

HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌的临床病理特征研究

刘 虔 孙圣荣

摘 要 **目的** 探讨 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌 3 种亚型的临床病理特征的差别并与 LuminalA 型乳腺癌进行比较,探索能否将 3 种亚型中的一部分乳腺癌独立出来重新归为 LuminalA 型乳腺癌。**方法** 回顾性分析 126 例 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌患者,并将其分为 3 组:组 1 为 PR<20% 且 Ki-67<14%,组 2 为 Ki-67≥14% 且 PR≥20%,组 3 为 PR<20% 且 Ki-67≥14%,分析各组间临床病理资料的差异,并分别与 LuminalA 型乳腺癌进行比较。**结果** HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌的 3 个亚组中,肿块直径组 1 与组 3 比较差异有统计学意义($P=0.040$),组 1 与组 2、组 2 与组 3 间比较差异无统计学意义($P>0.05$);腋窝淋巴结转移组 1 与组 2 比较差异有统计学意义($P<0.05$),组 1 与组 3、组 2 与组 3 间差异无统计学意义($P>0.05$);3 个亚组在组织学分级及绝经状态方面差异互无统计学意义($P>0.05$);发病年龄组 1 与组 2、组 1 与组 3 差异有统计学意义($P<0.05$),组 2 与组 3 差异无统计学意义($P>0.05$);组 1 与组 2 在组织类型方面差异有统计学意义($P<0.05$),组 1 与组 3、组 2 与组 3 在组织类型方面差异无统计学意义($P>0.05$);将 LuminalA 型乳腺癌与组 1、组 2、组 3 比较,LuminalA 型乳腺癌与组 1 的临床病理特征差异无统计学意义,而与组 2、组 3 差异有统计学意义。**结论** LuminalB 型中的 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌可分为 3 个亚组,它们在临床病理方面存在着一定的差异,且组 1 与 LuminalA 型乳腺癌临床病理特征差异无统计学意义,或许能将组 1 重新归为 LuminalA 型乳腺癌,但需进一步前瞻性研究来证实。

关键词 HER-2 阴性 LuminalB 乳腺癌 临床病理特征

中图分类号 R6 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.043

Research on the Pathological and Clinical Features of HER-2-negative-Luminal-B Type Breast Cancer. Liu Qian, Sun Shengrong. Department of Breast and Thyroid Gland Surgery, Renmin Hosptial of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To explore the pathological and clinical features difference of patients with HER-2-negative-Luminal-B type breast cancer. **Methods** Totally 126 patients with HER-2-negative-Luminal-B type breast cancer patients were divided into 3 groups, and were analyzed retrospectively. In the first group, PR was lower than 20% and Ki-67 was lower than 14%. In the second group, PR was higher or equal to 20% and Ki-67 was higher than or equal to 14%. In the third group, PR was lower than 20% and Ki-67 was higher than or equal to 14%. We collected clinical and pathology data, and analyzed difference of HER-negative-Luminal-B type breast cancer, and then compared with Luminal-A Type. **Results** Among the three subtypes of HER-2-negative-Luminal-B type breast cancer, the difference of tumor size between group 1 and group 3 was significant, the other was not significant. Compared with group 2, the group 1 was statistically significant of lymphatic metastasis($P<0.05$), the difference of group 1 with group 3 and group 2 with group 3 was not significant($P>0.05$), the pathological grade was not statistically significant among the 3 groups($P>0.05$), the difference of menopause among three groups was not significant($P>0.05$). Compared with group 2, the group 1 was statistically significant of pathological pattern($P<0.05$), the difference among group 1 with group 2 and group 2 with group 3 was not significant($P>0.05$), the difference of age between group 1 and group 2, while between group 1 and group 3 was statistically significant($P<0.05$), among group 2 with group 3 was not significant($P>0.05$). The difference of pathological and clinical features between Luminal-A type breast cancer and group 1 were not significant, but compared with group 2 and group 3, the Luminal-A type breast cancer was statistically significant of pathological and clinical features. **Conclusion** According to PR and Ki-67, current HER-2-negative-Luminal-B type breast cancer can be divided into three different subtypes, which has different pathological and clinical features and the difference of pathological and clinical features between Luminal-A type breast cancer and group 1 were not significant that may redefined the group 1 as Luminal-A type breast cancer, but needs further study to demonstrate it.

Key words HER-2-negative-Luminal-B type; Breast cancer; Pathological and clinical features

从 2000 年 Perou 等^[1]第一次提出乳腺癌分子分型的概念,到现在乳腺癌的分类早已经进入到分子分型阶段,成为临床上个体化治疗方案制定的主要依据。根据分子分型标准将乳腺癌分为 4 种亚型:LuminalA 型、LuminalB 型,HER-2 过表达型及 Basal-like 型乳腺癌。其中,根据 2013 年的 St. Gallen 共识,HER-2 阴性 LuminalB 定义标准为 ER 阳性 HER 阴性并且 Ki-67 $\geq 14\%$ 或者 PR $< 20\%$ 。由此可见 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌是一组异质性群体。临床上发现部分 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌与 LuminalA 型乳腺癌预后相似。因此,有必要研究 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌不同亚组间及 LuminalA 型乳腺癌的临床病理特征,为临床治疗提供一定依据。

对象与方法

1. 一般资料:回顾性分析 2015 年 1~12 月在武汉大学人民医院乳甲外科就诊的 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌患者 126 例,LuminalA 型乳腺癌 64 例。所有患者均接受手术,具有完整的病理诊断及免疫组化结果。根据 Ki-67 及 PR 的表达指数将 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌患者分为 3 组,组 1 为 PR $< 20\%$ 且 Ki-67 $< 14\%$,组 2 为 Ki-67 $\geq 14\%$ 且 PR $\geq 20\%$,组 3 为 PR $< 20\%$ 且 Ki-67 $\geq 14\%$;LuminalA 型组。患者的临床病理资料完整,包括发病年龄、绝经状态、初潮年龄、民族、家族史、治疗方案、肿块直径、腋窝淋巴结转移情况、组织类型、病理分级、免疫组化等。

2. 方法:对比分析 3 组患者、LuminalA 型乳腺癌间的临床病理资料。临床病理特征主要包括发病年龄、绝经状态、肿块直径、淋巴结转移情况、组织类型、病理分级。其中肿块直径为 T₁~T₄,淋巴结转移情况,按 WHO 标准组织类型为浸润性和非浸润型,病理分级为 I、II、III 级。

3. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计软件,对于计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验进行比较;计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌患者的临床病理学特征对比分析:共收集 2015 年 1~12 月在武汉大学人民医院乳甲外科确诊的 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌患者 126 例,其中 PR $< 20\%$ 且 Ki-67 $< 14\%$ 占 19.05%,Ki-67 $\geq 14\%$ 且 PR $\geq 20\%$ 占 49.20%,PR $< 20\%$ 且 Ki-67 $\geq 14\%$ 占 31.75%。本

研究中 3 亚组肿瘤直径组 1 为 $2.08 \pm 1.12\text{cm}$ 、组 2 为 $2.73 \pm 2.32\text{cm}$ 、组 3 为 $2.70 \pm 1.13\text{cm}$,组 1 与组 3 的肿块直径差异有统计学意义($P = 0.040$),组 1 与组 2、组 2 与组 3 间差异并无统计学意义($P > 0.05$)。3 个亚组的发病年龄均值分别为组 1 为 57.92 ± 8.82 岁、组 2 为 51.58 ± 11.32 岁、组 3 为 52.23 ± 11.59 岁,其中组 1 与组 2 的发病年龄差异有统计学意义($P = 0.016$),组 1 与组 3 的发病年龄差异有统计学意义($P < 0.05$),然而组 2 与组 3 的发病年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 个亚组间的绝经状态差异无统计学意义($P > 0.05$),研究中发现 3 个亚组中的绝经人数与未绝经的人数均各占一半。本研究将病理类型分为浸润性和非浸润性,3 个亚组中大部分为浸润癌;其中组 1 与组 2 间差异有统计学意义($P = 0.009$),组 1 与组 3、组 2 与组 3 间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3 个研究亚组中大部分的病理分级为组织学 II 级,且相互间差异无统计学意义($P > 0.05$)。在腋窝淋巴结转移方面,组 1 与组 2 差异有统计学意义($P < 0.05$),组 1 与组 3 差异无统计学意义($P = 0.062$),组 2 与组 3 间差异无统计学意义($P > 0.05$)。详细的比较见表 1。

2. LuminalA 型乳腺癌与 3 组 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌患者的临床病理学特征对比分析:LuminalA 型乳腺癌与组 1 在发病年龄、绝经状态、肿瘤直径、淋巴结转移情况、病理类型方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),在病理分级差异有统计学意义($P = 0.015$),可能与组 2 病理分级数据偏少存在偏倚有关;与组 2、组 3 在绝经状态、淋巴结转移情况、肿块大小、病理类型及组织分级方面差异有较大统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

讨 论

Ahn 等^[2]的研究中指出,根据 2011 年的 St. Gallen 共识,LuminalA 型乳腺癌(55.8%)为最常见的乳腺癌类型,但是按照 2013 年的 St. Gallen 共识的标准 LuminalA 型乳腺癌所占比例下降为 21.7%,而 LuminalB 型乳腺癌则上升为 44.9%。可见 LuminalB 型乳腺已经成为最常见的乳腺癌类型。本次研究中,共收集到确诊的乳腺癌患者 332 例,根据 2013 年的 St. Gallen 共识 LuminalA 型乳腺癌占 19.28%,LuminalB 型占 46.39%,HER-2 过表达型占 12.05%,Basal-like 型占 22.28%,与 Ahn 等^[2]的研究结果相同。并且在 LuminalB 型乳腺癌中 HER-2 阴性 LuminalB 型乳腺癌有 126 例,占 LuminalB 型乳腺癌的 81.82%。

表 1 3 个亚组间临床病理特征比较

特征	组 1	组 2	组 3	P		
				组 1 与组 2	组 1 与组 3	组 2 与组 3
<i>n</i>	24	62	40			
年龄 (岁)						
≤45	4	19	10	0.02	0.04	0.78
45~60	10	30	18			
≥60	10	13	12			
是否绝经						
绝经	12	30	22	0.89	0.698	0.514
未绝经	12	32	18			
肿块直径						
T ₁	17	31	16	0.194	0.04	0.922
T ₂	7	28	24			
T ₃	0	3	0			
T ₄	0	0	0			
淋巴结状态						
有转移	5	27	17	0.044	0.062	0.972
无转移	19	35	23			
病理类型						
浸润癌	20	61	38	0.009	0.136	0.323
非浸润癌	4	1	2			
病理分级						
I 级	0	0	0	0.555	0.594	0.975
II 级	21	51	33			
III 级	3	11	7			

表 2 LuminalA 型乳腺癌与 3 个亚组临床病理特征比较

特征	LuminalA 型	组 1	组 2	组 3	P		
					P1	P2	P3
<i>n</i>	64	24	62	40			
年龄 (岁)							
≤45	16	4	19	10	0.225	0.466	0.724
45~60	30	10	30	18			
≥60	18	10	13	12			
是否绝经							
绝经	21	12	30	22	0.138	0.075	0.025
未绝经	43	12	32	18			
肿块直径							
T ₁	33	17	31	16	0.934	0.055	0.013
T ₂	20	7	28	24			
T ₃	0	0	3	0			
T ₄	0	0	0	0			
淋巴结状态							
有转移	15	5	27	17	0.795	0.017	0.04
无转移	49	19	35	23			
病理类型							
浸润癌	53	20	61	38	0.954	0.003	0.067
非浸润癌	11	4	1	2			
病理分级							
I 级	8	0	0	0	0.028	0.002	0.003
II 级	55	21	51	33			
III 级	1	3	11	7			

LuminalA 型乳腺癌组与组 1、组 2、组 3 间的 *P* 值分别用 *P*1、*P*2、*P*3 表示

本研究中3个亚组间肿瘤直径差异无统计学意义($P>0.05$),总体上处于 T_2 水平,但是2组和3组的肿瘤较组1要大,其与组1的差别为 $Ki-67 \geq 14\%$,因此 $Ki-67$ 的增殖水平可能与肿瘤直径具有一定的正相关性^[3]。3个亚组的发病年龄区间处于中老年段,其中组1与组2、组1与组3间的发病年龄差异有统计学意义($P<0.05$),且组1的发病年龄相对更晚;有文献报道 $Ki-67$ 的增殖水平与年龄呈负相关性与本研究一致^[4]。3个亚组的患者处于围绝经期,相互间差异无统计学意义($P>0.05$)。Erdogan等^[5]的研究中指出,在HER-2阳性的患者中 $Ki-67$ 高表达和 $Ki-67$ 低表达间的人口统计学和病理特征方面相似,但是具有不同的淋巴结转移情况和HR状态。本研究中,所有患者的HR均为阳性,HER-2阴性,3个亚组在病理分级方面差异无统计学意义($P>0.05$),且多为Ⅱ级,占69.70%,与康小玲等^[6]研究一致,其研究表明LuminalB型乳腺癌以Ⅱ~Ⅲ级为主,其中Ⅱ级占79.6%。3个亚组的病理类型主要为浸润性癌占94.49%,其中组1与组2间差异有统计学意义($P=0.009$),组1与组2、组2与组3间差异无统计学意义($P>0.05$),这个可能与组1的总样本量偏少导致非浸润癌所占比例增加,使数据发生偏倚。3个亚组中组1较少发生淋巴结转移,组1与组2间($P<0.05$)、组1与组3间($P=0.062$)差异有统计学意义,组2与组3间差异无统计学意义($P>0.05$),可见组1的患者较少发生淋巴结转移,这与Maisonneuve等^[7]的研究 $Ki-67$ 指数高的患者更容易发生淋巴结转移一致。王玮等^[8]的研究也指出LuminalB型乳腺癌的淋巴结转移较其他类型的乳腺癌更多见。

通过以上分析可见,组1($PR<20\%$ 且 $Ki-67<14\%$)的临床病理特征与组2及组3相比,其肿瘤相对较小,发病年龄晚,较少发生淋巴结转移;但是3个亚组还是具有LuminalB型乳腺癌的共性即浸润癌多见,组织分级以Ⅱ级为组。3个亚组的区别在于组1中 $Ki-67$ 为低增殖,组2与组3 $Ki-67$ 则为高增殖。由此推测 $Ki-67$ 的增殖指数可能对预测HER-2阴性LuminalB型乳腺癌的生物学特性、对治疗的反应及预后有重要作用。2009年的St. Gallen共识建议根据 $Ki-67$ 增殖指数高低指导ER阳性乳腺癌采取不同的治疗方案, $Ki-67$ 指数的划分点为30%^[9]。2011年的St. Gallen共识将划分 $Ki-67$ 高低的价值点调整为14%。2011年的St. Gallen共识将PR低

表达的乳腺癌归为HER-2阴性LuminalB型乳腺癌一类,而PR表达 $\geq 20\%$ 则归为LuminalA型^[9]。新的定义标准将原来属于LuminalA型一部分乳腺癌归为了LuminalB型,这部分乳腺癌主要是HER-2阴性LuminalB型乳腺癌,而使这部分患者得到了更多辅助治疗。Ahn等^[2]的研究指出LuminalB型中表达P53和Luminal型中COX-2阴性的乳腺癌患者具有较差的临床预后。可见除了 $Ki-67$ 及PR表达状态外还有其他更多的指标可预测乳腺癌预后。

本研究只分析了3个亚组的临床病理资料,没有进行随访,但是根据临床病理特征可推测出 $Ki-67$ 高表达及PR低表达的乳腺癌患者预后相对较差。然而,Maisonneuve等^[7]的研究提出新的定义标准使原先不需要辅助化疗的LuminalA型乳腺癌接受了过多的、不必要的辅助化疗,而多数患者是不能从这些辅助治疗中获益的。该项研究也指出,PR及 $Ki-67$ 低表达的患者与LuminalA型乳腺癌患者具有相似的预后,而这些患者原先是被定义为LuminalA型乳腺癌的。有相关文献指出,当确定一个切分点后,随着不同实验室间对ER、PR、 $Ki-67$ 的评价指标的变化会影响到分子分型的结果,这也可能是一部分患者得不到正确的治疗^[10, 11]。

在HER-2阴性LuminalB型乳腺癌中 $Ki-67$ 的增殖水平可能直接影响到预后, $Ki-67$ 增殖水平与预后呈负相关,而不论PR的表达水平。Maisonneuve等^[7]的研究表明, $PR<20\%$ 且 $Ki-67<14\%$ (组1)与LuminalA型乳腺癌有相似的预后。本研究也发现组1与LuminalA型乳腺癌具有相似的临床病理特征,由此提出可否将这部分乳腺癌独立出来重新归为LuminalA型乳腺癌。本研究样本量有限,可能使结果发生较大偏倚,免疫组化的评价指标可能与国际标准存在偏差,没有长期随访调查,需要今后进一步开展大样本、前瞻性研究。

参考文献

- 1 Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2000, 406 (6797): 747-752
- 2 Ahn HJ, Jung SJ, Kim TH, *et al.* Differences in clinical outcomes between Luminal A and B Type breast cancers according to the St. Gallen Consensus 2013 [J]. *Breast Cancer*, 2015, 18 (2): 149-159
- 3 王宝娜, 王翔. $Ki67$ 在乳腺癌中的表达及临床意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36 (4): 273-275
- 4 Nishimura R, Osako T, Okumura Y, *et al.* $Ki-67$ as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2010, 1

- (5): 747-754
- 5 Erdogan B, Turkmen E, Yalta TD, et al. Importance of Ki-67 in human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer [J]. *BUON*, 2015, 20(3): 730-736
- 6 康小玲, 张宴, 王毅, 等. LuminalA 型与 LuminalB 型乳腺癌临床病理与超声特征的比较研究 [J]. *广州医学院学报*, 2014, 42(2): 11-14
- 7 Maisonneuve A, Disalvatore D, Rotmensch N, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(3): R65
- 8 王玮, 朱丽. Luminal B 型乳腺癌的生物学特点 [J]. *中华乳腺病杂志*, 2014, 8(5): 355-357
- 9 Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined

- estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer [J]. *Clin Oncol*, 2011, 29(43): 4273-4278
- 10 Mengel M, von Wasielewski R, Wiese B, et al. Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial [J]. *Pathology*, 2002, 198: 292-299
- 11 Polley MY, Leung SC, McShane LM, et al. International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International Group and North American Breast Cancer Group: An International Ki67 Reproducibility Study [J]. *Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 1897-1906

(收稿日期: 2016-04-14)

(修回日期: 2016-05-01)

经尿道膀胱颈电切术治疗慢性前列腺炎合并膀胱颈梗阻的临床分析

高国君 孙立江 王沛涛 王新生

摘要 **目的** 探讨经尿道膀胱颈电切术治疗慢性前列腺炎合并膀胱颈梗阻的临床效果。**方法** 回顾性分析于 2014 年 9 月~2015 年 11 月在笔者医院采用经尿道膀胱颈电切术治疗的 37 例慢性前列腺炎合并膀胱颈梗阻患者的治疗经过, 分析最大尿流率、残余尿量、手术疗效。**结果** 治疗后, 平均最大尿流率为 20.8 ± 2.4 ml/s, 平均残余尿量为 9.2 ± 0.9 ml, 与术前相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。共出现并发症 5 例, 包括尿道外口狭窄 1 例, 肉眼可见血尿 3 例, 逆行射精 2 例。**结论** 经尿道膀胱颈电切术治疗慢性前列腺炎合并膀胱颈梗阻的临床疗效确切, 对于提高患者生活质量有重要意义, 值得推广应用。

关键词 经尿道膀胱颈电切术 慢性前列腺炎 膀胱颈梗阻

中图分类号 R69

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.044

Clinical Analysis of Transurethral Resection of Bladder Neck in the Treatment of Chronic Prostatitis Complicated with Bladder Neck Obstruction. Gao Guojun, Sun Lijiang, Wang Peitao, et al. Qingdao University, Shandong 266071, China

Abstract **Objective** To study the clinical effect of transurethral resection of bladder neck in the treatment of chronic prostatitis complicated with bladder neck obstruction. **Methods** Retrospective analysis of the treatment course of 37 cases of patient with chronic prostatitis complicated with bladder neck obstruction treated in our hospital from September 2014 to November 2015. The maximum urinary flow rate, residual urine volume and surgical effect were analyzed. **Results** After treatment, the average maximum urinary flow rate was 20.8 ± 2.4 ml/s, and the average residual urine volume was 9.2 ± 0.9 ml, the difference was statistically significant than before ($P < 0.05$). Complications occurred in 5 cases, including 1 cases of urethral stricture, 3 cases of gross hematuria and 2 cases of retrograde ejaculation. **Conclusion** The clinical effect of transurethral resection of bladder neck in the treatment of chronic prostatitis complicated with bladder neck obstruction is exact, it is of great significance to improve the quality of life of patients, and it is worthy of clinical promotion

Key words Transurethral resection of bladder neck; Chronic prostatitis; Bladder neck obstruction

作者单位: 266071 青岛大学(高国君); 266000 青岛大学医学院附属医院泌尿外科(孙立江、王沛涛、王新生)

通讯作者: 王新生, 电子邮箱: wangxingsheng321@126.com

慢性前列腺炎是临床上比较常见的男科疾病, 病程较长, 容易并发前列腺增生、膀胱颈梗阻等合并症, 从而加重患者病情^[1]。在临床上对于症状较重的前列腺炎合并膀胱颈梗阻患者可以采取手术治疗, 切除