

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.05.0475

· 论 著 ·

## 围绝经期 ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌的临床病理特征及预后分析

谢轶群<sup>1</sup>, 李曦洲<sup>2</sup>, 李莉<sup>2\*</sup>, 李恒宇<sup>2\*</sup>

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院乳腺外科, 上海 200011

2. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院普通外科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨围绝经期雌激素受体(ER)和/或孕激素受体(PR)阳性及人类表皮生长因子受体2(HER2)阴性(ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>)浸润性乳腺癌患者的临床病理特征及预后。**方法** 选择2009年1月至12月上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院收治的335例ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者作为研究对象,根据月经状态将其分为绝经前组(<40岁,23例)、围绝经期组(40~60岁,228例)和绝经后组(>60岁,84例),比较3组患者的临床病理特征及预后情况,并通过单因素和多因素Cox回归分析围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者预后的危险因素。**结果** 不同月经状态ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者肿瘤T分期、N分期、TNM分期、组织学分级、组织学类型、淋巴管浸润情况、PR表达水平差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。Ki-67、ER、P53表达水平在3组患者间差异均有统计学意义( $P$ 均<0.01),围绝经期和绝经前组患者Ki-67阳性细胞百分比≥60%者和≥20%者占比均高于绝经后组,绝经前、围绝经期、绝经后组患者的ER表达水平依次增高,围绝经期和绝经前组患者的P53表达水平均高于绝经后组。绝经前、围绝经期和绝经后组患者生存率分别为87.0%(20/23)、92.1%(210/228)和91.7%(77/84),Kaplan-Meier生存曲线分析显示3组间差异无统计学意义( $P$ >0.05)。多因素Cox回归分析结果显示,淋巴结转移、Ki-67阳性细胞百分比≥60%、PR低表达是围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者预后的独立影响因素( $HR=2.43、3.45、0.27$ , $P$ 均<0.05)。**结论** 围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌有其独特的临床病理特征,但不同月经状态下患者的预后无明显差异。淋巴结转移、Ki-67阳性细胞百分比≥60%、PR低表达是围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者预后的独立影响因素。

**[关键词]** 乳腺肿瘤;围绝经期;临床病理特征;预后;雌激素受体;孕酮受体

**[中图分类号]** R 737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)05-0475-08

### Clinicopathological features and prognosis of perimenopausal patients with ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> invasive breast cancer

XIE Yi-qun<sup>1</sup>, LI Xi-zhou<sup>2</sup>, LI Li<sup>2\*</sup>, LI Heng-yu<sup>2\*</sup>

1. Department of Breast Surgery, Huangpu Branch of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

2. Department of General Surgery, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinicopathological features and prognosis of perimenopausal patients with estrogen receptor (ER) and/or progesterone receptor (PR) positive and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative (ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>) invasive breast cancer. **Methods** A total of 335 patients with ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> invasive breast cancer who were admitted to the Huangpu Branch of Shanghai Ninth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from Jan. to Dec. 2009 were included and divided into premenopausal group (<40 years, 23 cases), perimenopausal group (40-60 years, 228 cases) and postmenopausal group (>60 years, 84 cases) according to the menopausal statuses. The clinicopathological features and prognosis of the patients in the 3 groups were compared, and the prognostic risk factors for the patients were investigated using univariate and multivariate Cox regression analyses. **Results** There were no significant differences in tumor T stage, N stage, TNM stage, histological grade, histological classification, lymphovascular invasion or PR expression level of the ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> invasive breast cancer patients with different menopausal statuses

**[收稿日期]** 2021-02-21 **[接受日期]** 2021-04-16

**[基金项目]** 上海市黄浦区卫生健康委员会课题(2019BJ04),上海市科学技术委员会课题(14411972400). Supported by Project of Shanghai Huangpu District Health Commission (2019BJ04) and Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (14411972400).

**[作者简介]** 谢轶群, 硕士, 副主任医师. E-mail: xieyiqun@aliyun.com

\*通信作者( Corresponding authors ). Tel: 021-31161645, E-mail: lly087@126.com; Tel: 021-31161645, E-mail: drlhy@foxmail.com

(all  $P > 0.05$ ). There were significant differences in the expression of Ki-67, ER, and P53 among the 3 groups (all  $P < 0.01$ ). The proportions of patients with Ki-67 positive cells  $\geq 60\%$  and  $\geq 20\%$  were higher in the perimenopausal and premenopausal groups than in the postmenopausal group. The expression levels of ER in the premenopausal, perimenopausal and postmenopausal groups were increased in turn. The expression levels of P53 in the perimenopausal and premenopausal groups were higher than that in the postmenopausal group. The survival rates of the premenopausal, perimenopausal and postmenopausal patients were 87.0% (20/23), 92.1% (210/228) and 91.7% (77/84), respectively. The Kaplan-Meier survival curve analysis showed that there was no significant difference among the 3 groups ( $P > 0.05$ ). The multivariate Cox regression analysis showed that lymph node metastasis, Ki-67 positive cells  $\geq 60\%$  and low PR expression were independent prognostic factors for perimenopausal patients with ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> invasive breast cancer (hazard ratio=2.43, 3.45, 0.27, all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Perimenopausal ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> invasive breast cancer has its unique clinicopathological features, but there is no significant difference in the prognosis of ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> invasive breast cancer patients with different menopausal statuses. Lymph node metastasis, Ki-67 positive cells  $\geq 60\%$ , and low PR expression are independent prognostic factors for perimenopausal patients with ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> invasive breast cancer.

[ **Key words** ] breast neoplasms; perimenopause; clinicopathological features; prognosis; estrogen receptor; progesterone receptor

[ Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(5): 475-482 ]

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,围绝经期女性是乳腺癌的高发人群<sup>[1-3]</sup>。女性从40岁起开始经历一系列身体机能的改变,包括卵巢功能退化、内分泌失调、内源性雌激素水平下降、体重增加等,逐渐进入围绝经期,至60岁基本完成这一变化,稳定于绝经状态<sup>[4-6]</sup>。雌激素受体(estrogen receptor, ER)和/或孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性及人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性(ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>)乳腺癌为激素依赖型乳腺癌,其与患者自身内分泌环境密切相关<sup>[7]</sup>,约占全部乳腺癌患者的60%<sup>[8-9]</sup>。处于围绝经期的ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>乳腺癌患者是否因其特殊的内分泌状态而具有独特的临床病理特征及预后,目前相关研究较少。本研究选择2009年1月至12月上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院收治的335例ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者为研究对象,分析比较绝经前、围绝经期、绝经后ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的临床病理特征及预后,并探讨影响围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌预后的因素。

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 收集2009年1月至12月上海交通大学医学院附属第九人民医院黄浦分院乳腺外科收治的所有女性乳腺癌患者资料,共692例。排除标准:(1)双侧乳腺癌;(2)病理诊断

为导管原位癌、黏液癌、筛状癌、小管癌<sup>[10]</sup>;

(3)资料不完善;(4)就诊前接受过肿瘤化疗或放疗等相关治疗;(5)未经历手术、未完成局部治疗(局部扩大切除但未放疗)、未进行腋下淋巴结清扫;(6)未完成系统辅助治疗(化疗和内分泌治疗)。根据上述标准排除124例,入选浸润性乳腺癌患者568例。对其中185例HER2免疫组织化学染色测定为++的标本建立组织芯片,进行荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)检测。依据ER、PR、HER2的免疫组织化学染色结果及HER2的FISH检测结果进行分型,最终选取其中ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者335例纳入研究。结合国内外相关文献<sup>[4-5]</sup>及临床实践,本研究按月经状态将患者归类为绝经前期(<40岁)、围绝经期(40~60岁)及绝经后期(>60岁)。

### 1.2 免疫组织化学染色和FISH检测及结果判定

1.2.1 免疫组织化学染色(EnVision法) 根据一抗产品说明书要求进行前处理,将手术切除标本石蜡切片常规脱蜡至水后,以3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>室温下孵育10 min以阻断内源性过氧化物酶的活性,采用微波法进行热诱导抗原修复。滴加一抗,4℃孵育过夜。滴加酶标记的二抗,室温湿盒中孵育60 min。DAB显色3 min,苏木精衬染,常规梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,然后于光镜下观察结果。以PBS代替一抗作为阴性对照,以已知阳性片作为阳性对照。一抗均为单克隆即用型抗体,HER2抗体(克隆号:4B5)购自美国Roche公司,

P53抗体(克隆号: DO-7)购自基因科技(上海)股份有限公司, ER抗体(克隆号: EP1)、PR抗体(克隆号: PgR636)和Ki-67抗体(克隆号: MIB-1)均购自丹麦DAKO公司; EnVision试剂购自上海蓝创生物科技发展有限公司; DAB显色试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司。

1.2.2 FISH检测 石蜡切片常规脱蜡复水,在纯水中100℃水浴20 min,用蛋白酶消化10 min,85℃变性,37℃杂交过夜,DAPI染核,封片,在荧光显微镜下观察结果。HER2探针购自广州安必平有限公司(批号: 2101001)。

1.2.3 ER、PR和HER2阳性结果判定 ER、PR阳性结果判定标准<sup>[11]</sup>:以癌细胞核内出现棕黄色颗粒判为ER/PR阳性细胞,每张切片随机选取5个高倍镜视野,按阳性细胞所占百分比评判,≥1%定义为ER/PR阳性。HER2阳性结果判定标准<sup>[9,12]</sup>:HER2免疫组织化学检测结果分为-、+、++、+++。其中-、+为阴性,++为不明确,+++为阳性。对HER2为++的肿瘤进一步行FISH检测,FISH结果依据HER2拷贝数或HER2拷贝数与17号染色体着丝粒的比值被分为阳性、不确定、阴性,将FISH结果为不确定的患者排除<sup>[9,12]</sup>。

1.2.4 P53阳性及PR、Ki-67高表达的判定 P53阳性结果判定标准<sup>[13]</sup>:以癌细胞核内出现棕黄色颗粒判为P53阳性细胞,每张切片随机选取5个高倍镜视野,按阳性细胞所占百分比评判,≥10%定义为P53阳性。PR高表达判定标准<sup>[14]</sup>:以癌细胞核内出现棕黄色颗粒判为PR阳性细胞,每张切片随机选取5个高倍镜视野,按阳性细胞所占百分比评判,≥20%定义为PR高表达。本研究对Ki-67高表达采用了2种判定标准:(1)Ki-67≥20%标准<sup>[15]</sup>,以癌细胞核内出现棕黄色颗粒判为Ki-67阳性细胞,每张切片随机选取5个高倍镜视野,按阳性细胞所占百分比评判,≥20%定义为Ki-67高表达。(2)Ki-67≥60%标准<sup>[16]</sup>,以癌细胞核内出现棕黄色颗粒判为Ki-67阳性细胞,每张切片随机选取5个高倍镜视野,按阳性细胞所占百分比评判,≥60%定义为Ki-67高表达。

1.3 治疗情况 本组患者均接受了乳腺癌改良根治术或保乳术;术后均接受了辅助化疗,化疗方案为CEF(环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶)方案4~6个周期,或CEF方案4个周期序贯T(多西

他赛)方案4个周期,或TEC(多西他赛+表柔比星+环磷酰胺)方案4~6个周期;需要行放疗的患者均接受了术后辅助放疗;所有患者均接受了内分泌治疗,均未接受曲妥珠单抗治疗。

1.4 术后随访 主要观察指标为乳腺癌特异性死亡(breast cancer-specific mortality, BCSM),指在死亡证明中乳腺癌作为死因并列入死亡原因的死亡<sup>[17-18]</sup>。从患者手术治疗后第1天开始计算,通过门诊复诊和电话询问2种方式进行随访,每3个月随访1次,记录患者生存状态、死亡原因、生存时间,并与上海市疾病预防控制中心慢性非传染性疾病与伤害防治所肿瘤防治科的肿瘤随访数据进行核对。随访截止日期为2016年9月15日。

1.5 统计学处理 应用SPSS 19.0软件和R 3.6.2软件的survival、ncvreg和rms包进行统计学分析。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异的比较采用Kruskal-Wallis检验。采用Kaplan-Meier法估算各组ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的生存率并绘制生存曲线,生存率的比较采用log-rank检验。围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者预后的单因素和多因素分析均采用Cox回归模型,多因素分析使用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)方法筛选变量<sup>[19]</sup>。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的基本资料 本研究纳入的335例女性ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者年龄26~89岁,中位年龄53岁,均有完整的临床病理资料。按美国癌症联合委员会2017年TNM分期标准<sup>[20]</sup>,335例患者中I期133例,II期142例,III期60例;T1期206例,T2期126例,T3期3例;N0期180例,N1~3期155例。组织学类型非特殊型浸润性乳腺癌270例,浸润性小叶癌15例,混合癌14例,微乳头状癌15例,浸润性乳头状癌5例,神经内分泌癌5例,化生性癌1例,导管内癌伴微浸润10例;组织学分级I级22例,II级267例,III级46例;无淋巴血管浸润220例,有淋巴血管浸润115例。

2.2 不同月经状态组ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的临床病理特征 绝经前组23例、围绝经期组

228例、绝经后组84例,3组患者的肿瘤T分期、N分期、TNM分期、组织学分级、组织学类型、淋巴血管浸润情况、PR表达水平差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。Ki-67表达水平、ER表达水平、P53表达水平在3组患者间差异均有统计学意义

( $P$ 均 $<0.01$ ),围绝经期组和绝经前组患者中Ki-67阳性细胞百分比 $\geq 60\%$ 者和 $\geq 20\%$ 者占比均高于绝经后组,绝经前、围绝经期、绝经后组患者ER表达水平依次增高,围绝经期组和绝经前组P53表达水平高于绝经后组。见表1。

表1 不同月经状态组ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的临床病理特征

Tab 1 Clinicopathological features of ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> invasive breast cancer patients with different menopausal statuses

Characteristic	Premenopausal group N=23	Perimenopausal group N=228	Postmenopausal group N=84	$\chi^2$ value	P value
T stage, n (%)				0.26	0.88
T1	13 (56.5)	141 (61.8)	52 (61.9)		
T2-3	10 (43.5)	87 (38.2)	32 (38.1)		
N stage, n (%)				2.21	0.33
N0	12 (52.2)	117 (51.3)	51 (60.7)		
N1-3	11 (47.8)	111 (48.7)	33 (39.3)		
TNM stage, n (%)				2.57	0.63
I	9 (39.1)	86 (37.7)	38 (45.2)		
II	9 (39.1)	103 (45.2)	30 (35.7)		
III	5 (21.7)	39 (17.1)	16 (19.0)		
Histological grade, n (%)				0.82	0.67
I - II	20 (87.0)	199 (87.3)	70 (83.3)		
III	3 (13.0)	29 (12.7)	14 (16.7)		
Histological classification, n (%)				3.65	0.16
NST	18 (78.3)	190 (83.3)	62 (73.8)		
Others	5 (21.7)	38 (16.7)	22 (26.2)		
Lymphovascular invasion, n (%)				1.05	0.59
Negative	15 (65.2)	146 (64.0)	59 (70.2)		
Positive	8 (34.8)	82 (36.0)	25 (29.8)		
Ki-67 expression, n (%)				11.20	$<0.01$
$<60\%$	20 (87.0)	190 (83.3)	82 (97.6)		
$\geq 60\%$	3 (13.0)	38 (16.7)	2 (2.4)		
Ki-67 expression, n (%)				12.80	$<0.01$
$<20\%$	9 (39.1)	96 (42.1)	54 (64.3)		
$\geq 20\%$	14 (60.9)	132 (57.9)	30 (35.7)		
PR expression, n (%)				0.37	0.83
$<20\%$	6 (26.1)	49 (21.5)	17 (20.2)		
$\geq 20\%$	17 (73.9)	179 (78.5)	67 (79.8)		
P53 expression, n (%)				17.28	$<0.01$
Negative	13 (56.5)	141 (61.8)	72 (85.7)		
Positive	10 (43.5)	87 (38.2)	12 (14.3)		
ER expression/%, $\bar{x} \pm s$	69.57 $\pm$ 28.32	78.46 $\pm$ 24.00	84.49 $\pm$ 19.63	13.30	$<0.01$

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; NST: No special type.

2.3 不同月经状态组ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的生存率比较 截至2016年9月15日,335例ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者中,共随访到患者311例、失访24例(包括1例非肿瘤原因死亡);死亡(BCSM)28例。中位随访时间为370周(7年多),生存率为91.6%(307/335)。其中,绝经前组ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者

共23例,死亡(BCSM)3例,失访2例,生存率为87.0%(20/23);围绝经期组ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者共228例,死亡(BCSM)18例,失访19例,生存率为92.1%(210/228);绝经后组ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者共84例,死亡(BCSM)7例,失访2例,非肿瘤原因死亡1例,生存率为91.7%(77/84)。从生存曲线看,围绝

经期组与绝经后组相似, 绝经前组生存率较低, 但log-rank 检验结果显示3组患者生存率差异无统计学意义 ( $P=0.68$ , 图1)。

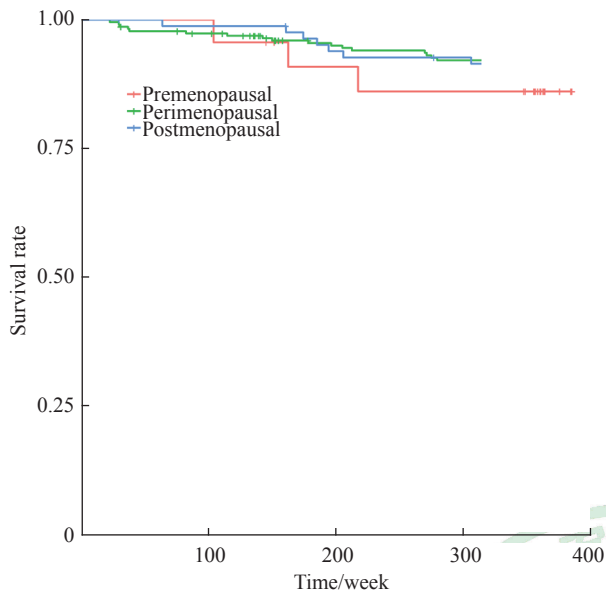


图1 各组ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者Kaplan-Meier生存曲线

Fig 1 Kaplan-Meier survival curves of ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>invasive breast cancer patients in different groups

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2.

2.4 围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者预后影响因素分析 纳入TNM分期、T分期、N分期、组织学类型、组织学分级、淋巴血管浸润及ER、PR、P53、Ki-67的表达情况进行预后影响因素分析。对于ER, 通过绘制样条函数(图2)确定其阳性细胞百分比与预后风险为“U”型的非单调关系, 根据样条函数将其三分类, 记作ER低表达组(阳性细胞百分比<65%)、中表达组(阳性细胞百分比65%~<85%)和高表达组(阳性细胞百分比≥85%)。单因素Cox回归分析结果显示, 淋巴结转移(N1~3期)、高TNM分期、Ki-67阳性细胞百分比≥60%、PR阳性细胞百分比<20%的围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者死亡(BCSM)率更高( $P<0.05$ , 表2)。

将以上所有变量均纳入多因素Cox回归模型, 采LASSO方法筛选变量, 结果显示围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的预后与淋巴结转移、Ki-67表达水平、PR表达水平有关, Ki-67阳性细胞百分比≥60%患者死亡风险(BCSM)是Ki-67

阳性细胞百分比<60%的患者的3.45倍( $HR=3.45$ , 95%CI 1.29~9.25,  $P<0.05$ ); PR阳性细胞百分比<20%的患者死亡(BCSM)风险是PR阳性细胞百分比≥20%的患者的3.75倍( $HR=0.27$ , 95%CI 0.11~0.68,  $P<0.05$ ); N分期每增加1级(N0、N1、N2或N3), 患者的死亡(BCSM)风险增加1.43倍( $HR=2.43$ , 95%CI 1.29~4.58,  $P<0.05$ )。

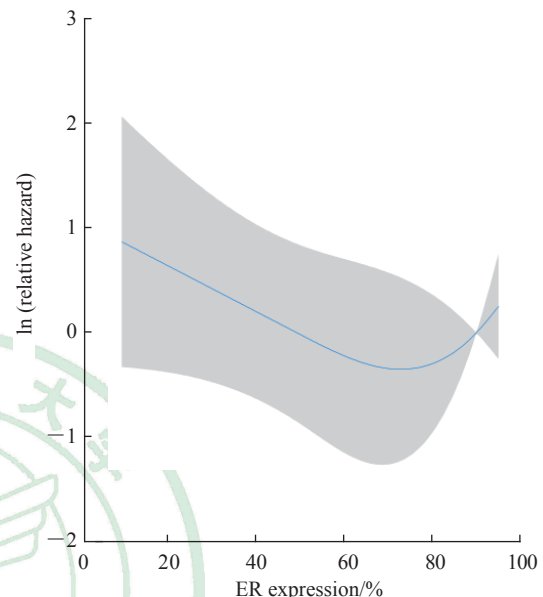


图2 围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者ER表达与预后风险的样条函数

Fig 2 Spline function of ER expression and prognosis risks in perimenopausal patients with ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>invasive breast cancer

Gray shadow in the graph represents 95% confidence interval. ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2.

### 3 讨论

围绝经期女性经历一系列身体机能的改变, 以卵巢功能衰退、雌孕激素分泌紊乱为主要表现<sup>[6]</sup>。ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌为雌孕激素依赖型乳腺癌, 其发生与患者自身性激素水平、围绝经期的长短密切相关<sup>[7,21]</sup>, 约占全部乳腺癌患者的60%<sup>[8-9]</sup>。处于围绝经期的ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者是否因其特殊的内分泌状态而有其独特的临床病理特征及预后, 目前相关研究较少。

本研究比较了绝经前、围绝经期、绝经后ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的临床病理特征及预后, 并通过单因素和多因素Cox回归分析, 探讨了影响围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性

乳腺癌预后的因素。研究结果显示,围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌临床病理特征有其自身独特的特点。不同月经状态的ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者之间肿瘤T分期、N分期、TNM分期、组织学分级、组织学类型、淋巴血管浸润情况、PR表达水平差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。在绝经前组、围绝经期组和绝经后组,肿瘤ER表达水平逐渐升高,表明ER表达水平随患者自身雌激素水平降低而增高,推测可能与患者体内雌激素水平降低能上调ER的表达有关<sup>[22]</sup>。围绝经期组Ki-67表达水平与绝经前组相似,较绝经后组高,但其生存曲线趋势

更接近绝经后患者,这可能与绝经后女性血液中睾酮水平升高抑制了ER<sup>+</sup>乳腺癌细胞的增殖有关<sup>[23]</sup>。围绝经期组P53阳性表达水平与绝经前组相似,较绝经后组高,这与既往研究结果<sup>[24-25]</sup>不一致,但这些研究都未对乳腺癌进行分型分析。虽然围绝经期乳腺癌有其独特的临床病理特征,但本研究发现绝经前、围绝经期、绝经后患者预后差异无统计学意义(*P*>0.05),围绝经期患者生存曲线趋势更接近绝经后患者。这说明月经状态可能与ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌的预后无关,但有待进一步证实。

表2 围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者预后的单因素Cox回归分析

Tab 2 Univariate Cox regression analysis of prognostic factors in perimenopausal patients with ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup> invasive breast cancer

Variable	<i>N</i>	Survival, <i>n</i> (%)	Coefficient	HR (95% CI)	<i>Z</i> value	<i>P</i> value
T stage						
T1	141	131 (92.9)		1		
T2-3	87	79 (90.8)	0.33	1.39 (0.55, 3.54)	0.70	0.48
N stage			0.75	2.12 (1.18, 3.77)	2.53	0.01
N0	117	112 (95.7)				
N1	75	68 (90.7)				
N2-3	36	30 (83.3)				
TNM stage			0.70	2.01 (1.06, 3.81)	2.13	0.03
I	86	82 (95.3)				
II	103	95 (92.2)				
III	39	33 (84.6)				
Histological grade						
I - II	199	186 (93.5)		1		
III	29	24 (82.8)	0.99	2.69 (0.96, 7.53)	1.88	0.06
Histological classification						
NST	190	174 (91.6)		1		
Others	38	36 (94.7)	-0.52	0.59 (0.14, 2.58)	-0.70	0.49
Lymphovascular invasion						
Negative	146	138 (94.5)		1		
Positive	82	72 (87.8)	0.85	2.34 (0.92, 5.91)	1.79	0.07
Ki-67 expression						
<60%	190	179 (94.2)		1		
≥60%	38	31 (81.6)	1.23	3.42 (1.33, 8.83)	2.54	0.01
Ki-67 expression						
<20%	96	90 (93.8)		1		
≥20%	132	120 (90.9)	0.46	1.58 (0.59, 4.21)	0.92	0.36
PR expression						
<20%	49	40 (81.6)		1		
≥20%	179	170 (95.0)	-1.43	0.24 (0.09, 0.60)	-3.04	<0.01
P53 expression						
Negative	141	131 (92.9)		1		
Positive	87	79 (90.8)	0.26	1.30 (0.51, 3.29)	0.55	0.58
ER expression						
<65%	37	32 (86.5)		1		
65%-<85%	61	59 (96.7)	0.51	1.67 (0.58, 4.81)	0.95	0.34
≥85%	130	119 (91.5)	-0.96	0.38 (0.08, 1.72)	-1.25	0.21

ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; NST: No special type; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval.

本研究的Cox回归分析结果显示,患者的预后与淋巴结转移、Ki-67表达水平和PR表达水平有关。其中,PR表达的高低对预后的影响作用在三者中最大( $HR=0.27$ ),Ki-67表达次之( $HR=3.45$ ),而淋巴结转移状态最小( $HR=2.43$ ),这与既往研究结果<sup>[26]</sup>相似。对于Ki-67临界值的确定,本研究采用了20%和60%进行分层分析,结果表明Ki-67阳性细胞百分比 $\geq 60\%$ 是围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的独立危险因素。这与既往研究以14%、20%为临界值的研究结果<sup>[14-15,27]</sup>不同,这可能与围绝经期乳腺癌患者独特的肿瘤特性和该时期乳腺癌患者自身内分泌特点有关,也可能是由定量检测方式的不确定性导致的<sup>[28]</sup>。本研究以60%作为临界值之一,是基于我院ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者数据得出的结论<sup>[16]</sup>,可能不具有普遍适用性。

综上所述,本研究结果显示围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌有其独特的临床病理特征,其Ki-67及P53表达与绝经前乳腺癌患者相似;但不同月经状态下ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者的生存率无明显差异,围绝经期患者生存率更接近绝经后患者;PR阳性细胞百分比 $< 20\%$ 、Ki-67阳性细胞百分比 $\geq 60\%$ 、淋巴结转移的围绝经期ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌患者BCSM发生率更高。由于围绝经期的判定存在不确定性,依据年龄区分月经状态,可能不是很准确,但本研究结果为今后深入解析ER/PR<sup>+</sup>HER2<sup>-</sup>浸润性乳腺癌的发生、发展与患者自身内分泌的关系提供了线索,其机制有待进一步研究。

**志谢** 衷心感谢上海市疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防与伤害防治所肿瘤防治科施亮、吴春晓老师在病例随访信息方面给予的帮助!

#### [参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL R L, TORRE L A, JEMAL A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424.
- [2] PANZETTA V, VERDE G, PUGLIESE M, ARTIOLA V, ARRICHIELLO C, MUTO P, et al. Adhesion and migration response to radiation therapy of mammary epithelial and adenocarcinoma cells interacting with different stiffness substrates[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12: 1170. DOI: 10.3390/cancers12051170.
- [3] LABARGE M A, MORA-BLANCO E L, SAMSON S, MIYANO M. Breast cancer beyond the age of mutation[J]. *Gerontology*, 2016, 62: 434-442.
- [4] WISE L A, KRIEGER N, ZIERLER S, HARLOW B L. Lifetime socioeconomic position in relation to onset of perimenopause[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2002, 56: 851-860.
- [5] 李宝梅. 影响围绝经期抑郁并发宫颈癌患者相关因素及危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35: 3864-3867.
- [6] SCHMIDT P J, RUBINOW D R. Sex hormones and mood in the perimenopause[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1179: 70-85.
- [7] GERMAIN D. Estrogen carcinogenesis in breast cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2011, 40: 473-484.
- [8] CHEN X S, MA C D, WU J Y, YANG W T, LU H F, WU J, et al. Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 can predict the prognosis of breast cancer[J]. *Tumori*, 2010, 96: 103-110.
- [9] LI J, CHEN Z, SU K, ZENG J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 8500-8505.
- [10] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, BALASSANIAN R, BLAIR S L, BURSTEIN H J, CYR A, et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 1.2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15: 433-451.
- [11] HAMMOND M E, HAYES D F, DOWSETT M, ALLRED D C, HAGERTY K L, BADVE S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 2784-2795.
- [12] WOLFF A C, HAMMOND M E, HICKS D G, DOWSETT M, MCSHANE L M, ALLISON K H, et al; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138: 241-256.
- [13] LULLA R R, GOLDMAN S, YAMADA T, BEATTIE C W, BRESSLER L, PACINI M, et al. Phase I trial of p28 (NSC745104), a non-HDM2-mediated peptide inhibitor of p53 ubiquitination in pediatric patients with recurrent or progressive central nervous system tumors: a Pediatric Brain Tumor Consortium Study[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18: 1319-1325.
- [14] GOLDBIRSCHE A, WINER E P, COATES A S, GELBER

- R D, PICCART-GEBHART M, THÜRLIMANN B, et al; Panel members. 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: 2206-2223.
- [15] WANG L J, FENG C C, ZHOU M W, ZHOU Z W, DING G X, GAO P, et al. Tumor wide horizontal invasion predicts local recurrence for scrotal extramammary Paget's disease[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44933. DOI: 10.1038/srep44933.
- [16] 吴莹,洪晏,谢轶群,李曦洲,刘洋. ER/PR<sup>+</sup>和HER2<sup>-</sup>型乳腺癌患者免疫组化指标的列线图预后模型[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25: 934-939.
- [17] JOHNSON H M, IRISH W, MUZAFFAR M, VOHRA N A, WONG J H. Quantifying the relationship between age at diagnosis and breast cancer-specific mortality[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177: 713-722.
- [18] NAROD S A, IQBAL J, GIANNAKEAS V, SOPIK V, SUN P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma *in situ*[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1: 888-896.
- [19] YUAN C, WANG Z, GU D, TIAN J, ZHAO P, WEI J, et al. Prediction early recurrence of hepatocellular carcinoma eligible for curative ablation using a radiomics nomogram[J/OL]. *Cancer Imaging*, 2019, 19: 21. DOI: 10.1186/s40644-019-0207-7.
- [20] GIULIANO A E, CONNOLLY J L, EDGE S B, MITTENDORF E A, RUGO H S, SOLIN L J, et al. Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67: 290-303.
- [21] BILLE C, WINTHER J F, BAUTZ A, MURRAY J C, OLSEN J, CHRISTENSEN K. Cancer risk in persons with oral cleft—a population-based study of 8,093 cases[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 161: 1047-1055.
- [22] HAWKINS M B, THORNTON J W, CREWS D, SKIPPER J K, DOTTE A, THOMAS P. Identification of a third distinct estrogen receptor and reclassification of estrogen receptors in teleosts[J]. *PNAS*, 2000, 97: 10751-10756.
- [23] HICKEY T E, SELTH L A, CHIA K M, LAVEN-LAW G, MILIOLI H H, RODEN D, et al. The androgen receptor is a tumor suppressor in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Nat Med*, 2021, 27: 310-320.
- [24] JI H, AI N, LI Q, ZHANG K, DI W. Clinical pathologies of breast cancer in the elderly and youths and their prognosis[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30: 535-538.
- [25] LI X R, CHEN X Q, WEN L Z, WANG Y L, CHEN B, XUE Y L, et al. Impact of *TP53* mutations in breast cancer: clinicopathological features and prognosis impact of *TP53* mutations in breast CA[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11: 1861-1868.
- [26] YAO N, SONG Z C, WANG X L, YANG S, SONG H. Prognostic impact of progesterone receptor status in Chinese estrogen receptor positive invasive breast cancer patients[J]. *J Breast Cancer*, 2017, 20: 160-169.
- [27] LANG G T, JIANG Y Z, SHI J X, YANG F, LI X G, PEI Y C, et al. Characterization of the genomic landscape and actionable mutations in Chinese breast cancers by clinical sequencing[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 1-13.
- [28] GERAD R S, MORREALE P, DONY R D, BROUWER E, WOOD G A, ANDROUTSOS D, et al. IHC color histograms for unsupervised Ki67 proliferation index calculation[J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 226. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00226.

[本文编辑] 孙岩