

78 例三阴性乳腺癌的临床特征和中医证型分析

牟微娜¹, 李 苗¹, 谢长生²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310027)

摘 要: [目的] 分析并比较三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的临床病理特征、中医证型。[方法] 收集经病理组织学证实并具有完整病例资料的乳腺癌患者 437 例, 分为三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组, 收集两组患者的临床病理特征、舌象及脉象。[结果] 三阴性乳腺癌组和非三阴性乳腺癌组在绝经状态、组织学分级、是否接受改良根治术、是否行术后辅助化疗以及中医证型分类上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。[结论] 与非三阴性乳腺癌相比, 三阴性乳腺癌发病早, 组织学分级更高, 更多患者接受改良根治术, 术后接受化疗者比例更高, 两者中医证型存在不同, 辨证治疗可改善三阴性乳腺癌患者临床症状, 提高生存质量。

关键词: 乳腺肿瘤; 三阴性; 临床特征; 中医证型

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)02-0106-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.02.B006

Clinical Features and TCM Syndromes in 78 Cases with Triple Negative Breast Cancer

MOU Wei-na¹, LI Miao¹, XIE Chang-sheng²

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310027, China)

Abstract: [Purpose] To compare the clinical features and TCM syndromes in triple-negative (TNBC) and non-triple-negative (non-TNBC) breast cancer. [Methods] A total of 437 cases with integrated clinical data were divided into two groups, TNBC group and non-TNBC group. Clinicopathological features, display of tongue and pulse were analyzed. [Results] Menopausal state, histological grade, surgical approach, with or without adjuvant chemotherapy and TCM syndromes were significantly different between TNBC group and non-TNBC group ($P < 0.05$). [Conclusion] Compared with non-TNBC patients, TNBC patients have younger age, worse histological grade, and major patients with modified radical mastectomy and chemotherapy. TCM syndromes are different between the two groups. TCM differential treatment is able to improve clinical syndromes and the quality of life in patients with TNBC.

Subject words: breast neoplasms; triple-negative phenotype; clinical feature; TCM syndromes

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 就全世界范围而言, 每年妇女乳腺癌新发患者约 138 万, 因本病死亡患者约 45.8 万, 其中约 50% 的新发病例和 60% 的死亡病例发生在发展中国家^[1]。我国是乳腺癌发病率增长最快的国家之一, 且发病年龄呈年轻化趋势, 发病中位年龄为 48 岁, 比西方国家足足提早了 10 年^[2]。三阴性乳腺癌是一种特殊的乳腺癌亚

型, 它是指免疫组化检测雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人体表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2) 均表达阴性, 具有侵袭性强、恶性程度高、预后差等特点^[3]。为探讨三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的临床病理特征及中医辨证分型规律, 回顾性分析浙江省中医院从 2010 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 437 例乳腺癌患者的临床资料, 现报道如下。

通讯作者: 谢长生, 主任医师, 博士; 浙江省中医院肿瘤中心, 浙江省杭州市上城区邮电路 54 号 (310027); E-mail: xiecs1q@163.com
收稿日期: 2013-08-18; **修回日期:** 2013-10-27

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集浙江省中医院 2010 年 1 月至 2012 年 12 月住院的经病理组织学证实并具有完整病例资料的乳腺癌患者 437 例,全部为女性,平均年龄为 51.5 岁(25~85 岁)。患者入组要求:有完整的临床资料,包括一般情况、病理诊断、肿瘤分期、淋巴结状态、术后辅助治疗等;有 ER、PR、Her-2 的检测结果。根据美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国病理医师学会(CAP)相关指南,将免疫组化检测显示雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)阴性(<1%为阴性界值)以及 Her-2 阴性(0 或 1+表达,2+经 FISH 证实阴性)的乳腺癌患者定为三阴性乳腺癌患者^[4],共 78 例(17.8%),其余患者定为非三阴性乳腺癌患者,共 359 例(82.2%),收集两组患者的年龄、月经状态、家族史、肿瘤大小、病理类型、淋巴结状态、组织学分级、术式、辅助治疗、舌象及脉象。

1.2 乳腺癌中医证型分类

根据《中华中医药学会标准/肿瘤中医诊疗指南》中乳腺癌的证型分类^[5],并结合浙江省中医院乳腺癌单病种规范的实际应用,本研究将乳腺癌分为肝郁气滞证、阴虚内热证、肝郁脾虚证、气阴两虚证及其他五种证型。

1.3 统计学处理

用 SPSS17.0 软件进行统计,临床病理特征(年龄、月经状态、家族史、肿瘤大小、病理类型、淋巴结状态、组织学分级等)以及中医证型的描述采用百分比或中位数,频数资料组间采用 χ^2 检验及 Fisher 精确概率检验,取 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三阴性乳腺癌患者的临床病理特征

78 例三阴性乳腺癌患者均为女性,年龄 28~77 岁,中位年龄 49 岁,发病年

龄<35 岁者 6 例(7.7%),绝经前患者 45 例(57.7%),有乳腺癌家族史(≥ 1 个 I 级亲属患乳腺癌)3 例(3.8%),肿瘤最大直径 ≤ 2 cm 者 32 例(41.0%),组织学分级 I 级者 6 例(7.6%)、II 级者 13 例(16.7%)、II~III 级者 4 例(5.1%)、III 级者 55 例(70.5%);浸润性导管癌 71 例(91.0%),淋巴结阳性者 18 例(23.1%),其中 75 例(96.2%)患者接受改良根治术,并有 75 例(96.2%)患者接受术后辅助化疗,化疗方案采用以蒽环类为基础的联合化疗。与非三阴性组相比,三阴性组在绝经前、组织学分级 III 级、接受改良根治术、术后辅助化疗四项中比例较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)(Table 1)。

Table 1 Comparison of clinical features between TNBC and non-TNBC patients[N(%)]

Clinical features	TNBC group	non-TNBC group	χ^2	P
Age(years)				
<35	6(7.7)	15(4.2)	1.730	0.188
≥ 35	72(92.3)	344(95.8)		
Menopausal state				
Premenopausal	45(57.7)	145(40.4)	7.806	0.005
Postmenopausal	33(42.3)	214(59.6)		
Family history				
With	3(3.8)	32(8.9)	1.599	0.206
Without	75(96.2)	327(91.1)		
Tumor size(cm)				
≤ 2	32(41.0)	157(43.7)	0.191	0.662
>2 or ≤ 5	46(59.0)	202(56.3)		
Histological grade				
I + II	19(24.4)	210(64.6)	37.376	0.000
III	55(70.5)	115(34.5)		
Pathologic types				
Invasive ductal carcinoma	71(91.0)	303(84.4)	2.279	0.131
Other types	7(9.0)	56(15.6)		
Lymph node status				
Negative	60(71.8)	241(67.1)	2.866	0.090
Positive	18(23.1)	118(32.9)		
Surgical approach				
Modified radical mastectomy	75(96.2)	296(82.5)	8.345	0.004
Other mastectomies	3(3.8)	63(17.5)		
Adjuvant chemotherapy				
With	75(96.2)	301(83.8)	7.092	0.008
Without	3(3.8)	58(16.2)		
Adjuvant radiotherapy				
With	9(11.5)	55(15.3)	0.733	0.392
Without	69(88.5)	304(84.7)		

2.2 三阴性乳腺癌的中医辨证分型

78 例三阴性乳腺癌患者属于肝郁气滞证有 15 例(19.2%),阴虚内热证有 9 例(11.5%),肝郁脾虚证有 19 例(24.4%),气阴两虚证有 32 例(41.0%),其他有 3 例(3.8%),经检验本组中医证型内部构成有差异($\chi^2=30.974, P=0.000$)(Table 2)。359 例非三阴性乳腺癌患者属于肝郁气滞证有 78 例(21.7%),阴虚内热证 34 例(9.5%),肝郁脾虚证 178 例(49.6%),气阴两虚证 55 例(15.3%),其他有 14 例(3.9%),经检验中医证型内部构成有差异($\chi^2=227.978, P=0.000$)(Table 2)。与非三阴性组相比,三阴组患者气阴两虚证比例较高,差异具有统计学意义($\chi^2=30.777, P=0.000$)。

Table 2 Comparison of TCM syndromes between TNBC and non-TNBC patients

TCM syndromes	TNBC group		non-TNBC group	
	N	%	N	%
Liver depression and Qi stagnation	15	19.2	78	21.7
Internal heat due to yin deficiency	9	11.5	34	9.5
Liver depression and spleen deficiency	19	24.4	178	49.6
Deficiency of Qi and Yin	32	41.0	55	15.3
Other TCM syndromes	3	3.8	14	3.9

3 讨 论

近年来,随着乳腺癌分子病理和基因分型的推广,三阴性乳腺癌受到越来越多的关注。与其他类型乳腺癌相比,三阴性乳腺癌具有侵袭程度高、发病年龄早、易局部复发和转移,尤其易发生内脏和脑转移等特点^[3]。而三阴性乳腺癌缺乏更积极的内分泌治疗及抗 Her-2 靶向治疗,目前临床上进行全身化疗是最有效的治疗方法^[6]。有研究报道,三阴性乳腺癌不管临床分期如何,预后均较差,5 年生存率约为 77%,而非西班牙裔黑人妇女的预后最差,其晚期患者的 5 年生存率仅为 14%^[7]。

相关报道显示在美国的卡罗来纳州,白人妇女 TNBC 的发病率为 16%,绝经前的非洲裔乳腺癌患者中,TNBC 亚型高达 39%,而绝经后的非洲裔美国妇女(14%)和任何年龄的非非洲裔美国妇女(16%)较低^[8]。中国女性 TNBC 占乳腺癌比例(16%~26%)与白人女性相似。本研究中三阴性乳腺癌占乳腺癌总数的 17.8%,与非三阴性组相比,三阴性乳腺癌患

者小于 35 岁发病率更高,但差异没有统计学意义,而绝经前发病率明显高于非三阴性组,差异具有统计学意义,这说明三阴性乳腺癌多发生于绝经前的年轻女性,基本符合文献报道^[9]。同时,也说明在我国经济发达地区,乳腺癌的早期筛查工作逐渐完善。乳腺癌的早期发现、诊断、治疗与预后有着密切联系。此外,本研究中,三阴性乳腺癌组织学分级大部分为Ⅲ级,与非三阴性组存在显著差异,说明三阴性乳腺癌临床分期较晚,恶性程度高,易发生局部复发和远处转移,因此应积极治疗。

在我国,由于传统中医药的影响,绝大部分的乳腺癌患者都在不同程度上接受过中医药治疗,又因三阴性乳腺癌患者无法从较成熟的内分泌治疗及抗 Her-2 分子靶向治疗中获益,中医药在乳腺癌患者术后辅助治疗中日益突显一定的优势,并且相对于化疗药物和分子靶向药物,中药价格极为低廉。临床观察表明,通过合理地辨证使用中医药能够改善三阴性乳腺癌患者的生存质量,减轻化疗的不良反应,调节免疫功能,抑制肿瘤生长,延长患者的带瘤生存期^[10]。

中医学中并无三阴性乳腺癌的病名,该病属于“乳岩”、“乳石痈”等范畴,朱震亨《丹溪心法》中认为“若不得于夫,不得于舅姑,忧怒郁闷,朝夕积累,脾气消阻,肝气横逆,可生成隐核,数十年后即疮陷为乳岩”;明代张觉人《外科十三方考》记载“乳岩则因七情气郁而成”。其基本病因大致可概括为正虚邪实,加之长期持续的心理刺激。临床上对乳腺癌的中医辨证分型存在差异,我院单病种规范将乳腺癌分为肝郁气滞证、阴虚内热证、肝郁脾虚证、气阴两虚证及其他五种证型,本研究初步分析显示三阴性乳腺癌中医证型构成不相同,以气阴两虚证最多见(32 例,41.0%),与非三阴性乳腺癌证型存在差异,并具有统计学意义($P=0.000$)。陆明等^[11]通过对 48 例三阴性乳腺癌患者中医药辨证治疗观察其生存治疗、体重及肿瘤标志物等发现,应用中医辨证治疗三阴性乳腺癌,可以改善临床症状,提高生存质量,增加体重,延长生存期。李晓华等^[12]证实麦术油处理三阴性人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,可以明显降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,同时增加促凋亡蛋白 Bax 的表达,可明显抑制肿瘤细胞的增殖。韩向晖等^[13]通过

实验探讨了桔梗的有效成分桔梗皂苷 D 对 MDA-MB-231 细胞的增殖和侵袭具有明确的抑制作用,而且在配伍不同中药有效成分如麦冬总皂苷、莪术醇、蛇床子素等对乳腺癌细胞增殖及侵袭的影响存在一定的差异,但配合应用时其效果显著优于各成分单用。这些都说明中医药对三阴性乳腺癌细胞株确实存在促凋亡作用。在临床上,对三阴性乳腺癌辨证施治,能够提高中医药疗效,针对现代医学治疗有困难的疾病,充分发挥中医药特色和优势是一种有益的选择,而中医药在三阴性乳腺癌术后序贯治疗、抗转移复发等方面的分子机理有待进一步研究。

当然,本研究也存在一些局限性,首先,有一小部分乳腺癌患者缺乏 ER、PR 或 Her-2 的免疫组化结果,并且病例资料不全难以纳入分析。其次,本研究例数较少,需要进行大样本研究支持。综上所述,三阴性乳腺癌有其独特的临床特征,探索新的病理标记及分子靶点,有助于寻找更有效的治疗手段,而术后中医药治疗显示了良好的临床效果。

参考文献:

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Qiao YL. Breast cancer epidemiological research project in China [EB/OL]. <http://meeting.dxy.cn/article/11198>. 2011-3-29.[乔友林. 中国乳腺癌流行病学调研项目[EB/OL]. <http://meeting.dxy.cn/article/11198>. 2011-3-29.]
- [3] Crown J, O'Shaughnessy J, Gullo G. Emerging targeted therapies in triple-negative breast cancer [J]. Ann Oncol, 2012, 23 Suppl 6: vi56-vi65.
- [4] Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, 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 Oncol Pract, 2010, 6(4): 195-197.
- [5] China Association of Chinese Medicine. Guideline for diagnosis and treatment of tumor in TCM [M]. Beijing: Chinese Medicine Press, 2008.[中华中医药学会标准. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.]
- [6] Joensuu H, Gligorov J. Adjuvant treatments for triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2012, 23 Suppl 6: vi40-vi45.
- [7] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California Cancer Registry [J]. Cancer, 2007, 109(9): 1721-1728.
- [8] Chu J. Clinicopathological characteristics and prognosis factors of the triple negative breast cancer[J]. Modern Oncology, 2010, 19(5): 921-923.[储君. 三阴性乳腺癌的临床病理特征及预后因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 19(5): 921-923.]
- [9] Malorni L, Shetty PB, De Angelis C, et al. Clinical and biologic features of triple-negative breast cancers in a large cohort of patients with long-term follow-up[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(3): 795-804.
- [10] Zhang Y. The experience of breast cancer treatment of ZHANG Zongqi [J]. Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, 2008, 9(2): 38-40.[张勇. 张宗岐治疗乳腺癌经验初探[J]. 山西中医学院学报, 2008, 9(2): 38-40.]
- [11] Lu M, Deng WL, Wang QL. Clinical observation on 48 cases of TCM treatment of triple negative breast cancer[J]. New TCM, 2011, 43(10): 75-76.[陆明, 邓皖利, 王巧琳. 中医辨证治疗三阴性乳腺癌 48 例临床观察[J]. 新中医, 2011, 43(10): 75-76.]
- [12] Li XH, Sun YY. EShu oil inhibits TNBC MDA-MB-231 by inducing apoptosis[J]. Medical Journal of West China, 2011, 23(5): 811-813.[李晓华, 孙毅毅. 莪术油通过诱导细胞凋亡抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖 [J]. 西部医学, 2011, 23(5): 811-813.]
- [13] Han XH, Ye YY, Guo BF, et al. Different influence on TNBC MDA-MB-231 of Platycodin D with different traditional Chinese medicine[J]. Journal of Chinese Integrative Medicine, 2012, 10(1): 67-74.[韩向晖, 叶依依, 郭保凤, 等. 桔梗皂苷 D 配伍不同中药有效成分对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖及侵袭的影响[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(1): 67-74.]