[J]. 中华外科杂志, 2001, 39(5): 344-346.
- [15] Wu K N, Wu C Y, Zhu D C, et al. Prognostic value of progesterone receptor examination in breast cancer patients with negative axillary lymph nodes[J]. Chinese Journal of Surgery, 2001, 39(5): 344-346.
- [16] Ng C H, Pathy N B, Taib N A, et al. The estrogen receptor negative-progesterone receptor positive breast carcinoma is a biological entity and not a technical artifact[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(4): 1111-1113.
- [17] Azim H A Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(1): 74-83.
- [18] Trinh X B, Tjalma W A, Makar A P, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients[J]. Fertil Steril, 2008, 90(1): 17-22.

(责任编辑:冉明会)