



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.022
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.022
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(5):752-755.

· 简要论著 ·

Luminal B型乳腺癌的临床病理特征

马涛

(南京医科大学附属无锡市妇幼保健院 乳腺科, 江苏 无锡 214002)

摘要

目的: 研究 Luminal B 型乳腺癌的临床病理特点。

方法: 回顾分析手术治疗的浸润性导管癌 497 例中 Luminal B 型乳腺癌 200 例患者的临床资料。将 Luminal B 型的乳腺癌进一步分为 4 组: Luminal B1 组, ER 和 / 或 PR 阳性、HER-2 阳性; Luminal B2 组, ER 阳性、HER-2 阴性、PR 高表达 ($\geq 20\%$)、Ki-67 高表达 ($\geq 20\%$); Luminal B3 组, ER 阳性、HER-2 阴性、PR 低表达 ($<20\%$)、Ki-67 高表达 ($\geq 20\%$); Luminal B4 组, ER 阳性、HER-2 阴性、PR 低表达 ($<20\%$)、Ki-67 低表达 ($<20\%$)。分别研究该 4 组患者年龄、肿瘤大小、有无淋巴结转移及与 p53 和 VEGF 表达的关系。

结果: 在年龄和癌组织 p53 表达上, Luminal B 型乳腺癌 4 组之间差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其中 Luminal B2 组中的患者年龄较年轻, 多小于 53 岁 (64.44%), 其次是 Luminal B1 组 (57.89%), Luminal B3 组 (43.36%) 和 Luminal B4 组 (30.30%); p53 的表达在 Luminal B1 组中阳性表达最多 (65.79%), 其次是 Luminal B3 组 (56.41%), Luminal B2 组 (43.33%) 和 Luminal B4 组 (27.27%)。在淋巴结转移方面, Luminal B 型乳腺癌 4 组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 Luminal B3 组转移率最高 (69.23%), 其次是 Luminal B2 组 (54.44%) 和 Luminal B4 组 (45.45%), Luminal B1 组 (36.84%) 最低。Luminal B 型乳腺癌 4 组之间在肿瘤大小和 VEGF 表达方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: Luminal B 型乳腺癌是由预后不佳的激素受体阳性的乳腺癌组成, 根据免疫组化的指标仍可分成不同的亚型, 各亚型之间具有不同的临床病理特点。

关键词

乳腺肿瘤 / 病理学; 分子亚型; 病理学, 临床
中图分类号: R737.9

乳腺癌是目前女性最常见的恶性肿瘤之一, 严重危害到广大女性患者的身心健康和家庭的和谐。根据免疫组化的结果将乳腺癌进行近似分型, 可以分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 阳性和三阴性的乳腺癌, 其中 Luminal B 型乳腺癌包括一大类预后不良指标的激素受体阳性的乳腺癌, 在我国占全部乳腺癌的一半左右^[1]。本研究针对 Luminal B 型乳腺癌所包含的不同预后不良的免疫组化指标进行分类, 研究它们不同的临床病理特点。

基金项目: 南京医科大学科技发展基金重点资助项目 (2014NJMUD055)。

收稿日期: 2016-02-24; **修订日期:** 2016-04-12。

作者简介: 马涛, 南京医科大学附属无锡市妇幼保健院副主任医师, 主要从事乳腺肿瘤方面的研究。

通信作者: 马涛, Email: mataowx@sina.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象, 病例资料来自无锡市妇幼保健院乳腺科 2013 年 1 月—2015 年 11 月乳腺科乳腺癌手术患者, 患者均为女性, 术前均未行放化疗, 均为浸润性导管癌, 总共 497 例, 其中 Luminal B 型乳腺癌 200 例, 占 40.24%, 年龄 29~80 岁, 平均年龄 (52.55 ± 9.95) 岁。

1.2 诊断标准

根据我院常规免疫组化结果, 孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 阳性是指免疫组化染色阳性细胞在 1% 以上者; 在雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 方面, 既往以免疫组化染色阳性细胞在 1% 以上者为阳性, 但 2015 年 St. Gallen 会议提出 ER 低表达的乳腺癌在内分泌治疗效果更接近于激素受体阴性的患者^[2], 因此本实验规定免疫组化染色阳

性细胞>10%为阳性; p53、VEGF阳性是指免疫组化染色阳性细胞>10%以上者。Ki-67指数评判标准, 2011年St.gallen会议的标准>14%为高表达^[3], 通过不断的实践, 2013年St.gallen大多数专家推荐以≥20%为高表达^[4], 作为高表达的指标免疫组化染色阳性细胞数≤14%为阴性, >15%为阳性; HER-2的评判标准参照《乳腺癌HER-2检测指南(2014版)》^[5]。

1.3 分组方法

根据免疫组化的情况进行近似的分子分型, 其中Luminal B型为ER和/或PR阳性、HER-2阳性、或Ki-67高表达、或PR低表达^[6]。根据免疫组化结果将Luminal B型乳腺癌分为4组: Luminal B1组为ER和(或)PR阳性, HER-2阳性; Luminal B2组为ER阳性, HER-2阴性, PR高表达(≥20%), Ki-67高表达(≥20%); Luminal B3组为ER阳性, HER-2阴性, PR低表达(<20%), Ki-67高表达(≥20%); Luminal B4组为ER阳性, HER-2阴性, PR低表达

(<20%), Ki-67低表达(<20%)。

1.4 统计学处理

数据采用SPSS 18.0统计软件分析, 数据中计数资料采用率表示, 采用χ²检验, P<0.05时, 认为在统计学上差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 各组年龄和癌组织 p53 表达比较

研究显示, Luminal B2组中患者年龄较年轻, 多小于53岁(64.44%), 其次是Luminal B1组(57.89%), Luminal B3组(43.36%)和Luminal B4组(30.30%); p53的表达在Luminal B1组中阳性表达最多(65.79%), 其次是Luminal B3组(56.41%), Luminal B2组(43.33%)和Luminal B4组(27.27%); 在年龄和癌组织p53表达方面, Luminal B型乳腺癌4组之间均有统计学差异(P<0.01)(表1)(图1-2)。

表1 Luminal B型乳腺癌各组之间的临床病理特点[n(%)]

项目	Luminal B1	Luminal B2	Luminal B3	Luminal B4	χ ²	P
患者(n)	38	90	39	33	—	—
年龄(岁)						
≤ 53	22 (57.89)	58 (64.44)	17 (43.36)	10 (30.30)	13.31	<0.01
> 53	16 (42.11)	32 (35.56)	22 (56.64)	23 (69.70)		
大小(cm)						
≤ 2	26 (68.42)	68 (75.56)	26 (66.67)	25 (75.76)	1.58	>0.05
> 2	12 (31.58)	22 (24.44)	13 (33.33)	8 (24.24)		
p53						
阳性	25 (65.79)	39 (43.33)	22 (56.41)	9 (27.27)	12.38	<0.01
阴性	13 (34.21)	51 (56.67)	17 (43.59)	24 (72.73)		
VEGF						
阳性	31 (81.58)	73 (81.11)	35 (89.74)	24 (72.73)	3.45	>0.05
阴性	7 (18.42)	17 (18.89)	4 (10.26)	9 (27.27)		
淋巴结转移						
有	14 (36.84)	49 (54.44)	27 (69.23)	15 (45.45)	8.91	<0.05
无	24 (63.16)	41 (45.56)	12 (30.77)	18 (54.55)		

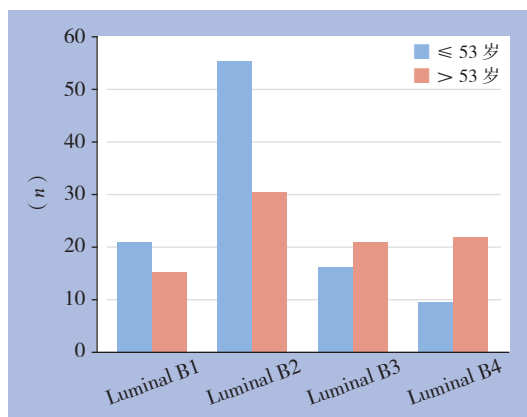


图1 Luminal B 各组年龄大小比较

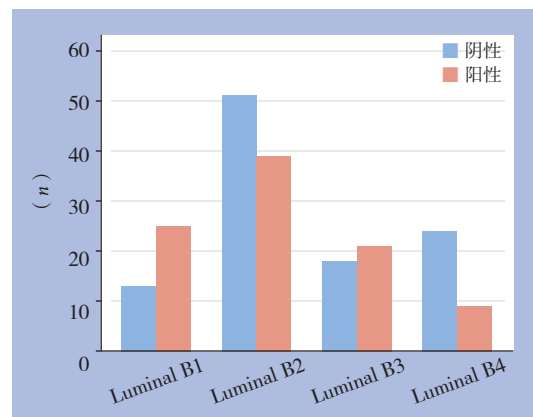


图2 Luminal B 各组不同 p53 表达比较

2.2 各组淋巴转移、肿瘤大小和 VEGF 表达比较

在淋巴结转移方面, Luminal B3组转移率最高(69.23%), 其次是Luminal B2组(54.44%)和Luminal B4组(45.45%), Luminal B1组

(36.84%)最低, 4组间差异均有统计学意义($P < 0.05$); Luminal B型乳腺癌4组之间在肿瘤大小和VEGF表达方面差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)(图3-5)。

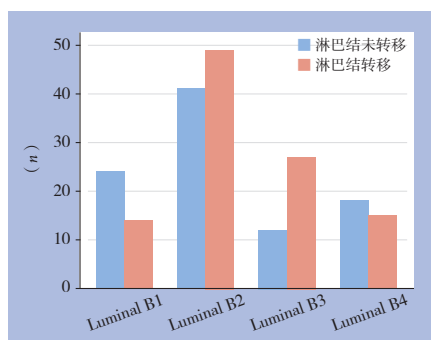


图3 Luminal B 各组淋巴结转移比较

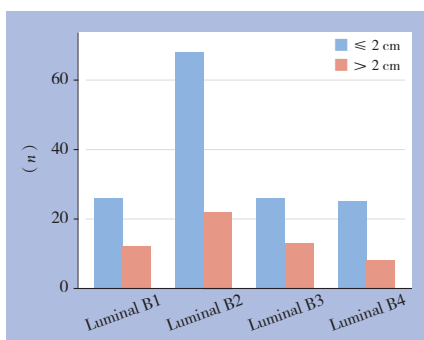


图4 Luminal B 各组肿瘤大小比较

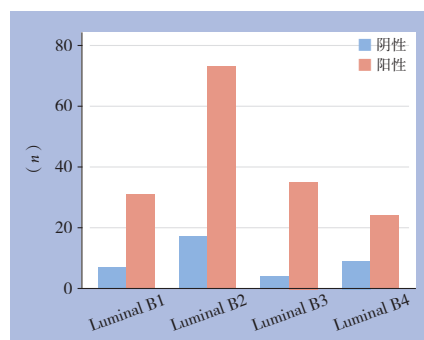


图5 Luminal B 各组 VEGF 表达比较

3 讨论

根据乳腺癌基因表达谱和分子生物学行为, 可将乳腺癌分为管腔型、正常乳腺样型、HER-2高表达型及基底细胞样型^[7-8]。这种分型同样适用于中国人^[9], 临床上多根据病理免疫组织化学情况, 使用近似的病理分型, 可以分为管腔型乳腺癌(Luminal A/B), HER-2过表达型乳腺癌和三阴性型乳腺癌。这种病理近似分型在临床的治疗中有非常重要的意义^[10]。乳腺癌不同亚型具有不同的预后和个体化治疗方案。Luminal B型乳腺癌的特点Luminal B型乳腺癌倾向于低年龄段分布。年轻患者(<40岁)在Luminal B型乳腺癌中所占的比例最高^[11]。基因分型的研究表明, luminal B型乳腺癌的重要特征是增殖相关基因的高表达, 这种高表达与Luminal型乳腺癌的原发肿瘤直径、腋窝淋巴结转移及病理组织学分级呈正相关, 预后较差^[12]。

本研究显示, Luminal B型乳腺癌占浸润性导管癌的40.24%, 这与文献^[1]的报道相似。在Luminal B型乳腺癌进一步分析中发现, Luminal B1(HER-2阳性)组和Luminal B2(HER-2阴性, ki-67和PR高表达)组中年轻的患者较多, 而Luminal B3(HER-2阴性, PR低表达, Ki-67高表达)组和Luminal B4(PR低表达, Ki-67低表达)组中高龄患者的比例较多。Luminal B1组是由HER-2阳性表达的激素受体阳性的乳腺癌组成, 原癌基因HER-2参与调控细胞生长、增殖及肿瘤

细胞分化, HER-2高表达提示肿瘤恶性程度高, 进展更快, 这些肿瘤在较年轻的患者中比例较高^[13]; Luminal B2与Luminal B3和Luminal B4相比, PR高表达, 可能是由于, ER阳性表达的情况下, PR高表达的患者较年轻^[14]。

本研究发现VEGF在这4组中的表达无统计学差异, 但在p53的表达方面存在差异。p53为发现较早的促进细胞凋亡的因子, 即所谓的野生型p53, 也就是细胞生长的负性调节因子, 可以监视细胞的癌变发生, 当细胞基因DNA发生突变时, 其可以促进修复, 从而达到防治癌变的目的。在乳腺癌发生发展中起到重要的作用^[15-16]。Luminal B4组乳腺癌中低表达, 这可能是因为该组Ki-67低表达, 有研究显示p53的表达与Ki-67的表达正相关^[17]。

另外本研究还发现在乳腺癌腋窝淋巴结转移方面, Luminal B3和B2组的淋巴结阳性率明显增高, 这两组的共同特点是Ki-67高表达, 这一现象可能是由于肿瘤细胞Ki-67高表达, 引起肿瘤细胞发生淋巴转移。Ki-67是检测肿瘤细胞增殖活性最可靠的指标之一, Ki-67的表达和乳腺癌的病理学分级和临床分期, 包括淋巴结转移以及乳腺癌的恶性程度密切相关^[18-19]; 说明对于HER-2阴性的Luminal B型的乳腺癌类型中, Ki-67的高表达直接与腋窝淋巴结的转移相关。

Luminal B型乳腺癌是一大类预后较差的激素受体阳性的乳腺癌, 它所包含的不同类型的乳腺癌之间存在着不同的生物学特性和临床病理特

点。随着精准医疗的不断发展, 针对Luminal B型乳腺癌的深入研究, 有利于更全面的认识Luminal B型乳腺癌, 进一步精细分型, 有利于针对不同特性的肿瘤, 提供适当的个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] 令狐锐霞, 司文, 李莹, 等. 3846例乳腺癌流行病学及临床病理学分析[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(10):1017-1021.
Linghu RX, Si W, Li Y, et al. Epidemiological and clinicopathological characteristics of patients with breast cancer: A retrospective analysis of 3 846 case[J]. Academic Journal of PLA Postgraduate Medical School, 2015, 36(10):1017-1021.
- [2] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015[J]. Ann Oncol, 2015, 26(8):1533-1546.
- [3] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1736-1747.
- [4] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9):2206-2223.
- [5] 《乳腺癌HER2检测指南2014版》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2014版)[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4):262-267.
Compile Group of "guidelines for HER2 detection in breast cancer 2014". Guidelines for HER2 detection in breast cancer (2014)[J]. Chinese Journal of Pathology, 2014, 43(4):262-267.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9):692-754.
Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Guidelines and Standards of Chinese Anti-Cancer Association for Diagnosis and Treatment of Breast Cancer (2015 edition)[J]. China Oncology, 2015, 25(9):692-754.
- [7] Softie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(19):10869-10874.
- [8] Sørlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(14):8418-8423.
- [9] Yu K, Lee CH, Tan PH, et al. Conservation of breast cancer molecular subtypes and transcriptional patterns of tumor progression across distinct ethnic populations[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(16):5508-5517.
- [10] Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(14):2373-2378.
- [11] Cintra JR, Teixeira MT, Diniz RW, et al. Immunohistochemical profile and clinical-pathological variables in breast cancer[J]. Rev Assoc Med Bras, 2012, 58(2):178-187.
- [12] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(10):736-750.
- [13] Azim HA Jr, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women[J]. Breast Cancer Research, 2014, 16:427.doi: 10.1186/s13058-014-0427-5
- [14] 谢晓娟, 汪旭, 佟仲生. 不同年龄段乳腺癌患者临床病理特征分析[J]. 山东医药, 2015, 55(34):32-33.
Xie XJ, Wang X, Tong ZS. Analysis of clinicopathologic features in patients with breast cancer of different ages[J]. Shandong Medical Journal, 2015, 55(34):32-33.
- [15] Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, et al. Distinct tumor protein p53 mutants in breast cancer subgroups[J]. Int J Cancer, 2013, 132(5):1227-1231.
- [16] Kim HS, Yom CK, Kim HJ, et al. Overexpression of p53 is correlated with poor outcome in premenopausal women with breast cancer treated with tamoxifen after chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 121(3):777-788.
- [17] Shokouh TZ, Ezatollah A, Barand P. Interrelationships Between Ki67, HER2/neu, p53, ER, and PR Status and Their Associations With Tumor Grade and Lymph Node Involvement in Breast Carcinoma Subtypes Retrospective-Observational Analytical Study[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(32):e1359. doi: 10.1097/MD.0000000000001359.
- [18] 白建平, 张震, 秦大伟. TK1、Ki-67、p53在乳腺癌组织中的表达与其预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):629-633.
Bai JP, Zhang T, Qin DW. Expressions of TK1, Ki-67 and p53 in breast cancer and their relations with prognosis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(5):629-633.
- [19] Kilickap S, Kaya Y, Yucel B, et al. Higher Ki67 expression is associated with unfavorable prognostic factors and shorter survival in breast cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 15(3):1381-1385.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 马涛. Luminal B型乳腺癌的临床病理特征[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(5):752-755. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.022

Cite this article as: Ma T. Clinicopathological study of Luminal B subtype of breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(5):752-755. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.05.022