

腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌分子分型的表达及预后分析*

张晓辉 徐雅莉 孙强 潘博 周易冬 茅枫 关竞红 林燕

摘要 目的:探讨腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌不同分子分型的分布,临床病理特征以及和预后的关系。**方法:**回顾性分析183例该类乳腺癌患者的临床病理资料,对管腔上皮(Luminal)型、基底样(Basal-like)型和HER-2过表达(over-expression)型乳腺癌患者在年龄、肿瘤大小、临床分期和无瘤生存率(disease-free survival, DFS)、总生存率(overall survival, OS)方面进行统计分析。**结果:**不同分子亚型乳腺癌在年龄、肿瘤大小、临床分期方面无显著性差异。Luminal、Basal-like、HER-2过表达型的复发率分别为3.9%(4/102)、20.4%(10/49)、6.3%(2/32)($P=0.002$);死亡率分别为2.0%(2/102)、6.1%(3/49)、3.1%(1/32)($P>0.05$)。Kaplan-Meier分析显示Basal-like型的DFS最低($P=0.002$),Basal-like型的OS较低($P=0.39$)。Cox多因素比例风险模型分析显示分子亚型对DFS存在显著影响($P=0.001$)。**结论:**在腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌患者中,不同分子亚型在年龄、肿瘤大小及临床分期方面无显著性差异,Basal-like型预后最差,分子分型是其独立预后指标。

关键词 乳腺癌 分子分型 生存 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140283

Molecular subtype and its association with prognosis in axillary lymph node-negative invasive breast cancer patients

Xiaohui ZHANG, Yahli XU, Qiang SUN, Bo PAN, Yidong ZHOU, Feng MAO, Jinghong GUAN, Yan LIN

Correspondence to: Qiang SUN; E-mail: sunq@medmail.com.cn

Department of Breast Surgery, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Hospital, Beijing 100032, China

This work was supported by the Ministry of National Science and Technology Support Program Project (No.2014BA108B03)

Abstract Objective: To analyze the distribution, clinico-pathologic features, and survival status of different subtypes in axillary lymph node-negative invasive breast cancer patients. **Methods:** In this study, data of 183 patients were included and retrospectively analyzed in terms of age distribution, clinico-pathologic features, disease-free survival (DFS), and overall survival based on different subtypes (luminal, basal-like, and HER-2 over-expression). **Results:** No significant differences in age, tumor size, and TNM stage was observed among different subtypes. The relapse rates of luminal, basal-like, and HER-2 over-expression subtypes were 3.9% (4/102), 20.4% (10/49), and 6.3% (2/32), respectively ($P=0.002$). The death rates of luminal, basal-like, and HER-2 over-expression subtypes were 2.0% (2/102), 6.1% (3/49), and 3.1% (1/32), respectively ($P>0.05$). Kaplan-Meier analysis showed that the DFS of basal-like subtype was much lower compared with that of the luminal and HER-2 over-expression subtypes ($P=0.002$). Cox analysis showed that the subtype was an independent prognostic indicator ($P=0.001$). **Conclusion:** In node-negative invasive breast cancer, no significant differences in age distribution, tumor size, and TNM stage was observed among different subtypes. The basal-like subtype has the worst prognosis. Therefore, subtype is an important independent prognostic indicator.

Keywords: breast cancer, subtype, survival, prognosis

国内关于乳腺癌分子分型与预后关系的研究尚少,对于预后较好的淋巴结阴性乳腺癌的研究则更少且治疗趋同。对此类早期患者进行更有针对性的预后分类和治疗,充分发掘临床病理特征与分子分型的指导意义是医学工作者的重要课题。本研究选取2003年12月至2005年12月本院收治的183例腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌患者,进行分子分型表达、临床病理特征与预后的分析。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本研究选取2003年12月至2005年12月本院183例腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌女性患者,年龄25~72岁,中位年龄为50岁。病理类型中浸润性导管癌158例,浸润性导管癌合并导管内癌14例,浸润性导管癌合并浸润性小叶癌5例,浸润性小叶癌6例。肿瘤直径 ≤ 1 cm者25例(13.7%), ≤ 2 cm者113例(61.7%)。根据国际抗癌联盟乳腺癌临床分期标准(2002年),I期113例(61.7%)、II期70例(38.3%)。术后综合治疗参考《St

作者单位:中国医学科学院北京协和医院乳腺外科(北京市100032)

*本文课题受科技部国家科技支撑计划课题项目(编号:2014BA108B03)资助

通信作者:孙强 sunq@medmail.com.cn

Gallen 乳腺癌治疗共识》以及美国国家综合癌症网 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南进行, 因手术时间较早, HER-2 过表达者未曾行赫塞汀治疗。

1.2 方法

1.2.1 分子分型 采用免疫组织化学 SP 法检测肿瘤组织中雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 的表达。癌细胞胞核着色 >10% 为 ER/PR 阳性表达; 浸润性癌细胞胞膜高强度着色 >10% 为 HER-2 阳性表达。根据 2011 年 St Gallen 会议简易分子分型指南^[1] 将乳腺癌分为 3 型: ER 和 (或) PR 阳性定义为管腔上皮 (Luminal) 型, ER、PR 及 HER-2 均阴性定义为基底样 (Basal-like) 型, ER、PR 均阴性但 HER-2 阳性定义为 HER-2 过表达型。

1.2.2 随访 术后前 2 年患者门诊复查 2 次/年, 以后 1 次/年, 由门诊医生视情况决定是否行影像学检查。所有病例均通过门诊复查及电话随访获得信息, 随访时间为 48 ~ 70 个月, 中位随访时间为 59 个月。

1.3 统计学分析

使用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 方法计算不同分子分型的乳腺癌患者

生存率、绘制生存曲线。应用 Cox 风险比例模型进行预后的多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各分子亚型的表达情况

183 例乳腺癌患者中 Luminal、Basal-like、HER-2 过表达型分别为 55.7% (102/183)、26.8% (49/183)、17.5% (32/183)。

2.2 各分子亚型的临床病理特征

Luminal、Basal-like、HER-2 过表达型中位发病年龄分别为 48、50 及 52 岁, 差异无统计学意义。但 50 岁以上者, 在 HER-2 过表达型为 62.5% (20/32), 较 Luminal 型 38.2% (39/102) 和 Basal-like 型 46.9% (23/49) 增高但差异无统计学意义。三者肿瘤大小及病理分期差异无统计学意义 (表 1)。

2.3 各分子亚型的预后分析

2.3.1 各分子亚型的复发、死亡情况 183 例患者随访时间为 48 ~ 70 个月, 中位随访时间为 59 个月。全组复发共 16 例, Luminal、Basal-like、HER-2 过表达型的复发率分别为 3.9% (4/102)、20.4% (10/49)、6.3% (2/32), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.503, P = 0.002$)。全组 6 例死亡, Luminal、Basal-like、HER-2 过表达型死亡率分别为 2.0% (2/102)、6.1% (3/49)、3.1% (1/32), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.702, P > 0.05$)。

表 1 183 例乳腺癌患者不同分子分型临床病理特征

Table 1 Clinico-pathological characteristics of 183 breast cancer cases based on various subtypes

Clinicopathological Characteristic	Number of cases	Luminal	Basal-like	HER-2 overexpression	P
Age(years)					
≤50	101	63	26	12	>0.05
>50	82	39	23	20	
Tumor size(cm)					
≤2	113	61	33	19	>0.05
>2	70	41	16	13	
Stage					
I	113	61	33	19	>0.05
II	70	41	16	13	
Operation					
Mastectomy	166	93	44	29	>0.05
BCT	17	9	5	3	
Chemotherapy					
Yes	164	83	49	32	<0.05
No	19	19	0	0	
Radiotherapy					
Yes	26	13	8	5	>0.05
No	157	89	41	27	
Endocrine Therapy					
Yes	102	102	0	0	<0.05
No	81	0	49	32	

2.3.2 各分子亚型的无瘤生存率和总生存率 采用Kaplan-Meier法分析乳腺癌各分子亚型的无瘤生存和总生存曲线。结果显示,Basal-like型的无瘤生存率最低,差异有统计学意义($P=0.002$,图1);Basal-like型的总生存率较低,差异无统计学意义($P=0.39$,图2)。

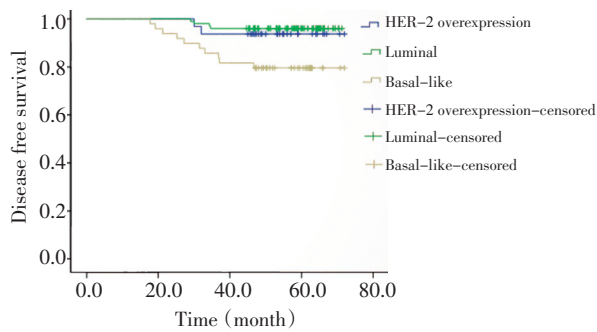


图1 腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌患者不同分子亚型的无瘤生存率
Figure 1 Disease-free survival curves in node-negative invasive breast cancer cases of different subtypes

2.4 乳腺癌预后的Cox多因素分析

将年龄、肿瘤大小、分子分型等行Cox多因素比例风险模型分析。结果显示分子亚型对无瘤生存率存在显著影响,风险比(hazard ratio, HR)为5.439($P=0.001$);年龄、肿瘤大小、分子亚型对总生存率均无显著影响(表2)。

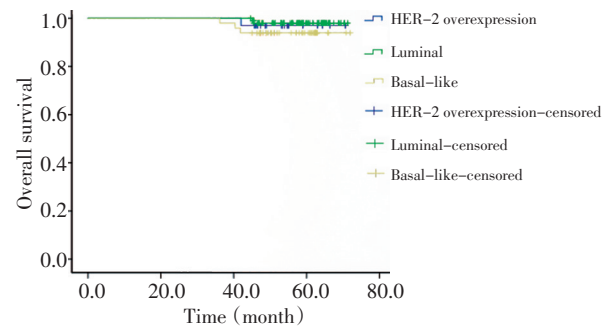


图2 腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌患者不同分子亚型的总生存率
Figure 2 Overall survival curves in node-negative invasive breast cancer cases of different subtypes

表2 腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌患者生存期Cox多因素风险比例模型分析

Table 2 Multivariate Cox's proportional hazard model analysis of postoperative survival time in node-negative invasive breast cancer cases

Variable	DFS			OS			
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	
Age(years)	≤50 vs. >50	0.345	0.111-1.075	0.066	0.222	0.026-1.911	0.171
Tumor size(cm)	≤2 vs. >2	1.153	0.432-3.081	0.776	1.151	0.230-5.751	0.864
Subtype	Non-Basal vs. Basal	5.493	1.984-15.204	0.001	3.212	0.641-16.101	0.156

3 讨论

乳腺癌TNM分期是指导治疗和判断预后的主要指标。腋窝淋巴结阴性的乳腺癌TNM分期差异不明显且整体预后较好,往往易被忽视且治疗手段趋同^[2-3]。随着分子生物学的发展,不同标记物组合后产生乳腺癌分子分型^[4-5],并出现了基于分子分型治疗乳腺癌的理论^[1]。本文对183例腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌患者进行分子分型的回顾性分析,以期发现更多的信息来指导临床。因本研究对象为2003年至2005年手术患者,当时ER/PR阳性的标准为癌细胞胞核着色>10%。美国临床肿瘤学会(ASCO)于2010年将ER/PR阳性的标准由10%调整为1%^[6]。

根据乳腺癌“固有基因”表达谱的不同,将其分为Luminal A、Luminal B、HER-2过表达、Basal-like及Normal型^[7-8]。2011年St Gallen会议根据ER、PR、HER-2、Ki-67表达不同将乳腺癌分为Luminal A、Luminal B、HER-2过表达、Basal-like型^[1]。袁中玉等^[9]在1280例患者中发现Luminal、Basal-like和HER-2

过表达型分别占55.9%、20.9%和23.2%,本研究三者分别占55.7%、26.8%、17.5%,提示在腋窝淋巴结阴性的浸润性乳腺癌中Basal-like型比例增加,HER-2过表达型比例减少。本研究肿瘤直径>2cm的Luminal、Basal-like和HER-2过表达型分别为40.2%、32.7%、40.6%,考虑可能因Luminal型生物学行为较好,可长期生长直至瘤体较大仍不发生转移,而HER-2过表达型比例达40.6%则可能是该类型肿瘤生长迅速,在未发生淋巴结转移的病程初期时瘤体就已达到较大的体积。

St Gallen会议在2005年建议根据乳腺癌危险度分级来指导治疗,2011年则建议基于分子亚型进行治疗,乳腺癌的治疗显现出从临床病理特征向分子分型转变的趋势^[1,10-11]。本研究显示腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌中,不同分子亚型在年龄、肿瘤大小和临床分期方面均无显著性差异,无法对治疗和预后进行差异化的指导。Lin等^[12]针对15204例患者研究显示,乳腺癌HER-2过表达型的腋窝淋巴结阳性率显著高于Basal-like及Luminal型($P<0.001$),而Bas-

al-like型较其他类型更难被钼靶检查发现($P<0.001$)。结合该研究的结果,本研究大胆将TNM分期与分子分型相联系,提出“自身病程发展阶段”的假设。HER-2过表达型具有腋窝淋巴结转移早、阳性率高的特点,在其“自身病程前段”患者才会具有腋窝淋巴结阴性的病理特征;Basal-like型具有不易在钼靶检查中发现、淋巴结转移相对较少的特点,其“自身病程后段”患者也可以具有腋窝淋巴结阴性的病理特征。即TNM分期表象相同的肿瘤,由于分子分型不同,在各自所属的“自身病程发展阶段”是不同的,也可能导致预后不同。本研究生存分析显示Basal-like型预后最差,也验证了“自身病程发展阶段”的假设。因HER-2过表达型“自身病程前段”患者与Basal-like型“自身病程后段”患者均具有腋窝淋巴结阴性的病理特征,且“自身病程后段”患者预后更差,从而导致本研究Basal-like型预后显著差于HER-2过表达型。但是在腋窝淋巴结阳性患者中,HER-2过表达型与Basal-like型预后则无此差异^[13-15]。

本研究显示,腋窝淋巴结阴性浸润性乳腺癌的不同分子亚型在临床病理特征分布上无显著性差异,分子分型是独立的预后指标。在临床分期和分子分型以外,可能存在“自身病程发展阶段”导致的预后差异,这有待进一步研究证实。

参考文献

- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. *Ann Onco*, 2011, 22(8):1736–1747.
- Gamucci T, Vaccaro A, Ciancola F, et al. Recurrence risk in small, node-negative, early breast cancer: a multicenter retrospective analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(5):853–860.
- Blancas I, Gómez FJ, Bermejo B, et al. Outcome differences between patients with node-negative breast cancer classified according to the st. Gallen risk categories[J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(4):231–236.
- Kittaneh M, Montero AJ, Glück S. Molecular profiling for breast cancer: a comprehensive review[J]. *Biomark Cancer*, 2013, 5:61–70.
- van de Vijver MJ. Molecular tests as prognostic factors in breast cancer[J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(3):283–291.
- Iwamoto T, Booser D, Valero V, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(7):729–734.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors[J]. *Nature*, 2000, 406(6797):747–752.
- Cadoo KA, Traina TA, King TA. Advances in molecular and clinical subtyping of breast cancer and their implications for therapy[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2013, 22(4):823–840.
- Yuan ZY, Wang SS, Zhu MQ, et al. Clinical characteristics and prognosis of different subtypes of breast cancer[J]. *Chin J Oncol*, 2008, 30(6):456–461.[袁中玉,王树森,朱美琴,等.不同分子亚型乳腺癌的临床特征和预后[J].*中华肿瘤杂志*,2008,30(6):456–461.]
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(7):1133–1144.
- Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(Suppl 2):S60–64.
- Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network[J]. *Cancer*, 2012, 118(22):5463–5472.
- Najafi B, Anvari S, Roshan ZA. Disease free survival among molecular subtypes of early stage breast cancer between 2001 and 2010 in Iran[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(10):5811–5816.
- Pracella D, Bonin S, Barbazza R, et al. Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up[J]? *Dis Markers*, 2013, 35(6):595–605.
- Liu AN, Sun P, Liu JN, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in patients with operable HER-2 overexpressing breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4):1197–1201.

(2014-02-19收稿)

(2014-05-27修回)

(本文编辑:张佶)



作者简介

张晓辉 医学博士,主治医师。研究方向为乳腺癌的手术治疗、综合治疗以及基础研究工作。

E-mail: zhangxiaohui@pumch.cn