

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2015.05.007

乳腺癌分子分型在新辅助化疗中的疗效预测*

史亚飞¹ 韩晓菲² 李 磊¹ 张仁亚¹ 刘启龙¹

(¹ 济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029; ² 济宁市第四人民医院, 济宁 272000)

摘要 目的 回顾性分析 4 种乳腺癌分子分型的临床特点, 比较其在新辅助化疗方案中的疗效。**方法** 回顾性分析本院初治并接受新辅助化疗的乳腺癌患者 172 例的病历资料。根据免疫组织化学结果, 将乳腺癌患者分为 4 种亚型: Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 过表达型和 basal-like 型。对不同亚型患者的临床资料进行分析, 比较 4 种亚型乳腺癌患者在新辅助化疗中的疗效。**结果** 172 例乳腺癌患者中, Luminal A 型 47.1%, Luminal B 型 23.8%, Her-2 过表达型 11.6%, Basal-like 型 16.3%; 4 种亚型的病理完全缓解率分别为 11.1%、12.2%、35.0%、42.9%。Basal-like 型病理完全缓解率明显高于 Luminal A 亚型和 Luminal B 亚型 ($P=0.012$)。**结论** 乳腺癌分子亚型可作为病理完全缓解的独立预测因子, 为乳腺癌个体化治疗提供依据。

关键词 乳腺癌; 分子分型; 新辅助化疗; 临床特征

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-9760(2015)10-327-04

The role of breast cancer molecular subtypes in the prediction of neoadjuvant chemotherapy

SHI Yafei, HAN Xiaofei, LI Lei, ZHANG Renya, LIU Qilong

(The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, 272029, China)

Abstract: Objective The clinical characteristics of 4 breast cancer subtypes were analyzed retrospectively and their therapeutic effects of neoadjuvant chemotherapy were compared. **Methods** 172 cases of patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy were included in this retrospective study. Molecular subtypes were categorized as Luminal A subtype, Luminal B subtype, HER-2 overexpression subtype and basal-like subtype, based on the immunohistochemistry results. The clinical data were analyzed and therapeutic effects of neoadjuvant chemotherapy were compared in the 4 different types of breast cancer. **Results** Among all 172 cases, the proportion of Luminal A subtype was 47.1%, Luminal B subtype 23.8%, HER-2 overexpression subtype 11.6%, and basal-like subtype 16.3% respectively. The pathologic complete remission rates of the four subtypes were: 11.1%, 12.2%, 35.0% and 42.9%. The pathologic complete remission rate of patients with basal-like subtype was significantly higher than those of the patients with Luminal A subtype and Luminal B subtype ($P=0.012$). **Conclusion** Four molecular subtypes of breast cancer could be the independent indicator of the pathologic complete remission and the basis for individualized treatment for breast cancer.

Keywords: Breast cancer; Molecular subtype; Neoadjuvant chemotherapy; Clinical feature

乳腺癌是一类分子水平上高度异质的肿瘤, 常根据临床和病理表现划分不同的分期及类型。2000 年 Perou 等^[1] 提出乳腺癌分子分型的概念, 即根据乳腺癌基因表达的差异, 将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 过表达型、Basal-like 型和 Normal-like 型。此概念逐步为广大学者接受并成为乳腺癌研究领域的热点之一。部分乳

腺癌患者在治疗中出现肿瘤稳定甚至进展, 不仅无法受益于新辅助化疗, 还要承受化疗带来的不良反应。因此, 寻求能够预测新辅助化疗疗效的生物指标, 实现以分子分型为基础的乳腺癌个体化化疗方案成为国内外学者研究的热点。本文旨在探讨中国女性乳腺癌患者中不同分子亚型的临床特点及其对新辅助化疗的敏感性, 以期临床中分子靶向个体化治疗提供依据。

* [基金项目] 济宁市科技局课题 (编号: 2012jnwk02、2013 jnwk77); 山东省教育厅课题 (编号: J13LK13)

1 对象和方法

1.1 对象

选择济宁医学院附属医院 2011 年 1 月至 2013 年 12 月收治的女性乳腺癌患者 172 例,所有患者均符合以下标准:1)临床 II~III 期;2)无其他恶性肿瘤史;3)临床一般情况(包括临床大小、淋巴结状态、肿瘤细胞分级等)和受体状态(包括 ER、PR、Her-2、Ki-67 等)完整,如为三阴性乳腺癌需检测 EGFR、CK5/6;4)至少接受 4 个疗程以上的新辅助化疗;5)Her-2 过表达型术前未接受曲妥珠单抗治疗;6)所有患者术前经空芯针活检病理确诊,一般情况良好,Karnofsky 评分为 80 分以上,均有临床可测量的病灶。化疗前通过肝脏彩超、胸片/胸部 CT 和骨扫描排除远处转移。

1.2 方法

1.2.1 新辅助化疗方案 为吡柔比星联合多西紫杉醇方案(Taxotere plus pirarubicinhydrochloride, THP T);多西紫杉醇 75mg/m²,持续 3h 静脉滴入 1d,吡柔比星 50mg/m²,静脉滴入 1d,化疗前 1 天给予口服地塞米松 7.5mg,每天 2 次,连用 3d,化疗前 30min 给予地塞米松 10mg 静注,21d 为 1 个疗程。完成化疗周期第 16~20 天后进行手术治疗,术前 1~2 天评估疗效。在 2 周期和 4 周期新辅助化疗后评估疗效,所有临床部分缓解(clinical partial remission, CPR)或稳定(clinical stable disease, CSD)的患者均完成 6 周期化疗,如评估疗效为疾病进展(progressive disease, PD)的患者更换二线化疗或手术治疗。病理完全缓解(pathological complete remission, PCR)定义为化疗后原发肿瘤区域及区域淋巴结均无浸润性癌残留,其中残留原位癌也认为病理完全缓解。

1.2.2 免疫组化分析及分子分型 经过空芯针穿刺活检的组织标本均通过免疫组化方法确定雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2(Human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)、细胞增殖抗原 Ki-67 的状态。如为三阴性乳腺癌,加测表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、细胞角蛋白 CK5/6。ER、PR 阳性均作为 $\geq 10\%$ 的肿瘤细胞核内表达性激素受体标记。Her-2 免疫组化及荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)判断标准参照《乳腺癌 Her-2 检测指南》^[2]。0~1+

为阴性,2+不纳入统计资料,3+为阳性。Ki-67 $\geq 14\%$ 为阳性, Ki-67 $< 14\%$ 为阴性。根据肿瘤细胞中 ER、PR、Her-2、Ki-67、EGFR、CK5/6 等表达情况将乳腺癌分为 4 型。见表 1。

表 1 乳腺癌分子亚型

分子亚型	免疫组化结果
Luminal A 型	ER 或 PR(+), Her-2(-), Ki-67(-)
Luminal B 型	ER 或 PR(+), HER-2(-), Ki67(+), ER 或 PR(+), HER-2(+)
Her-2 过表达型	ER 和 PR(-), Her-2(+)
Basal-like 型	ER 和 PR(-), HER-2(-), EGFR 和 CK5/6(+)

1.3 观察指标

4 种乳腺癌分子分型患者所占比例,以及各型患者的发病年龄、肿瘤大小、淋巴结状态、临床分期、新辅助化疗疗效等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析。

2 结果

2.1 4 种乳腺癌分子分型的临床特征比较

免疫组化结果显示,172 例患者中,Luminal A 型占 47.1%(81 例),Luminal B 型占 23.8%(41 例),Her-2 过表达型占 11.6%(20 例),Basal-like 型占 16.3%(28 例)。4 种分子分型的临床特征比较见表 2。

表 2 4 种分子分型乳腺癌患者临床特征比较

项目	Luminal A 型 (n=81)	Luminal B 型 (n=41)	Her-2 过 表达型 (n=20)	Basal-like 型(n=28)	χ^2	P	
年龄(岁)	≤ 35	16	10	8	5.12	0.16	
	> 35	65	31	12			
肿瘤大小	T1	23	10	5	3.656	0.301	
	T2	52	22	14			
	T3	5	8	1			
	T4	1	1	0			
淋巴结状态	N0	46	22	11	0.132	0.988	
	N1	15	9	4			
	N2	14	6	4			
	N3	6	4	1	2		

注:肿瘤大小和淋巴结状态均为有序变量资料,比较时采用多组有序变量资料的秩和检验,统计量为校正的 H,即 Hc, Hc 近似服从 $\nu=3$ 的 χ^2 分布。

2.2 不同乳腺癌分子分型对新辅助化疗疗效比较

对 172 例患者进行新辅助化疗疗效评价,结果显示有 33 例患者获得病理完全缓解,137 例患者化疗后仍有癌残留。新辅助化疗对不同乳腺癌分

子分型有效的概率不全相同, $\chi^2 = 17.878$, $P < 0.001$, 见表 3。进一步两两比较, 将增大 I 类错误的机会, 为此根据比较的次数修正检验水准, 因为 4 组间两两比较共比较 6 次, 此时 $\alpha = 0.05/6 = 0.0083$ 。在此检验水准下 Basal-like 型病理完全缓解率(42.9%)高于 Luminal A 型及 Luminal B 型(11.1%、12.2%), 差别有统计学意义。Her-2 过表达型病理完全缓解率(35%)与 Luminal 型比较无统计学意义。见表 4。

表 3 新辅助化疗对不同乳腺癌分子分型临床效果比较(n, %)

乳腺癌分子分型(n)	病理完全缓解例数(n)	病理完全缓解(pCR)%
luminal A(81)	9	11.1
Luminal B(41)	5	12.2
Her-2(+)(20)	7	35
Basal-like(28)	12	42.9
χ^2	17.878	
P	<0.001	

表 4 不同乳腺癌分子分型新辅助化疗有效概率的两两比较

对比组	χ^2	P	检验水准修正值 α	差别的统计学意义
Luminal A vs. Luminal B	0	1	0.0083	无
Luminal A vs. Her-2(+)	5.191	0.023	0.0083	无
Luminal A vs. Basal-like	13.482	0	0.0083	有
Luminal B vs. Her-2(+)	3.099	0.078	0.0083	无
Luminal B vs. Basal-like	8.424	0.004	0.0083	有
Her-2(+ vs. Basal-like	0.301	0.583	0.0083	无

3 讨论

乳腺癌是一类严重危害女性健康的恶性肿瘤, 具有高度的异质性。传统的病理形态学诊断及分期已经无法适应肿瘤学的需求, 随着影像学术和分子生物学技术的广泛应用, 乳腺癌基因表达谱的研究持续深入, 肿瘤临床个体化治疗得到快速发展。目前, 在分子水平上结合肿瘤的发生发展、病理学机制及生物学行为的研究成为当前研究热点之一。

2011 年《St. Gallen 全球专家共识》推荐依据分子分型进行辅助治疗。然而, 基因水平的检测操作复杂, 工作量大, 费用高昂, 限制了其在临床上的应用。目前许多学者利用免疫组化方法确定乳腺

癌分子分型, 同时进行流行病学及临床特征的研究^[3-5]。

我们在常规检测 ER、PR、Her-2 的基础上开展对 Ki-67、EGFR、CK5/6 的检测。利用上述 6 个指标进行分类, 观察鲁西南地区各分子亚型的临床特点。本组 172 例乳腺癌患者的临床资料, 将其分为 Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 过表达型、Basal-like 型, 各亚型比例分别为 47.1%、23.8%、11.6%、16.3%。本组 Luminal A 型占有较高的比例, 与 Ahn H J^[6]的研究中 Luminal B 型占有较高比例有所不同, 可能由于本组研究例数较少所致。

新辅助化疗在局部晚期乳腺癌治疗中的作用尤为关键, 能够显著减小肿瘤、降低分期。新辅助化疗后病理完全缓解 (PCR) 作为提高无病生存期 (disease-free survival, DFS) 及总生存期 (overall survival, OS) 的独立预测因素, 已为临床普遍接受。本文中 Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 过表达型以及 Basal-like 型病理完全缓解率分别为 11.1%、12.2%、35.0%、42.9%。其中, Basal-like 型有较高的病理完全缓解率, 与 Bhargava 等^[7] 研究结果相同。

本组 Her-2 过表达型乳腺癌的 pCR 与 Luminal 型无统计学差异, 可能由于未联合使用分子靶向治疗所致。因此, 对于 Her-2 过表达型乳腺癌患者, 为了达到最大 PCR, 新辅助治疗宜选择化疗联合曲妥珠单抗(或拉帕替尼、帕妥珠单抗)。Basal-like 型虽然有较高的病理完全缓解率, 但预后相对较差, 可能由于治疗手段单一所致。三阴性乳腺癌患者的 DNA 损伤修复存在一定缺陷, 提示其对铂类及烷化剂等作用于 DNA 的药物可能较为敏感。一般而言, 对于基底细胞样型乳腺癌, 新辅助治疗推荐蒽环类、紫杉类以及铂类药物。另外, 针对该型患者的一系列前瞻性研究正在开展, 其中还包括了西妥昔单抗(EGFR 单克隆抗体)、依维莫司(mTOR 抑制剂)、PARPI 抑制剂和贝伐珠单抗等靶向药物^[8-9]。

Luminal A 型患者对化疗相对不敏感, 主要采用内分泌治疗。2015 年《St. Gallen 全球专家共识》推荐对于淋巴结阳性数 ≥ 4 枚或肿瘤直径 $> 5\text{cm}$ 等高危因素需要考虑化疗, 但化疗方案易选用环磷酰胺/甲氨蝶呤/氟尿嘧啶或多西他赛/环磷酰

胺或表柔比星/环磷酰胺等较为“温和”的化疗方案^[10]。

对于 Luminal B 型中 Her-2 阴性但 Ki-67 高表达($\geq 14\%$)患者,如果临床上无立即化疗指征,可首先考虑内分泌治疗。对于 Luminal B-Her-2 阳性型,化疗联合曲妥珠单抗治疗相对于单纯化疗不但提高有效率和延长无进展生存期(progression free survival, PFS),而且能显著延长 OS。而内分泌治疗联合抗 Her-2 治疗仅可改善 PFS,对 OS 改善无益处。本组 Luminal A 型与 Luminal B 型新辅助化疗疗效无明显差异,考虑未对 Luminal B-Her-2 阳性患者联合分子靶向治疗。因此, Luminal B-Her-2 阳性型患者,首先推荐在化疗基础上联合抗 Her-2 靶向治疗,内分泌治疗联合抗 Her-2 治疗仅适用于不宜或不愿意接受化疗的患者。

乳腺癌的分子分型已经成为判断乳腺癌患者复发风险以及治疗方法选择上的重要依据,针对分子分型设计的临床研究能够实现药物治疗的真正个体化,是今后乳腺肿瘤研究的方向。

参考文献:

- [1] Perou C M. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
- [2] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(2): 158-160.
- [3] García Fernández A, Chabrera C, García Font M. Differential patterns of recurrence and specific survival between luminal A and luminal B breast cancer according to recent changes in the 2013 St Gallen immunohistochemical classification[J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(3): 238-246.
- [4] Atif Ali Hashmi. Molecular subtypes of breast cancer in South Asian population by immunohistochemical profile and Her2neu gene amplification by FISH technique; association with other clinicopathologic parameters[J]. Breast J, 2014, 20(6): 578-585.
- [5] Wang C H, Li J Z, Zhang W. Breast cancer molecular subtypes of Uygur and Han in Xinjiang of China[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(4): 1116-1121.
- [6] Ahn H J, Jung S J, Kim T H. Differences in clinical outcomes between Luminal A and B type breast cancers according to the St. Gallen consensus 2013[J]. J Breast Cancer, 2015, 18(2): 149-159.
- [7] Bhargava R, Beriwal S, Dabbs D J. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy; a single institutional experience with 359 cases[J]. Cancer, 2010, 116(6): 1431-1439.
- [8] Bose S. Triple-negative breast carcinoma: morphologic and molecular subtypes[J]. Adv Anat Pathol, 2015, 22(5): 306-313.
- [9] He J, Yang J, Chen W. Molecular features of triple negative breast cancer; microarray evidence and further integrated analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0129842.
- [10] Coldhirsch A, Winer E P, Coates A S, 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.
- (收稿日期 2015-07-11)
-
- (上接第 326 页)
- [3] 顾晨晨, 徐朝晖, 阮克锋, 等. 2 型糖尿病治疗药物那格列奈的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 32(2): 81-85.
- [4] Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, et al. Drug-drug interactions between HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and antiviral protease inhibitors[J]. Clin Pharmacokinet, 2013, 52(10): 815-831.
- [5] Takanohashi T, Kubo S, Arisaka H, et al. Contribution of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3 to hepatic uptake of nateglinide, and the prediction of drug-drug interactions via these transporters[J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(2): 199-206.
- [6] Sharma P, Butters C J, Smith V, et al. Prediction of the in vivo OATP1B1-mediated drug-drug interaction potential of an investigational drug against a range of statins[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47(1): 244-255.
- [7] Buzková H, Pechandová K, Danzig V, et al. Lipid-lowering effect of fluvastatin in relation to cytochrome P450 2C9 variant alleles frequently distributed in the Czech population[J]. Med Sci Monit, 2012, 18(8): 512-517.
- [8] 李宝群, 万丽娟, 程艳芬, 等. SLO1B1 和 CYP2C9 联合突变对那格列奈降血糖效果的影响[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(13): 2311-2313.
- [9] 周权, 阮邹荣, 袁虹, 等. 反相高效液相色谱法测定人血浆中氟伐他汀浓度及其药动学研究应用[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(12): 1651-1653.
- [10] 杨林, 丁莉坤, 高晓华, 等. LC-MS 法测定人血浆氟伐他汀浓度[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(2): 215-218.
- (收稿日期 2015-09-08)