

35岁以下三阴性乳腺癌临床病理特征及预后分析

陈怡安¹,贾红燕²,张萌萌¹,王斌²,李睿¹,钟晓捷³,黄媚³,李忻正⁴

1.山西医科大学第一临床医学院,山西 太原 030001;

2.山西医科大学附属第一医院普外科,山西 太原 030001;

3.海南省人民医院乳腺外科,海南 海口 570311;

4.山西省肿瘤医院乳腺二科,山西 太原 030001

【摘要】目的 分析影响35岁以下三阴性乳腺癌患者的预后因素。**方法** 回顾性分析来自山西省肿瘤医院、山西医科大学第一附属医院、海南省人民医院确诊于2002—2016年,确诊年龄≤35岁的女性三阴性乳腺癌患者临床资料,排除既往恶性肿瘤病史且临床资料及随访记录不全的患者,共105例患者纳入研究,其中确诊年龄≤25者19例,26~35岁者86例。由临床病历及门诊随访、电话访问获得患者的信息。使用Kaplan-Meier法计算无病生存率(DFS)及总生存率(OS),Cox比例风险模型评估风险比(hazard ratio, HR)及其相关的95%置信区间(95% confidential interval, 95%CI)。**结果** 确诊年龄≤25岁与26~35岁患者在临床病理学特征及治疗方式的选择上差异均无统计学意义($P>0.05$),生存分析结果显示两者的DFS、OS比较差异亦无统计学意义($P>0.05$);选择不同术式的患者间DFS、OS比较差异均无统计学意义($P>0.05$);初潮年龄≤12岁的患者DFS及OS明显低于初潮年龄>12岁的患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);多因素分析结果显示,初潮年龄(HR 0.697 4, 95%CI 0.563 4~0.863 1)、妊娠相关性(HR 2.673 9, 95%CI 1.158 1~6.174 1)、淋巴结阳性(HR 4.915 4, 95%CI 2.377 4~10.162 7)是影响患者DFS的独立预后因素;影响OS的独立预后因素为初潮年龄(HR 0.598 8, 95%CI 0.462 6~0.775)、淋巴结阳性(HR 7.751 9, 95% CI 2.923 0~20.559)。**结论** ≤25岁与26~35岁的女性三阴性乳腺癌患者在临床病理学特征及预后上无差异,初潮年龄、妊娠相关性及淋巴结阳性是影响患者预后的独立因素。应当进一步探究生殖因素与年轻三阴性乳腺癌患者间的预后关系。

【关键词】 三阴性乳腺癌;年轻乳腺癌;保乳治疗;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】** 1003—6350(2019)13—1657—07

Clinicopathological features and prognosis of very young women (<35 years) with triple-negative breast cancer.
CHEN Yi-an¹, JIA Hong-yan², ZHANG Meng-meng¹, WANG Bin², LI Rui¹, ZHONG Xiao-jie³, HUANG Mei³, LI Xin-zheng⁴. 1. the First Clinical Medical School, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, CHINA; 2. Department of General Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, CHINA; 3. Department of Breast Surgery, Hainan General Hospital, Haikou 570311, Hainan, CHINA; 4. Second Department of Breast Surgery, Shanxi Provincial Cancer Hospital, Taiyuan 030001, Shanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To compare the clinicopathological features and prognosis of very young women (<35 years) with triple-negative breast cancer, and to analyze the prognostic factors of very young women (<35 years) with triple-negative breast cancer. **Methods** The clinical data of 105 very young women (<35 years) with triple-negative breast cancer, excluding patients with previous malignancies and incomplete clinical data and follow-up records, from Shanxi Provincial Cancer Hospital, First hospital of Shanxi Medical University, Hainan General Hospital between 2002 and 2016 were retrospectively analyzed. Among of the patients, 19 patients were diagnosed with age ≤25 years and 86 patients between 26 and 35 years old. The clinical data included the clinical medical records and personal interview. The disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were calculated by Kaplan-Meier method, and the Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis. **Results** There were no significant differences in the clinicopathological features and treatment options between the patients diagnosed of age ≤25 years and 26~35 years old ($P>0.05$). Survival analysis showed there was no significant difference between the two age groups in DFS and OS ($P>0.05$). Sub-group analysis found that there was no significant difference in the DFS and OS between patients with different surgical method, and the same trend was observed in both the two age groups ($P>0.05$). DFS and OS in patients with menarche age ≤12 years were significantly lower than those with menarche age >12 years ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that menarche age (HR 0.697 4, 95% CI 0.563 4~0.863 1), pregnancy-related (HR 2.673 9, 95% CI 1.158 1~6.174 1), and lymph node positive >3 (HR 4.915 4, 95 % CI 2.377 4~10.162 7) were independent prognostic factors for DFS in patients; and independent prognostic factors affecting OS: age at menarche (HR 0.5988, 95% CI 0.462 6~0.775), preg-

基金项目:山西省科学技术厅青年科技研究基金(编号:201801D221425)

通讯作者:贾红燕,E-mail:swallowjhy@sina.com

nancy-related (HR 2.305 2, 95% CI 0.973 9–5.456), lymph node-positive (HR 7.751 9, 95% CI 2.923 0–20.559).

Conclusions There are no differences in clinicopathological features and prognosis between women with triple-negative breast cancers aged ≤25 years and 26 years old to 35 years old. The age of menarche, pregnancy-related, and lymph node positive are independent factors affecting the prognosis of patients. The prognostic relationship between reproductive factors and young triple-negative breast cancer patients should be further explored.

[Key words] Triple negative breast cancer; Breast cancer of young women; Breast-conserving treatment; Clinicopathological features; Prognosis

年轻乳腺癌中有26%为三阴性乳腺癌(TNBC)^[1],这是一种缺乏雌孕激素(ER、PR)受体及人表皮因子生长受体-2(HER-2)表达的乳腺癌亚型,该亚型占所有乳腺癌15%~20%。由于没有特异的治疗靶点,三阴性乳腺癌较其他亚型明显预后不良,但由于其内部存在异质性,即使在没有辅助治疗的情况下,三阴性乳腺癌的一些亚型也可具有良好的预后^[2]。年轻的乳腺癌同样表现出侵袭性的生物学特征,通常T分期较高,淋巴结阳性数量多。既往研究对年轻乳腺癌的年龄划分多为30岁、35岁、40岁,近年来为指导治疗,圣加仑指南定义<35岁确诊的乳腺癌为“非常年轻的乳腺癌”。根据SEER统计结果,25岁后青少年癌症患者的肿瘤来源由非上皮肿瘤向上皮肿瘤转化,20~24岁青少年癌症患者中乳腺癌患者仅占2%,25岁后乳腺癌患者占8%^[3],这提示25岁前后发生的乳腺癌可能有不一样的病因和生物学特性。目前的研究已经对比了35岁以下三阴性乳腺癌患者与更高年龄患者间的差异^[3~5],而对35岁以下三阴性乳腺癌的内部差异尚未见报道。本研究以25岁为界,将样本分为“≤25岁”、“26~35岁”两组,初步探讨35岁以下三阴性乳腺癌患者内部的临床病例特征及预后差异,并分析影响该年龄段三阴性乳腺癌预后的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析山西省肿瘤医院、山西医科大学第一附属医院、海南省人民医院自2002年1月1日至2016年12月31日间确诊,年龄≤35岁的女性三阴性乳腺癌患者的临床资料,排除既往恶性肿瘤病史且临床资料及随访记录不全的患者,共105例患者纳入研究,其中确诊年龄≤25者19例(低龄组),26~35岁者86例(高龄组)。由既往病历获取患者的临床资料,由门诊随诊及定期电话访问进行随访,转移及死亡信息由住院病历获得。

1.2 研究方法 对比两年龄组的临床病理特征与两者的预后,并比较不同手术方式下两年龄组预后的差异。单因素分析在临床、病理特征中寻找与预后相关的因子,调整后多因素分析筛选独立预后因素。最后根据多因素分析结果进行亚组分析,进一步分析相关因素间预后及特征的差异。

1.3 诊断标准 采用美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版癌症分期系

统^[6]对患者进行预后分期,其中T、M、N分期均为病理分期。根据患者肿瘤标本免疫组织化学染色结果,ER、PR结果为阴性,HER-2结果为阴性或经FISH检测结果为阴性者判定为三阴性乳腺癌。

1.4 统计学方法 对于临床资料的分析,分类变量采用 χ^2 检验并根据需要以Fisher确切概率法、叶兹连续校正调整,比较确诊年龄≤25岁的患者与确诊年龄在26~35岁的患者间临床病理特征及治疗方案、转移情况的差异。Kaplan-Meier法计算手术后的无病生存率(DFS)及总生存率(OS),并通过Log-rank检验评估生存曲线的差异。Cox比例风险模型用于多因素分析。所有分析均使用R语言软件包进行。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两年龄组患者的临床病理特征比较 两年龄组患者的初潮年龄、家族史、妊娠相关性、淋巴结阳性状态、肿瘤大小、TNM分期、病理类型、组织学分级及预后分期方面比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表1。

2.2 两年龄组患者接受治疗方法比较 两年龄组患者在接受化疗方案、是否新辅助化疗及放疗方面比较差异均无统计学意义(P>0.05);在手术方式的选择上,共16例(15.7%)患者选择了保乳手术,其中有10例(62.5%)接受了术后放疗,9例(56.3%)预后分期为T₁N₀;年龄≤25岁的患者倾向于选择保乳手术,但与26~35岁患者比较差异无统计学意义(P>0.05),见表2。

2.3 生存情况 随访中有30例患者(28.6%)发生复发转移,因复发转移死亡的患者23例(21.9%),所有患者的3年生存率为73%,5年生存率为66.5%,中位生存期为5.78年,中位无病生存期为5.35年。低龄组与高龄组在DFS(3年DFS:63.2% vs 74.2%, P=0.35)与OS(3年OS:63.2% vs 83.6%, P=0.18)比较差异均无统计学意义(P>0.05),见图1、图2。以手术方式分组,乳房切除术组与保乳手术组间DFS及OS差异无统计学意义(P>0.05),见图3、图4。

2.4 两年龄组患者转移情况比较 在术后转移的患者中,两年龄组患者的转移情况比较差异无统计学意义($\chi^2=1.217, P=0.749$),见表3。

2.5 预后因素分析 由于TMN分期及预后分期与预后呈线性关系,在此不将其纳入单因素分析。单

表1 两年龄组患者的临床病理特征比较[例(%)]

临床病理特征	低龄组(n=19)	高龄组(n=86)	χ^2 值	P值
初潮年龄(岁)			5.489	0.064
≤12	7 (36.8)	13 (15.1)		
≥15	4 (21.1)	35 (40.7)		
13~14	8 (42.1)	38 (44.2)		
家族史			0.019	0.793
无	17 (89.5)	76 (88.4)		
有	2 (10.5)	10 (11.6)		
妊娠相关性			0.324	0.907
无	18 (94.7)	76 (88.4)		
有	1 (5.3)	10 (11.6)		
淋巴结阳性			0.090	0.765
是	9 (47.4)	44 (51.2)		
否	10 (52.6)	42 (48.8)		
肿瘤大小>2 cm			0.026	0.872
是	12 (63.2)	56 (65.1)		
否	7 (16.8)	30 (34.9)		
T分期			2.990	0.559
T _{is}	1 (5.3)	3 (3.5)		
T ₁	5 (26.3)	22 (25.6)		
T ₂	8 (42.1)	48 (55.8)		
T ₃	5 (26.3)	11 (12.8)		
T ₄	0	2 (2.3)		
N分期			3.289	0.349
N ₀	10 (52.6)	42 (48.8)		
N ₁	6 (31.6)	19 (22.1)		
N ₂	3 (15.8)	13 (15.1)		
N ₃	0	12 (14.0)		
预后分期			2.223	0.528
0	1 (5.3)	3 (3.5)		
1	2 (10.5)	16 (18.6)		
2	8 (42.1)	23 (26.7)		
3	8 (42.1)	44 (51.2)		
病理类型			0.436	0.793
原位癌	3 (15.8)	9 (10.5)		
浸润癌	16 (84.2)	77 (89.5)		
组织学分级			1.008	0.604
I	1 (5.3)	3 (3.5)		
II	10 (52.6)	36 (41.9)		
III	8 (42.1)	47 (54.7)		

注:因M分期两年龄组皆为M0,表中未列出。

表2 两年龄组患者接受治疗方法比较[例(%)]

治疗方法	低龄组(n=19)	高龄组(n=86)	χ^2 值	P值
手术方式	乳房切除术 13 (68.4)	76 (88.4)	4.796	0.066
	保乳手术 6 (31.6)	10 (11.6)		
化疗方案	AC 3 (15.8)	2 (2.2)	11.078	0.086
	AC-T 5 (26.3)	27 (30.0)		
	AT 1 (5.3)	15 (16.7)		
	CEF 2 (10.5)	14 (15.6)		
	TAC 1 (5.3)	13 (14.4)		
	其他 4 (21.1)	13 (14.4)		
	未治疗 3 (15.7)	6 (7.4)		
新辅助治疗	是 2 (10.5)	20 (23.3)	1.523	0.356
	否 17 (89.5)	66 (76.7)		
放疗	是 2 (10.5)	19 (22.1)	1.131	0.410
	否 17 (89.5)	67 (77.9)		

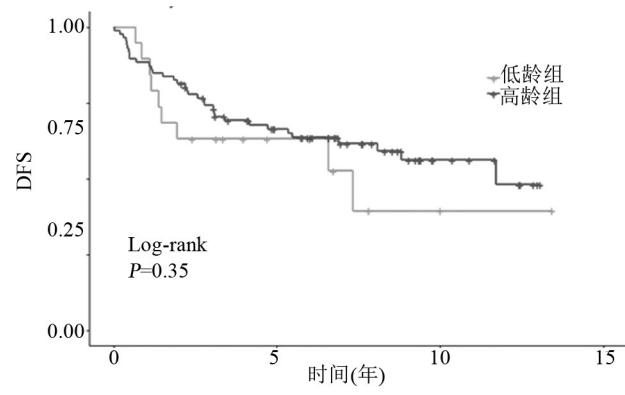


图1 两年龄组DFS曲线

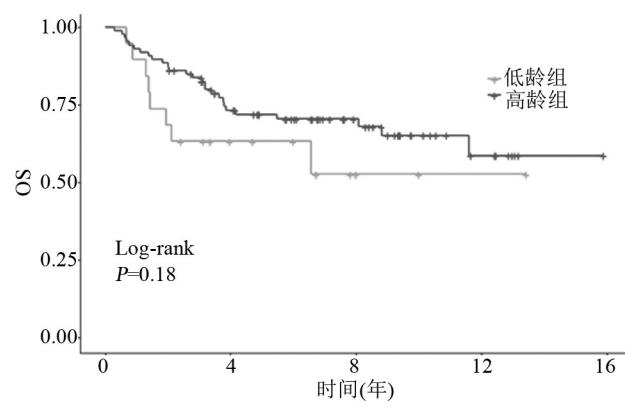


图2 两年龄组OS曲线

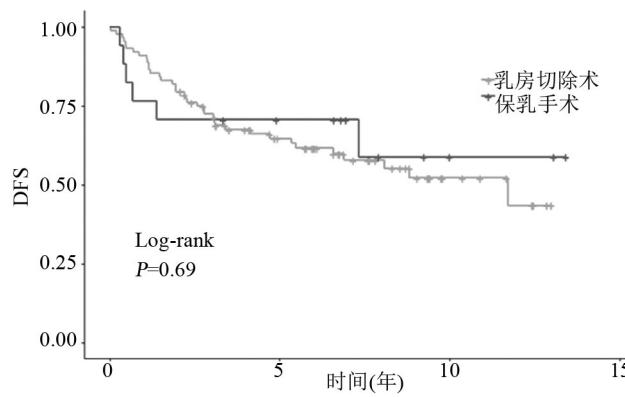


图3 不同手术方式组DFS曲线

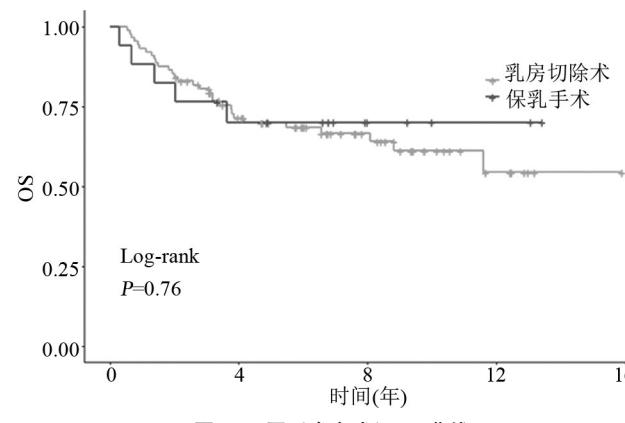


图4 不同手术方式组OS曲线

表3 两年龄组患者转移情况比较[例(%)]

组别	例数	LRR	DM	LRR+DM	CBC
低龄组	3	1(33.3)	2(66.7)	0(0)	0(0)
高龄组	27	6(22.2)	13(48.1)	4(14.8)	4(14.8)
χ^2 值		1.217			
P值		0.749			

注:LRR,局部转移;DM,远处转移;LRR+DM,局部与远处同时转移;
CBC,对侧乳腺癌。

表4 影响35岁以下TNBC患者DFS的单因素分析

因素	HR (95%CI)	β 值	Wald值	P值
年龄组	0.706 6 (0.337 9~1.477 4)	-0.347 3	-0.922 8	0.356 1
家族史	0.959 0 (0.377 1~2.438 9)	-0.041 9	-0.088 0	0.929 9
初潮年龄	0.233 6 (0.106 0~0.514 5)	1.454 3	-3.609 3	0.000 3
身高	1.025 4 (0.963 4~1.091 3)	0.025 1	0.788 5	0.430 4
体质量	1.021 1 (0.987 5~1.055 9)	0.020 9	1.223 5	0.221 2
手术方式	0.839 1 (0.353 6~1.991 3)	-0.175 4	-0.397 8	0.690 8
肿瘤大小>2 cm	2.010 8 (0.990 3~4.082 9)	0.698 5	1.933 1	0.0532 3
淋巴结阳性	4.867 3 (2.384 8~9.933 7)	1.582 5	4.347 8	0.000 1
病理类型	1.476 9 (0.455 3~4.791 0)	0.390 0	0.649 5	0.516 0
治疗方案	0.410 8 (0.091 8~1.839 4)	-0.889 6	-1.163 2	0.244 77
组织学分级	1.497 0 (0.197 4~11.353 2)	0.403 5	0.390 3	0.696 3
妊娠相关性	3.742 3 (1.641 5~8.532 0)	1.319 7	3.138 6	0.001 7

表5 影响35岁以下TNBC患者OS的单因素分析

因素	HR (95%CI)	β 值	Wald值	P值
年龄组	0.568 2 (0.256 3~1.259 7)	-0.565 2	-1.391 6	0.164 1
家族史	1.005 1 (0.353 7~2.856 1)	0.005 1	0.009 5	0.992 4
初潮年龄	0.631 6 (0.496 9~0.802 9)	-0.459 4	-3.753 7	0.000 2
身高	1.028 8 (0.959 9~1.102 6)	0.028 4	0.802 3	0.422 4
体质量	1.015 1 (0.976 9~1.054 8)	0.015 0	0.767 4	0.442 9
手术方式	0.898 5 (0.347 6~2.322 6)	-0.107 0	-0.220 8	0.825 2
肿瘤大小>2 cm	2.284 2 (0.994 2~5.248 0)	0.826 0	1.946 3	0.051 6
淋巴结阳性	7.290 6 (2.815 5~18.87 9)	1.986 6	4.092 3	0.000 1
病理类型	1.034 5 (0.316 1~3.385 9)	0.033 9	0.056 1	0.955 3
治疗方案	0.327 8 (0.071 7~1.499 6)	-1.115 2	-1.437 6	0.150 5
组织学分级	0.890 4 (0.112 7~7.037 5)	-0.116 1	-0.110 1	0.912 3
妊娠相关性	4.370 2 (1.876 7~10.177 1)	1.474 8	3.419 5	0.627 3

因素分析105例患者显示:初潮年龄、淋巴结阳性、妊娠相关性与预后相关,无关的因素包括确诊年龄、家族史、身高、体质量、手术方式、病理类型、肿瘤大小、组织学分级,是否接受放疗和新辅助治疗,见表4和表5。Cox多因素分析显示:初潮年龄、淋巴结阳性、妊娠相关性是影响DFS的独立预后因素,初潮年龄、淋巴结阳性是影响OS的独立预后因素($P<0.05$)。确诊年龄及手术方式与预后无关,见表6和表7。

表6 三组初潮年龄患者的特征比较[例(%)]

组别	家族史		妊娠相关性		肿瘤大小>2 cm		淋巴结阳性	
	无	有	无	有	是	否	是	否
≤12岁	17(85.0)	3(15.0)	16(80.0)	4(20.0)	15(71.4)	5(28.6)	13(65.0)	7(35.0)
13~14岁	42(33.3)	4(66.7)	43(93.5)	3(6.5)	34(75.0)	12(25.0)	23(50.0)	23(50.0)
≥15岁	34(87.2)	5(12.8)	37(94.9)	2(5.1)	25(61.8)	14(36.6)	17(43.6)	22(56.4)
χ^2 值	0.666		4.170		1.219		2.432	
P值	0.717		0.124		0.544		0.296	

表7 影响35岁以下TNBC患者OS的多因素分析

因素	HR (95%CI)	β 值	Wald值	P值
初潮年龄	0.697 4 (0.563 4~0.863 1)	-0.360 5	-3.312	0.000 9
妊娠相关性	2.673 9 (1.158 1~6.174 1)	0.983 6	2.304	0.021 2
淋巴结阳性	4.915 4 (2.377 4~10.162 7)	1.592 4	4.297	<0.000 1

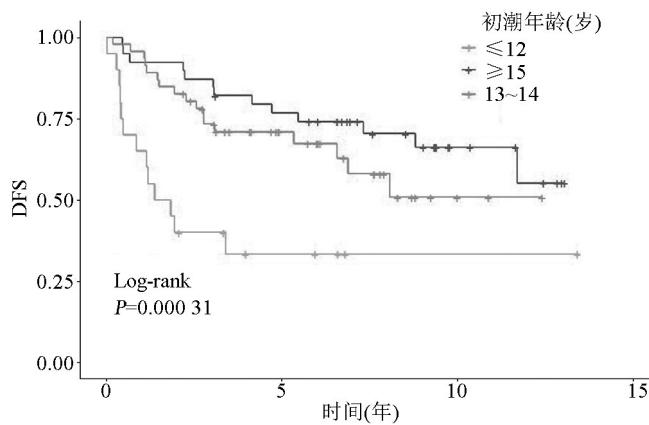


图5 三组初潮年龄患者DFS曲线

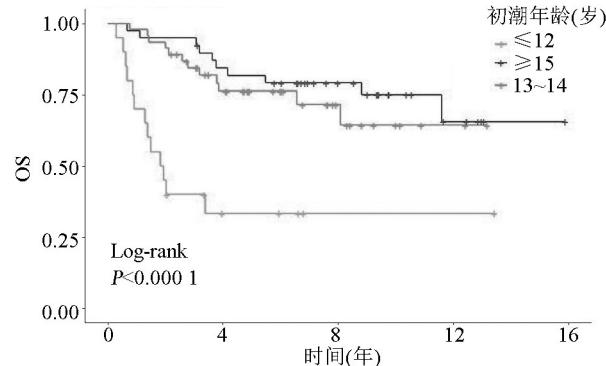


图6 三组初潮年龄患者OS曲线

2.6 亚组分析 将初潮年龄分为≤12岁、13~14岁、≥15岁三组,对比三组生存曲线发现,初潮年龄≤12岁的患者DFS与OS低于其他两组,差异有统计学意义(DFS: $P<0.000 31$,OS: $P<0.000 1$);13~14岁与≥15岁的患者间DFS及OS差异无统计学意义(DFS: $P=0.24$;OS: $P=0.42$),见图5和图6。对三组初潮年龄患者的特征进行对比,不同初潮年龄患者间临床病理因素差异均无统计学意义($P>0.05$),见表8。

3 讨论

3.1 临床病理特征 本研究中两年龄组间不存在临床病理特征的差异。尽管年龄划分与本研究不同, LIEDTKE 等^[7]的研究中, 不同年龄组患者淋巴结转移数量差异有统计学意义($P=0.036$), 但≤30岁的患者与31~40岁患者相比, 所有临床特征间差异均无统计学意义。OTOUKESH 等^[8]以40岁分层, 发现年龄与临床病理因素无关。但与本研究样本年龄划分有差别, 结论可比性不高。

3.2 治疗方法 年轻也是对乳腺癌患者术式选择的影响因素之一, 年轻患者在选择术式时更倾向于考虑治疗的副作用, 以及手术对性行为和身体形象, 家庭和事业的影响。随着研究证据的不断充实^[9~10], 保乳手术+放射治疗能提供与乳房切除术相似的生存益处这一观念被越来越多的外科医生接受。经过不断修订, 中国抗癌协会乳腺癌诊断和治疗指南^[11]亦不将TNBC及年轻列为早期乳腺癌保乳手术的绝对禁忌证。近几十年来我国保乳手术率一直在上升, 特别是在三甲医院(10%~30%), 来自复旦大学上海肿瘤医院的数据显示, ≤35岁的患者约有29%选择保乳手术, 本研究数据低于这一结果(15.7%), 这可能是因为TNBC的风险影响了临床工作者及患者的选择。

3.3 预后因素 目前被普遍认可的TNBC预后因素有肿瘤大小和淋巴结转移数量, RAKHA等^[12]对282例TNBC患者进行长期随访(中位随访时间: 56个月)后发现, 肿瘤大小, 淋巴结分期和雌激素受体的状态是最显著的预后标志物。在中国进行的研究中, YUAN等^[13]回顾了305例TNBC患者, 多变量Cox回归分析显示肿瘤大小和淋巴结状态是影响患者预后的独立因素。本研究结果进一步证实了既有的观点, 淋巴结阳性在多因素分析中显示是影响患者DFS与OS的独立预后因素。

年龄对三阴性乳腺癌预后的影响存在较多争议, 部分研究认为, 年轻三阴性乳腺癌患者较年老患者具有更差的预后^[4~5, 14]。LIEDTKE等^[7]的研究虽然发现年龄<40岁的TNBC患者预后较差($P=0.024$), 但在<30岁与31~40岁患者间生存差异无统计学意义, 两组中位DFS、OS差异无统计学意义(分别都为4年和7年)。CANCELLO等^[15]将乳腺癌患者分为<25岁、25~29岁和30~34岁三个亚组进行分析: 三个年龄组之间在分子分型的分布及预后上没有差异。本研究对≤25岁与26~35岁两组三阴性乳腺癌患者进行DFS和OS分析, 同样未发现两组患者间预后存在差异。且多因素分析未发现年龄是影响预后的相关因素。25岁以下尤其是三阴性亚型的乳腺癌患者较为罕见, 目前未见25岁以下三阴性乳腺癌患者的研究, 但结合前述相似研究的结论, 提示虽然年龄与TNBC的预后可能存在线性关联, 但在较年轻的群体内部(≤35岁)也许没有这种趋势。

TNBC的生物学行为及较高的死亡率可能影响临床工作者及患者对术式的选择。然而许多研究表明更大的手术范围不会给TNBC患者带来更多获益。李云等^[16]对618例接受保乳手术的患者进行分析, 发现保乳手术不会增加TNBC的局部复发和死亡风险。亦有报导接受保乳手术不会降低TNBC患者无局部复发生存及总生存^[17]一项评估了1930例I~III期TNBC患者预后的研究显示, 尽管年龄<40岁的患者较≥40岁的患者有更高的局部复发率(6.4% vs 4.5%, $P=0.06$), 但多因素分析表明术式及年龄与局部复发和远处复发均无相关^[18]。本研究中多因素分析亦显示手术方式不是影响患者DFS与OS的预后因素。比起年龄因素, 影响TNBC的预后的更可能是其本身的生物学特性。全身辅助治疗的使用能有效改善TNBC的预后, 在综合评估风险后为年轻的三阴性乳腺癌患者提供保乳治疗, 也许对患者的生活质量及心理状况有更好的帮助。

年轻的乳腺癌患者中常见的一个特殊类型是妊娠相关性乳腺癌(PABC), 由于妊娠及哺乳期乳腺处于充血状态, 肿瘤往往容易在疾病的早期被忽略, 患者因为就诊延迟, 通常诊断时局部分期较高。许多文献均描述PABC更容易呈现较差的病理学特征, 如肿瘤较大, 雌激素受体阴性等, 且有更差的预后^[19~20]。PABC传统定义为在妊娠期及产后一年诊断的乳腺癌, 近期一项大样本研究评估了778例PABC患者的预后, 发现与非PABC患者相比, PABC尤其是分娩后1年内诊断的患者, TN分期更高, 更有可能是TNBC表型^[21]。另外一项基于该定义, 包含3628例患者的荟萃分析说明, 与非妊娠相关的乳腺癌患者相比, PABC患者的死亡风险和复发风险更高, 同时产后乳腺癌患者(pHR: 1.84, 95%CI 1.28~2.65)与妊娠期诊断的患者(pHR: 1.29, 95%CI 0.74~2.24)相比, 这种趋势更加明显^[22]。本研究局限于样本数量, 未将PABC患者中产后乳腺癌与妊娠期乳腺癌患者进行区分, 但在11例妊娠相关性乳腺癌患者中, 8例(72.7%)诊断时间为产后1年内。本研究多因素分析显示, 妊娠相关性是影响35岁以下患者DFS及OS的独立预后因素, 为先前结论补充了证据。

本研究中初潮年龄≤12岁的患者占19%, 且在两年龄组中的分布没有差异, 将患者初潮年龄分组后对比三组生存曲线, 可见初潮年龄≤12岁的患者DFS及OS均显著较另外两组低, 同时多因素分析显示初潮年龄是DFS及OS的独立预后因素。但对三组初潮年龄患者的病理特征进行比较, 发现初潮年龄≤12岁的患者淋巴结阳性的比例较大, 但差异没有统计学意义, 提示初潮年龄与淋巴结状态可能存在交互作用, 需要进一步扩大样本分析初潮年龄与预后的关系。目前较少有研究报道对初潮年龄等雌激素暴露相关因素与乳腺癌预后的关系, 且现有研究结论不一。SONG等^[23]的研究报道, 与人们的印象不同, 较长的雌激素暴

露在ER+、PR+和HR+HER2+患者中表现出更好的无病生存(HR=0.97, 95%CI=0.96~0.99)。月经初潮年龄较大(OS=1.10, 95%CI=1.03~1.19)与较差的生存率相关。DAHA等^[24]进行的一项小样本研究指出, HER-2阳性及TNBC患者初潮年龄较小, 且初潮年龄与较低的生存率中度相关。雌激素对三阴性乳腺癌的发生发展作用机制尚不明确, 但可推测的是, 较早的初潮年龄往往伴随较早的乳房发育, 从而可能增加了乳腺组织暴露在致癌因素下的窗口期, 导致在本身携带TNBC相关危险因素的患者中发病的增加^[25]。关于雌激素对三阴性乳腺癌发展的作用, YU等^[26]发现ER阴性乳腺癌中GPER的表达率为62.5%且与ER和PR呈负相关, 之后研究了在三阴性乳腺癌患者中的阻断雌激素/G蛋白偶联雌激素受体(GPER)途径介导的非基因组信号传导对TNBC细胞活力和运动性的影响, 发现雌激素/GPER通路介导了ERK1/2磷酸化的快速激活, 从而增进了细胞增殖, 细胞存活和细胞迁移/侵袭能力。VIJKO等^[27]的一项前瞻性研究观察了200名7~17女性初潮年龄与雌激素水平的关系, 研究随访5年, 发现初潮年龄<13岁的女性雌激素水平是其他组的两倍, 即使成年后(17~25岁)仍然存在这种趋势。这提示初潮年龄对预后的负面影响可能由成年后的高雌激素状态及雌激素相关受体共同作用。另外, LIU等^[28]分析了TNBC患者细胞周期蛋白D1(CCND1)的表达, 发现CCND1的GG基因型在初潮早于12.2岁(OR=0.61, 95%CI=0.42~0.87, P=0.024 1)、绝经早于49岁(OR=0.57, 95%CI=0.39~0.82, P=0.009 3)及三阴性乳腺癌(OR=0.28, 95%CI=0.13~0.62, P=0.000 6)的患者中缺乏表达。CCND1在细胞周期中起启动的作用, 而三阴性乳腺癌样本中CCND1的拷贝数频率高于其他乳腺癌^[29], 这提示TNBC、初潮年龄较早等这些与较差预后相关的因素可能背后存在共同的影响机制。随着人们生活水平的提高, 初潮的提前已经成为普遍的现象, 有必要进一步关注初潮年龄和乳腺癌之间的关系, 为疾病预防及临床实践提供更多指导。

3.4 意义与不足 既往未有研究描述25岁以前发病的三阴性乳腺癌患者, 本研究以25岁为分界, 回顾性分析了确诊于35岁前三阴性乳腺癌患者间的内部差异, 为目前对年轻三阴性乳腺癌临床特征尤其是生殖因素与预后关系的证据进行了补充。

本研究的不足在于, 35岁以下三阴性乳腺癌患者相对乳腺癌患者是一个很小的子集, 病例样本较少, 且排除了因失访而资料不全的患者之后, 导致纳入研究的样本量较小。同时, 研究中的初潮年龄为患者的回忆年龄, 可能造成对患者的错误分组。期待未来进行多中心更大样本的研究, 进一步挖掘分析年轻三阴性乳腺癌的特征和预后。

参考文献

- [1] HOWLADER N, ALTEKRUSE SF, LI CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(5): dju055.
- [2] MOINFAR F. Is 'basal-like' carcinoma of the breast a distinct clinicopathological entity? A critical review with cautionary notes [J]. Pathobiology, 2008, 75(2): 119-131.
- [3] BLEYER A, VINY A, BARR R. Cancer in 15- to 29-year-olds by primary site [J]. Oncologist, 2006, 11(6): 590-601.
- [4] LIU Y, XIN T, HUANG DY, et al. Prognosis in very young women with triple-negative breast cancer: retrospective study of 216 cases [J]. Med Oncol, 2014, 31(12): 222.
- [5] RHEE J, HAN SW, OH DY, et al. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer [J]. BMC Cancer, 2008, 8: 307.
- [6] AMIN MB, EDGE S, GREENE F, et al (eds). AJCC cancer staging manual, 8th Ed [S]. Chicago, IL: Springer, 2017: 589-636.
- [7] LIEDTKE C, KENNETH HR, THOMAS K, et al. The prognostic impact of age in patients with triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2013, 138(2): 591-599.
- [8] SALMAN O, ALOK KD, ANTHONY LN, et al. Prognostic impact of age at diagnosis in triple negative breast cancer: Analysis of 204 patients from single institution registry [J]. Journal of Clinical Oncology, 2018, 36(15): e13130.
- [9] VERONESI U, CASCINELLI J, MARIANI L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 347(16): 1227-1232.
- [10] FISHER B, ANDERSON S, BRYANT J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 347(16): 1233-1241.
- [11] 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(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-760.
- [12] RAKHA EA, EL-SAYED ME, GREEN AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. Cancer, 2007, 109(1): 25-32.
- [13] YUAN ZY, WANG SS, GAO Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of triple-negative breast cancer: a report of 305 cases [J]. Ai Zheng, 2008, 27(6): 561-565.
- [14] KWON J, EOM KY, KOO TR, et al. A prognostic model for patients with triple-negative breast cancer: importance of the modified Nottingham prognostic index and age [J]. J Breast Cancer, 2017, 20(1): 65-73.
- [15] CANCELLIO G, MAISONNEUVE P, MAZZA M, et al. Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: how much is "very young"? [J]. Breast, 2013, 22(6): 1046-1051.
- [16] 李云, 穆兰, 阮玉霞, 等. 乳腺癌分子分型对保乳手术安全性的影响 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(5): 341-346.
- [17] ADKINS FC, GONZALEZ-ANGULO AM, LEI X, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation [J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(11): 3164-3173.
- [18] RADOSA JC, EATON A, STEMPLE M, et al. Evaluation of local and distant recurrence patterns in patients with triple-negative breast cancer according to age [J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(3): 698-704.
- [19] PILEWSKIE M, GORODINSKY P, FOUGHT A, et al. Association between recency of last pregnancy and biologic subtype of breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(4): 1167-1173.
- [20] BLADSTRÖM A, ANDERSON H, OLSSON H. Worse survival in breast cancer among women with recent childbirth: results from a Swedish population-based register study [J]. Clin Breast Cancer, 2003, 4(4): 280-285.
- [21] JOHANSSON ALV, ANDERSSON TML, HSIEH CC, et al. Tumor

超敏C反应蛋白、D-二聚体及脑微出血对非心源性脑梗死患者预后的评估价值

汪慧,李平,陈云,刘晓利,郭珍立

湖北省中西医结合医院神经内科,湖北 武汉 430015

【摘要】目的 探讨超敏C反应蛋白(hs-CRP)及D-二聚体、脑微出血对非心源性脑梗死患者预后的预测价值。**方法** 回顾性分析湖北省中西医结合医院自2018年1~12月首发的210例非心源性脑梗死患者的临床诊治资料,根据改良Rakin量表(mRS)评分将患者分为预后良好(mRS≤2分)组160例,预后不良(mRS>2分)组50例。记录两组患者的年龄、性别、基础疾病(高血压病、糖尿病、高脂血症、冠心病、高同型半胱氨酸血症)、烟酒史、体质指数、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分等临床资料。患者入院后完成hs-CRP、D-二聚体、头磁敏感加权成像(SWI)检查,统计影像学上每一例患者脑微出血的数量。以患者出院后90 d不良预后为因变量,将单因素分析中 $P<0.05$ 的自变量进一步行多因素Logistic回归分析。采用受试者工作特征曲线(ROC)评价独立危险因素的敏感度及特异度,计算Youden指数并确定诊断最佳截断值。**结果** 与预后良好组相比,预后不良组患者入院时的NIHSS评分、hs-CRP和D-二聚体水平、有脑微出血患者的占比均较高,差异均具有统计学意义($P<0.05$),而余基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示,入院时NIHSS评分分值大、Hs-CRP水平升高以及脑微出血≥5个均是预后不良的独立危险因素($P<0.05$),而D-二聚体水平、脑微出血<5个与预后无明显关系($P>0.05$);入院时hs-CRP水平ROC曲线下的面积为0.898(95%CI:0.845~0.950, $P<0.05$),当入院Hs-CRP的水平预测值为15.980 mg/L时,获得最大Youden指数0.663,对应的敏感度为80.0%,特异度为86.3%;入院时脑微出血≥5个水平曲线下的面积为0.595(95%CI:0.500~0.690, $P=0.043$)。**结论** 入院时hs-CRP水平升高及脑微出血≥5个可独立预测非心源性脑梗死患者出院90 d预后不良,但入院时D-二聚体水平、脑微出血<5个可能与预后无关。

【关键词】 C反应蛋白;D-二聚体;脑微出血;脑梗死;预后

【中图分类号】 R743.33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003—6350(2019)13—1663—04

Predictive value of hypersensitive C-reactive protein and D-dimer and cerebral microbleeds on the prognosis of patients with non-cardiogenic ischemic stroke. WANG Hui, LI Ping, CHEN Yun, LIU Xiao-li, GUO Zhen-li. Department of Internal Medicine–Neurology, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese & Western Medicine, Wuhan 430015, Hubei, CHINA

[Abstract] **Objective** To investigate the predictive value of hypersensitive C-reactive protein and D-dimer and cerebral microbleeds on the prognosis of patients with non-cardiogenic ischemic stroke. **Methods** A total of 210 patients with first-ever non-cardiogenic ischemic stroke in Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese & Western Medicine from January, 2018 to December, 2018 were retrospectively analyzed. According to the modified Rankin scale (mRS) scores, the patients were categorized into a good prognosis group ($mRS \leq 2$; $n=160$) and a poor prognosis group ($mRS > 2$; $n=50$). **Results** Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had higher NIHSS scores, higher levels of hs-CRP and D-dimers, and higher proportions of patients with cerebral microbleeds, all of which had statistical significance ($P < 0.05$), while the other baseline data had no statistical significance ($P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that NIHSS score, high level of Hs-CRP and cerebral microbleeds ≥ 5 were independent risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$), while D-dimers and cerebral microbleeds < 5 were not significantly related to prognosis ($P > 0.05$). The area under the ROC curve for Hs-CRP level was 0.898 (95%CI: 0.845~0.950, $P < 0.05$), and the maximum Youden index was 0.663, corresponding to a sensitivity of 80.0% and specificity of 86.3%. The area under the ROC curve for cerebral microbleeds ≥ 5 was 0.595 (95%CI: 0.500~0.690, $P = 0.043$). **Conclusion** High level of Hs-CRP and cerebral microbleeds ≥ 5 can independently predict poor prognosis of non-cardiogenic ischemic stroke patients at discharge, but D-dimers and cerebral microbleeds < 5 may be unrelated to prognosis.

基金项目:国家级重大疑难疾病中西医临床协作试点项目(编号:SATCM-20180339)

通讯作者:郭珍立,E-mail:gzl6507@163.com

-
- characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer [J]. Int J Cancer, 2018, 142(7): 1343-1354.
- [22] AZIM HA, SANTORO L, RUSSELL EW, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies [J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(7): 834-842.
- [23] NAN S, JI YC, HYUNA S, et al. Tumor subtype-specific associations of hormone-related reproductive factors on breast cancer survival [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123994.
- [24] DANA CZ, FELICIA C, RAMONA S, et al. Relationship between reproductive risk factors, tumor characteristics and survival in breast cancer molecular groups [J]. Journal of Advances in Biology, 2016, 8 (3): 1646-1654.
- [25] LUO HJ, LUO P, YANG GL, et al. G-protein coupled estrogen receptor 1 expression in primary breast cancers and its correlation with clinicopathological variables [J]. J Breast Cancer, 2011, 14(3): 185-190.
- [26] YU T, LIU M, LUO H, et al. GPER mediates enhanced cell viability and motility via non-genomic signaling induced by 17 β -estradiol in triple-negative breast cancer cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 143: 392-403.
- [27] VIJKO R, APTER D. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: impact of early menarche [J]. Steroid Biochem, 1984, 20(1): 231-236.
- [28] LIU LIANG-CHIH, SU CHEN-HSIEN, WANG HWEI-CHUNG, et al. Contribution of personalized Cyclin D1 genotype to triple negative breast cancer risk [J]. Biomedicine (Taipei), 2014, 4(1): 3.
- [29] ZHANG S, SHAO YB, HOU GF, et al. QM-FISH analysis of the genes involved in the G1/S checkpoint signaling pathway in triple-negative breast cancer [J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 1847-1854.

(收稿日期:2019-04-13)