

乳腺癌分子分型在新辅助化疗疗效和预后中的预测作用

雷 蕾,王晓稼,杨红健,谢尚闹,孟旭莉,陈占红,许沈华
(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:[目的] 探讨乳腺癌分子分型在新辅助化疗疗效及预后预测中的作用。[方法] 对接受新辅助化疗方案治疗的 157 例乳腺癌患者进行回顾性分析。依据免疫组化雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(Her2)表达水平将乳腺癌分为 Luminal A、Luminal B、Her2 阳性和三阴性 4 个分子分型,分析 4 个分子分型与临床病理因素、新辅助化疗疗效及 3 年生存率的相关性。[结果] 157 例患者中,分子分型与肿瘤大小、淋巴结转移相关, T_{3-4} 期的三阴性型的比例高于 T_{1-2} 期($P=0.003$); N_0 、 N_1 、 N_2 、 N_3 期的三阴性型的比例分别为 44.4%、23.8%、25.6%和 22.2%($P=0.014$)。不同分子分型间新辅助化疗有效率无明显差异($P=0.632$),而 T 分期($P=0.014$)、N 分期($P=0.031$)与有效率明显相关。不同分子分型间新辅助化疗 3 年生存率有明显差异,Luminal A 型最高,三阴性型最低($P=0.049$)。乳腺癌预后影响因素 Cox 回归模型分析提示分子分型($P=0.003$)、年龄($P=0.007$)、T 分期($P=0.013$)、N 分期($P=0.000$)是乳腺癌患者的独立预后因素。[结论] 乳腺癌分子分型与肿瘤大小、淋巴结转移状态相关,能作为新辅助化疗远期疗效的独立预测因子。

关键词:乳腺癌;分子分型;新辅助化疗;预测因子

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2012)11-0868-06

The Predicting Value of Molecular Subtype in Response and Prognosis for Breast Cancer Patients with Neoadjuvant Chemotherapy

LEI Lei, WANG Xiao-Jia, YANG Hong-jian, et al.

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the predicting value of molecular subtype in the response and outcome of breast cancer patients received neoadjuvant chemotherapy. [Methods] One hundred and fifty-seven patients undergoing neoadjuvant chemotherapy were enrolled retrospectively. Based on the expression of estrogen receptor(ER), progesterone receptor(PR), human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) expression level, the cases were divided into 4 subtypes, Luminal A, Luminal B, Her2+ and triple-negative phenotype. The correlation between molecular subtypes and clinic pathologic factors, efficacy of neoadjuvant chemotherapy and 3-year survival were analyzed. [Results] Of the 157 patients, molecular subtypes correlated with tumor size and lymph node metastasis. The cases with T_{3-4} had a higher proportion than those with T_{1-2} in triple-negative phenotype($P=0.003$). The proportion of triple-negative phenotype in cases with N_0 , N_1 , N_2 and N_3 was 44.4%, 23.8%, 25.6% and 22.2% respectively with significant difference($P=0.014$). No significant difference between the molecular subtypes and the efficacy of neoadjuvant chemotherapy ($P=0.632$). However, T stage ($P=0.014$) and N stage ($P=0.031$) related to the efficacy. Obvious difference were found among 4 molecular subtypes in 3-years survival, Luminal A was the highest, triple-negative phenotype was the lowest ($P=0.049$). Cox regression showed that molecular subtype ($P=0.003$), age ($P=0.007$), T stage ($P=0.013$), N stage ($P=0.000$) were the independent prognostic factors in patients with breast cancer. [Conclusion] The breast cancer molecular subtypes relate to the tumor size and lymph node metastasis, those could be used as the independent predictor for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy.

Key words: breast cancer; molecular subtype; neoadjuvant chemotherapy; predictor

乳腺癌是一种异质性的恶性肿瘤,具有相同临

床病理特征的患者,表现为不同的生物学行为,对治疗的反应性及预后均不同。随着基因芯片技术及基因表达谱研究的不断发展,乳腺癌分子分型在个体化治疗疗效的预测作用越来越显著。不同分子分型

收稿日期:2012-08-11;修回日期:2012-09-25

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2010KYA041);浙江省公益技术及应用研究计划项目(2010C33017)

通讯作者:许沈华, E-mail:shenhuaxu@hotmail.com

的乳腺癌,其流行病学危险因素^[1]、疾病自然进展过程及对全身或局部治疗后反应性都不尽相同^[2,3]。以分子分型为依据进行个体化治疗是未来治疗肿瘤疾病的发展方向。本研究通过免疫组化方法将乳腺癌患者进行分子分型,探讨乳腺癌不同分子分型与临床病理因素的相关性,以及在新辅助化疗疗效和预后预测中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集浙江省肿瘤医院 2006 年 8 月至 2009 年 6 月住院经病理确诊为浸润性导管癌的女性乳腺癌患者 157 例。年龄 29~68 岁,平均年龄 49.60 ± 8.37 岁,中位年龄 50 岁。67 例绝经,46 例有肿瘤家族史。Ⅱ期患者 48 例,Ⅲ期患者 109 例。新辅助化疗前肿瘤最大径平均值 4.34 ± 1.81 cm。T₁₋₂ 116 例,T₃₋₄ 41 例。N₀ 27 例,N₁ 42 例,N₂ 43 例,N₃ 45 例。所有患者的临床一般资料包括肿瘤的临床大小、淋巴结状态、受体状态(包括 ER、PR、Her2)均完整。Her2 阳性乳腺癌患者术前未接受曲妥珠单抗治疗。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 80 分以上,均有临床可测量的病灶。化疗前通过肝脏彩超、胸部 X 线片和骨扫描排除远处转移。

1.2 治疗方案

术前新辅助化疗方案:TE 方案 80 例(多西紫杉醇 75 mg/m²,d₁,表阿霉素 75mg/m²,d₁),TEC 方案 53 例(多西紫杉醇 75 mg/m²,d₁,表阿霉素 60mg/m²,d₁,环磷酰胺 500mg/m²,d₁),CEF 方案 17 例(环磷酰胺 500mg/m²,d₁,表阿霉素 85mg/m²,d₁,氟尿嘧啶 500mg/m²,d₁),其他方案 7 例[TC 方案 3 例(多西紫杉醇 75 mg/m²,d₁,环磷酰胺 500mg/m²,d₁),EC 方案 2 例(表阿霉素 90mg/m²,d₁,环磷酰胺 600mg/m²,d₁),NE 方案 1 例(长春瑞滨 25mg/m²,d_{1,8},表阿霉素 90mg/m²,d₁),CA 方案 1 例(阿霉素 50mg/m²,d₁,环磷酰胺 600mg/m²,d₁)。多西紫杉醇化疗前均用地塞米松片预处理。所有化疗方案每 21d 为 1 个疗程。

157 例患者均完成新辅助化疗 2~4 个周期,平均 2.49 ± 0.95 个周期,中位值为 2 个周期。新辅助化疗后均接受了手术治疗,术后均完成剩余疗程化疗。95 例患者完成了术后辅助放疗。激素受体阳性者按

绝经状态的不同选择口服他莫昔芬或芳香化酶抑制剂。其余治疗方案均按照 NCCN 指南进行。

1.3 乳腺癌分子分型

所有活检组织标本均通过免疫组化方法确定 ER、PR 及 Her2 状态,根据不同表达情况分为 4 个常见类型:Luminal A 型(ER+和/或 PR+,Her2-),Luminal B 型(ER+和/或 PR+,Her2+),Her2 阳性型(ER-/PR-/Her2+)和三阴性型(ER-/PR-/Her2-)。

1.4 疗效评价标准

所有乳腺癌患者分别于新辅助化疗前和术前进行两次超声检查,采用相同的超声成像条件测量原发病灶的最大径,进行前后对比,参照 RECIST 标准进行新辅助化疗疗效为评价^[4]。按照治疗效果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病灶稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR+PR 为有效。

1.5 随访

随访到 2011 年 6 月,所有患者的随访均通过门诊随访或电话随访进行。总生存时间指从确诊第 1d 至死亡或末次随访时间。

1.6 统计学处理

数据均采用 SPSS16.0 统计软件进行分析,不同临床病理特征间分子分型的比例分布、有效率的比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌分子分型与临床病理特征相关性

乳腺癌分子分型与年龄、家族史、绝经状况、神经受累、脉管瘤栓等临床病理特征无明显相关性($P > 0.05$)。但分子分型与肿瘤大小、淋巴结转移相关,T₃₋₄ 期的三阴性乳腺癌的比例高于 T₁₋₂ 期($\chi^2 = 8.747, P = 0.003$);N₀、N₁、N₂、N₃ 期的三阴性乳腺癌的比例分别为 44.4%、23.8%、25.6%和 22.2%,其比例有统计学差异($\chi^2 = 13.847, P = 0.014$)。见表 1。

2.2 近期疗效分析

全组 157 例乳腺癌患者实行新辅助化疗,CR 10 例(6.4%),PR 96 例(61.1%),SD 42 例(26.8%),PD 9 例(5.7%)。全组有效率(CR+PR)为 67.5%(106/157)。

不同临床病理特征乳腺癌患者新辅助化疗的有

表 1 乳腺癌患者的分子分型与临床病理特征间关系

临床病理特征	例数	Luminal A		Luminal B		Her2 阳性		三阴性		χ^2	P 值
		例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比	例数	百分比		
年龄(岁)										0.314	0.957
≤50	79	34	43.0	16	23.0	7	8.9	22	27.8		
>50	78	33	42.3	15	19.2	9	11.5	21	26.9		
家族史										1.150	0.765
无	111	45	40.5	24	21.6	11	9.9	31	27.9		
有	46	22	47.8	7	15.2	5	10.9	12	26.1		
绝经状况										0.893	0.827
绝经	67	31	46.3	13	19.4	7	10.4	16	23.9		
未绝经	90	36	40.0	18	20.0	9	10.0	27	30.0		
T 分期										8.747	0.033
T ₁₋₂	116	51	44.0	28	24.1	11	9.5	26	22.4		
T ₃₋₄	41	16	39.0	3	7.3	5	12.2	17	41.5		
N 分期										13.487	0.014
N ₀	27	5	18.5	5	18.5	5	18.5	12	44.4		
N ₁	42	22	52.4	6	14.3	4	9.5	10	23.8		
N ₂	43	17	39.5	10	23.3	5	11.6	11	25.6		
N ₃	45	23	51.1	10	22.2	2	4.4	10	22.2		
神经受累										6.212	0.102
无	134	52	38.8	27	20.1	15	11.2	40	29.9		
有	23	15	65.2	4	17.4	1	4.3	3	13.0		
脉管瘤栓										7.089	0.069
无	89	31	34.8	23	25.8	10	11.2	25	28.1		
有	68	36	52.9	8	11.8	6	8.8	18	26.5		
化疗方案										20.012	0.332
TE	80	31	38.8	14	17.5	10	12.5	25	31.2		
TEC	53	26	49.1	11	20.8	3	5.7	13	24.5		
CEF	17	7	41.2	5	29.4	1	5.9	4	23.5		
其他 *	7	3	42.9	1	14.3	2	28.6	1	14.3		
术后放疗										3.534	0.316
无	62	24	38.7	10	16.1	6	9.7	22	35.5		
有	95	43	45.3	21	22.1	10	10.5	21	22.1		

*:其他方案包括 3 例 TC、2 例 EC、1 例 NE、1 例 CA 方案。

效率见表 2。不同分子分型间新辅助化疗有效率无明显差异,Luminal A 型、Luminal B 型、Her2 阳性型和三阴性型乳腺癌的有效率分别为 68.7%、58.1%、68.8%和 72.1%, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.724, P=0.632$)。

新辅助化疗有效率与年龄、绝经状况、家族史、神经受累、脉管瘤栓无明显相关性($P>0.05$);但与 T 分期($P=0.014$)、N 分期($P=0.031$)明显相关。化疗方案对于新辅助化疗的有效率无明显影响,TE、TEC、CEF 和其他方案组有效率分别为 66.2%、66.0%、76.5%和 71.4%,差异无统计学差异($\chi^2=1.976, P=0.922$)。

2.3 3 年生存率分析

随访至 2011 年 6 月 30 日,157 例乳腺癌患者 3

年生存率为 83.7%。不同分子分型间新辅助化疗 3 年生存率有明显差异,Luminal A 型、Luminal B 型、Her2 阳性型和三阴性型者 3 年生存率分别为 90.7%、86.4%、76.7%和 73.4%($\chi^2=7.860, P=0.049$)。见表 2、图 1。乳腺癌 3 年生存率还与年龄、绝经状况、T 分期、N 分期相关,见图 2~4。

2.4 乳腺癌预后因素的 Cox 回归分析

乳腺癌预后影响因素 Cox 回归模型分析结果见表 3。分子分型($P=0.003$)、年龄($P=0.007$)、T 分期($P=0.013$)、N 分期($P=0.000$)是本组乳腺癌患者的独立预后因素。Luminal B 型与 Luminal A 型的死亡风险无统计学差异($P=0.457$);Her2 阳性型患者死亡风险是 Luminal A 型患者的 4.804 倍 (95% CI:

表 2 157 例乳腺癌术前化疗患者的近期疗效和 3 年生存率分析

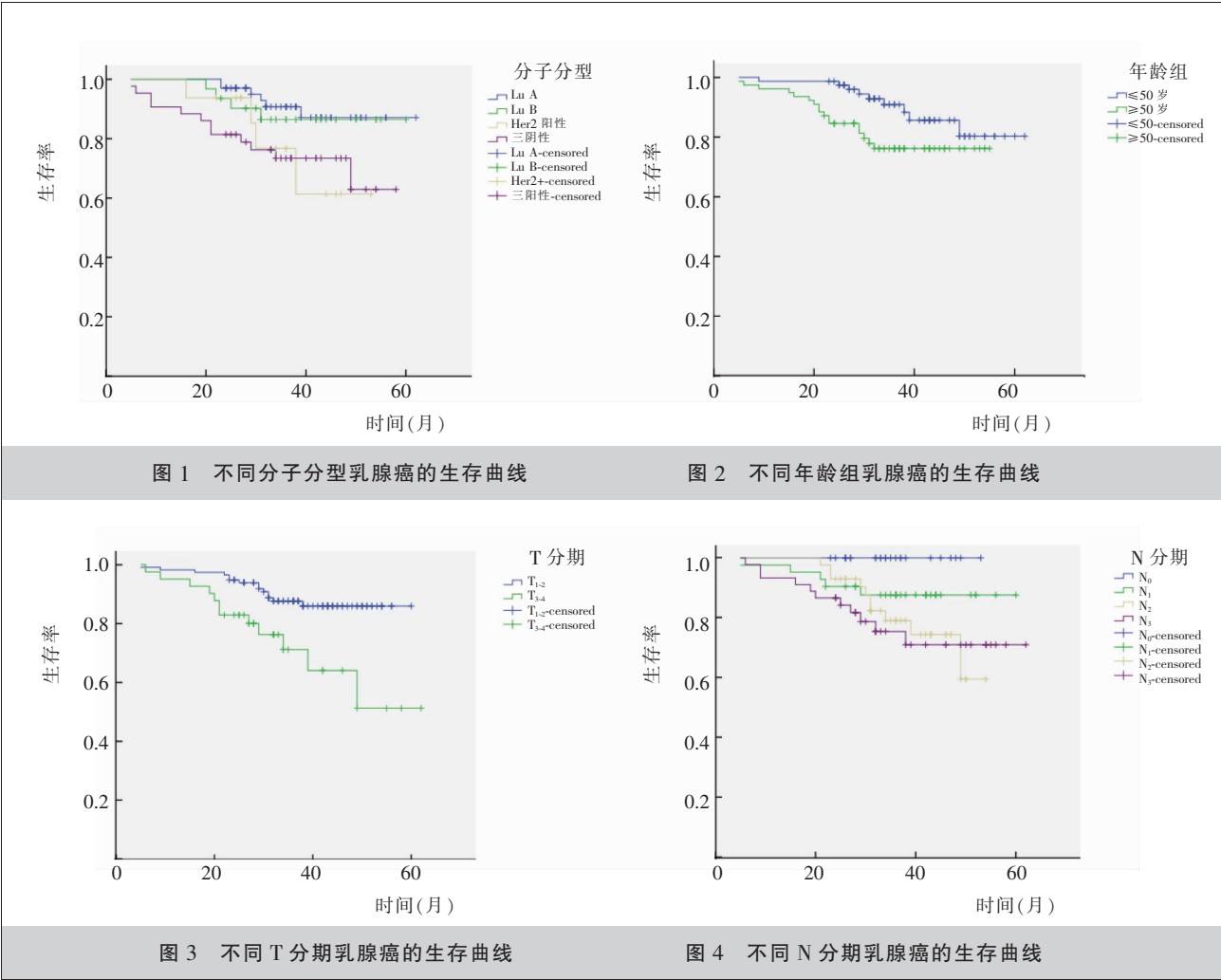
临床病理特征	例数	近期疗效						生存率			
		CR	PR	SD	PD	CR+PR(%)	χ^2	P 值	3 年生存率(%)	χ^2	P 值
年龄(岁)							0.823	0.364		4.032	0.045
≤50	79	6	50	22	1	56(70.9)			90.9		
>50	78	4	46	20	8	50(64.1)			76.2		
家族史							0.157	0.692		0.044	0.833
无	111	8	68	27	8	76(68.5)			83.2		
有	46	2	28	15	1	30(65.2)			84.7		
绝经状况							0.593	0.441		3.857	0.050
绝经	67	3	40	16	8	43(64.2)			75.7		
未绝经	90	7	56	26	1	63(70.0)			89.5		
T 分期							6.009	0.014		8.953	0.003
T ₁₋₂	116	6	66	37	7	72(62.1)			87.7		
T ₃₋₄	41	4	30	5	2	34(82.9)			71.25		
N 分期							8.890	0.031		8.385	0.039
N ₀	27	3	21	3	0	24(88.9)			100		
N ₁	42	2	21	13	6	23(54.8)			87.6		
N ₂	43	2	26	15	0	28(65.1)			79.1		
N ₃	45	3	28	11	3	31(68.9)			71.0		
神经受累							0.503	0.478		0.478	0.490
无	134	10	79	36	9	89(66.4)			85.4		
有	23	0	17	6	0	17(73.9)			73.0		
脉管瘤栓							0.516	0.472		0.773	0.379
无	89	6	52	25	6	58(65.2)			85.5		
有	68	4	44	17	3	48(70.6)			80.9		
化疗方案							1.976	0.922		1.992	0.920
TE	80	4	49	26	1	53(66.2)			82.7		
TEC	53	4	31	12	6	35(66.0)			86.7		
CEF	17	2	11	2	2	13(76.5)			81.4		
其他	7	0	5	2	0	5(71.4)			85.7		
术后放疗							1.811	0.178		1.369	0.242
无	62	2	36	20	4	38(61.3)			81.8		
有	95	8	60	22	5	68(71.6)			84.4		
分子分型							1.724	0.632		7.860	0.049
Luminal A	67	4	42	14	7	46(68.7)			90.7		
Luminal B	31	2	16	13	0	18(58.1)			86.4		
Her2 阳性	16	0	11	5	0	11(68.8)			76.7		
三阴性	43	4	27	10	2	31(72.1)			73.4		

1.314~17.563, $P=0.018$); 三阴性型患者死亡风险是 Luminal A 型患者的 5.989 倍(95%CI:2.096~17.113, $P=0.001$)。而术后放疗则有益于提高患者的生存率, 有术后放疗患者的死亡风险是无术后放疗的 0.320 倍(95%CI:0.133~0.771, $P=0.011$)。

3 讨 论

乳腺癌新辅助化疗对于增加手术切除与保乳机

会、改善生存期和预测预后起到重要的作用, 已经被认可并广泛应用。但是新辅助化疗中还有许多问题有待研究, 其中如何个体化选择新辅助化疗以提高 pCR 率、预测和监测疗效、正确评价疗效等成为关键性问题, 这方面可以尝试应用基因或组织芯片技术, 根据不同的基因表达谱来决定并选择新辅助化疗方案和监测疗效^[5]。但是, 该技术操作的复杂性及检测费用较昂贵限制了其临床普及应用, 因此, 以 ER、PR、Her2 为组合的免疫组化方法具有可操作性强的



特点，将其作为基因表达谱分子分型的替代方法，已在临床上广泛开展，尤其是辅助化疗取舍及化疗方案选择的重要参考因素。2011年St. Gallen共识针对不同的乳腺癌分子分型给出了原则性的治疗建议^[6]，标志着乳腺癌的治疗已逐步进入了在规范化多学科综合治疗模式的基础上，倡导个体化治疗的年代。

在本研究中，我们发现乳腺癌分子分型与年龄、家族史、绝经状况、有无神经受累、有无脉管瘤栓等临床病理特征无明显相关性，而国外有报道认为三阴性乳腺癌患者年龄相对较小^[7]，本文与国外报道不一致的原因可能与病例选择偏倚及东西方人群发

表 3 影响乳腺癌术前化疗患者预后影响因素的 Cox 分析结果

临床因素	B	SE	wald	df	P	Exp(B)	95%CI
分子分型			12.694	3	0.003		
Luminal B 型/A 型	0.505	0.680	0.553	1	0.457	1.658	0.438~6.279
Her2 阳性/Luminal A 型	1.570	0.661	5.632	1	0.018	4.804	1.314~17.563
三阴性/ Luminal A 型	1.790	0.536	11.166	1	0.001	5.989	2.096~17.113
年龄	1.239	0.456	7.391	1	0.007	3.452	1.413~8.432
T 分期	1.086	0.436	6.197	1	0.013	2.964	1.260~6.972
N 分期	0.975	0.261	13.991	1	0.000	2.652	1.591~4.421
术后放疗	-1.140	0.449	6.454	1	0.011	0.320	0.133~0.771

病年龄谱存在差异有关。2009年赵晶等^[8]通过免疫组化方法将 1 280 例患者分为 Luminal A、Luminal B、Basal-like 及 Her2+型，分析发现 Basal-like 型患者的发病与发病年龄轻、高组织学分级、乳腺癌家族史、初潮年龄早、患者多处于绝经前等因素密切相关。但我们发现分子分型与肿瘤大小、淋巴结转移相关，三阴性型患者 T₃₋₄ 期所占比例高于 T₁₋₂ 期(P=0.003)；

三阴性型患者淋巴结转移以 N₀ 所占比例较高 ($\chi^2=13.847, P=0.014$)。

赵晶等^[8]研究分析乳腺癌分子分型中的三阳性型及 Her2 阳性型是总生存期及无病生存期的不良预后因素,三阴性型乳腺癌预后最差。本研究发现不同分子分型间新辅助化疗 3 年生存率有差异,Luminal A 型最好,三阴性型最差,这与赵晶等的结果相似。值得注意的是,本研究中乳腺癌预后影响因素 Cox 回归模型分析结果显示:分子分型、年龄、T 分期、N 分期是本组乳腺癌患者的独立预后因素。而术后放疗则有益于提高患者的生存率,有术后放疗患者的死亡风险是无术后放疗的 0.320 倍 ($P=0.011$)。陈小松等^[9]回顾性分析 708 例乳腺癌患者术后生存与分子分型之间的关系,单因素分析显示乳腺癌预后与肿瘤大小、淋巴结转移、分子分型、术后辅助放疗及内分泌治疗有关;多因素分析显示分子分型和淋巴结转移为乳腺癌的独立预后因素。我们的结果与上述研究结论基本一致,我们认为根据免疫组化分子分型指导新辅助化疗是有必要的,也是临床实际可行的。

综上,虽然基因表达谱与免疫组化这两种分子分型技术不完全相符^[10,11],但是我们的研究仍然验证了基于免疫组化 ER、PR、Her2 状态的乳腺癌分子分型与新辅助化疗疗效及生存相关,与肿瘤大小、淋巴结转移一样,能够独立预测乳腺癌患者的预后。

但是本研究也有一些不足之处:研究类型属于回顾性研究,患者接受的新辅助化疗方案以紫杉类+蒽环类为主,未完全统一;对于 Her2 阳性型患者,因化疗联合赫赛汀治疗例数较少,未能将赫赛汀治疗因素加入分析;在临床病理分型中 Ki-67 细胞增殖指数检测是十分重要的新内容,其准确评估是 Luminal A 和 B 型分类诊断的关键,并涉及不同的治疗方案和预后评估,但目前有关 Ki-67 检测和评估的具体方案尚未统一,所以本研究中暂未将其列入分子分型的参考指标,可能导致 Luminal A 型与 Luminal B 型之间部分有交叉。因此,今后需进一步开展前瞻性研究,以证实乳腺癌分子分型与预后的关系,更好地指导个体化新辅助化疗方案及治疗时机的选择。

参考文献:

- [1] Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(3):454-463.
- [2] Phipps AI, Buist DS, Malone KE, et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers[J]. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(3):399-405.
- [3] Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1):55-65.
- [4] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3):205-216.
- [5] 王晓稼. 乳腺癌新辅助治疗共识与争议[J]. *中国肿瘤*, 2007, 16(10):788-792.
- [6] 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 Oncol*, 2011, 22(8):1736-1747.
- [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] 赵晶, 付丽, 刘红, 等. 乳腺癌分子分型临床病理学特点及预后研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(6):645.
- [9] 陈小松, 马传栋, 陈灿铭, 等. 乳腺癌分子分型与预后关系的研究[J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(18):1400-1403.
- [10] Goldstein NS, Decker D, Severson D, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Cancer*, 2007, 110(8):1687-1696.
- [11] Bhargava R, Beriwal S, Dabbs DJ, et al. 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.