

乳腺癌 Oncotype DX 检测研究进展

柏 方,吴克瑾

(上海交通大学医学院附属新华医院,上海 200092)

摘要: Oncotype DX 可以进行 21 基因检测,计算复发分数(recurrence score,RS),预测雌激素受体(ER)阳性的早期乳腺癌患者的 10 年复发率,进一步为患者制定治疗方案,规避过度治疗与复发的风险。全文将 Oncotype DX 的临床试验结果,与其他基因检测方式进行比较,在淋巴结阳性患者、BRCA1 和 BRCA2 突变患者、中危组患者以及亚洲患者中的应用等方面进行综述分析,讨论其实践成果、研究热点及前景展望,为乳腺癌个体化治疗提供参考。

关键词: 乳腺癌;21 基因;Oncotype DX;复发分数;基因检测

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2016)03-0197-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.03.A009

Research Progress in Oncotype DX in Breast Cancer

BAI Fang, WU Ke-jin

(Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai JiaoTong University School of Medicine,
Shanghai 200092, China)

Abstract: The Oncotype DX has developed as the test of 21-gene panel for estrogen receptor(ER) positive, in early stage of breast cancer patients. Calculating recurrence score (RS) could help predict the 10-year recurrence rate of patients and make clinical decisions. This paper summarizes the results of clinical trials of Oncotype DX, comparison with other genetics testing, application in lymphoma positive, BRCA1 and BRCA2 mutation, intermediate risk and Asian patients, as to discuss its practical application, highlight of research and perspective, and to provide reference for the individual treatment of breast cancer patients.

Key words: breast cancer; 21 genes; Oncotype DX; recurrence score; genetic test

乳腺癌是目前女性发病率第一的癌症,2012 年全球约 1 700 000 例患者,其中 521 900 例患者死于乳腺癌^[1]。2011 年我国女性乳腺癌患者 248 620 例,位列女性癌症发病率第一位^[2]。

对于雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的早期乳腺癌患者,是单用内分泌治疗,还是加用化疗,使患者既能避免过度治疗,又能避免转移复发,是一个引发众多学者深思的问题。Oncotype DX 是由美国 Genomic Health 公司研发,提取 ER 阳性乳腺癌患者的用福尔马林固定的石蜡包块(formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE),用逆转录多聚合酶

链反应(reverse-transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)检测乳腺癌 21 基因^[1]的技术。这 21 种基因包含 16 种癌症相关基因: *Ki67*, *STK15*, *Survivin*, *CCNB1*, *MYBL2*, *GRB7*, *Her-2*, *ER*, *PGR*, *Bcl-2*, *SCUBE2*, *MMP11*, *CTSL2*, *GSTM1*, *CD68* 和 *BAG1* 以及 5 种内参基因: *ACTB*、*GAPDH*、*RPLPO*、*GUS* 和 *TFRC*^[4]。

1 Oncotype DX 临床试验结果

Paik 等采用美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP)B-14 试验中的 668 例 ER 阳性、淋巴结

收稿日期:2015-08-29;修回日期:2015-10-30

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(14411950206)

通讯作者:吴克瑾, E-mail: kejinwu@163.com

阴性患者石蜡标本,根据相关文献和基因库提供的信息,并经过对病理标本及患者预后的研究,从250种基因中筛选出21种基因,通过RT-PCR对其进行检测,并计算复发分数(recurrence score,RS),预测患者10年远处转移风险,以评估患者预后及决策是否使用化疗^[3]。结果显示:低危、中危、高危患者所占比例分别为51%、22%、27%,10年复发率分别为6.8%、14.3%、30.5%。并且,RS不受患者年龄、肿瘤大小等因素的影响。该试验证明低危组患者复发风险低,化疗获益较少,而高危组患者复发风险高,易从化疗中获益^[4-6]。Habel、Paik、Esteva、Mamounas等的临床试验都得到了相同的结论^[7-10]。

2 Oncotype DX 与其他常用基因检测方式的比较

常用的乳腺癌基因检测方式还有MammaPrint、Theros、Prosigna等(见附录)。MammaPrint是荷兰癌症研究所利用DNA微阵列技术,检测117例腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者的基因表达信号,发现含有70个基因的基因表达信号能够准确反映乳腺癌远处转移情况,可以将患者分为预后好信号和预后差信号两组,预后差信号组与预后好信号组5年远处转移的比值比(OR)为28。Theros是一种可以准确预测他莫昔芬治疗失败的生物学指标。Goetz的临床试验表明:在淋巴结阳性组,HOXB13:IL17R比值与疾病的预后无关;而淋巴结阴性的病例组,高HOXB13:IL17R比值的患者预后较差。该检测方式将ER阳性患者分为低危及高危组,为患者内分泌治疗提供参考。Prosigna是一种基于50基因亚型预测组(PAM50)的新型基因检测方式。它通过ROR分数(risk of recurrence),分值为0~100,分为低危、中危、高危三个等级,预测患者预后。Prosigna是一种较为有效的基因检测方式,目前支持它的临床试验有ATAC及ABCSCG-8,还需更多的试验证明其临床实用性。一项对比PAM50与Oncotype DX的试验表明:对于低危和高危患者,两种检测方式结果较一致,而PAM50会倾向于将Oncotype DX检测结果的中危患者归入低危组^[3,11-15]。

根据目前的数据,Oncotype DX只用于ER阳性的患者,而在其他亚型的患者中并未广泛应用。同

时,Oncotype DX是目前最受临床试验支持,最受临床指南推荐,临床应用最广,成本较低的一种基因检测方式^[12]。

3 Oncotype DX 应用研究进展

3.1 Oncotype DX 在淋巴结阳性患者中的应用

对于淋巴结阳性的患者是否需要开展21基因检测,目前仍存在争议。2011年,Albain从试验S8814^[16]中取出淋巴结阳性、ER阳性、Her-2阴性的绝经后患者的样本367例(占总试验人数的40%,其中采取他莫昔芬治疗148例,联用化疗和他莫昔芬219例),对其进行21基因检测,结果显示:高危组患者使用化疗后的无疾病进展(disease free survival,DFS)有所提高($P=0.03$; $HR=0.59$,95%CI:0.35~1.01),而低危组的患者并不从化疗中获益($P=0.97$; $HR=1.02$,95%CI:0.54~1.93)^[17]。2015年在ASCO会议上,Genomic Health公司发布的临床研究表明:ER阳性,Her-2阴性,淋巴结转移1~3枚的早期患者,亦可采用Oncotype DX评估复发风险及化疗获益。该项试验有119例患者参与Oncotype DX检测,其中62%的患者处于低危组,在这些患者中82%的人避免了化疗;相较不采用Oncotype DX检测的70例患者,前者更易于避免化疗^[18]。

近期的临床试验显示:Oncotype DX可用于淋巴结阳性的患者,用于检测其与淋巴结阴性的患者结果是否有区别,仍期待更多的试验证明。

3.2 Oncotype DX 在中危组患者中的应用

2010年,M.D.Anderson癌症中心对309例患者进行Oncotype DX基因检测,其中40%的患者处于中危组^[19]。2015年在ASCO会议上,Basurto大学医院针对37例中危组患者展开研究,测试前28例(75.7%)患者被建议行内分泌治疗,9例(24.3%)患者采用化疗。测试后,2例患者改变治疗方案,1例从内分泌治疗转为加用化疗,而另1例则避免了化疗,但结果无统计学差异^[20]。2015年St. Gallen会议上专家投票结果也显示:对于中危组的患者,其治疗方案仍存在争议^[21]。

TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment [Rx])是美国国家癌症研究所PACCT的第一项临床试验,主要目标为:减少过度化疗,将

分子检测结果运用于临床决策。它将试验 NSABP B14、B20 的数据纳入分析,对患者进行 Oncotype DX 检测,计算 RS,对 RS≤10 的患者采用内分泌治疗;RS≥26 的患者采用化疗和内分泌治疗;RS 为 11~25 的患者随机分为两组,对照组接受化疗和内分泌治疗,实验组接受内分泌治疗。该试验初期结果预期 2017 年获得,期待它可以为中危组患者提供更多的治疗建议^[22]。

3.3 Oncotype DX 在 BRCA1 和 BRCA2 突变患者中的应用

BRCA1 和 BRCA2 是肿瘤抑制基因,与乳腺癌发病的关系较为密切,BRCA1 突变者乳腺癌发生率为 35.3%,BRCA2 为 50.3%^[23]。

2015 年 ASCO 会议研究表明 ER 阳性、Her-2 阴性的 BRCA1 或 BRCA2 突变患者,相比无突变患者,拥有更高的 RS。Basser 研究中心对 18 例 ER 阳性、Her-2 阴性、淋巴结阴性、BRCA1 和 BRCA2 突变的浸润性乳腺癌进行 Oncotype DX 检测,其中 41% 的患者处于低危组,47% 处于中危组,12% 处于高危组^[24]。Memorial Sloan Kettering 癌症中心(MSKCC)针对激素受体(HR)阳性、I/II 期、淋巴结阴性的乳腺癌患者的 RS 结果开展一项回顾性分析,BRCA1 突变组(n=19)平均 RS 为 23,BRCA2 突变组(n=31)为 24,明显高于对照组,平均 RS 为 16(n=100,按病例组 1:2 配比)^[25]。Rabin 医学中心(n=1191)和 Kupat Holim Clalit(HMO,n=5491)的数据也显示 BRCA1 和

BRCA2 基因突变患者中危或者高危的人数明显多于非突变组^[26]。

这些研究结果将对评估 BRCA1 和 BRCA2 基因突变患者的预后及为其制定治疗方案提供参考,数据显示该类患者具有更高的复发风险,如何为这类患者开展治疗以规避风险,还需要更多研究提供依据。

3.4 Oncotype DX 在亚洲患者中的应用前景

Oncotype DX 在欧美的临床试验已经证明其实用性,近年来,在亚洲地区也有相关试验开展。中国香港、日本、韩国等地区的临床试验表明:RS 低分组复发风险低,可避免化疗,RS 高分组复发风险高,需进一步化疗^[27-30]。经过数据分析,日本患者的基因表达图谱与试验 NSABP B-14 中患者的基因表达图谱相似^[28];香港地区低危、高危组患者所占比例与亚太地区相比显示:低危组病人所占比例较高(64%),而高危组较少(6%)^[27]。

4 展 望

2007 年,美国临床肿瘤学会(ASCO)提出 ER 阳性、淋巴结阴性的乳腺癌患者可使用 Oncotype DX,以评估预后及制定治疗方案^[31]。2011 年 St. Gallen 会议专家共识及 2014 年美国国家综合癌症网络(NCCN)也对 Oncotype DX 做出推荐^[32,33]。

2015 年 1 月,美国提出“精确医学计划”(preci-

附录 常用乳腺癌基因检测方式比较

检测方式	Oncotype DX	Mamm aPrint	Theros	Prosigna
供应商	Genomic Health	Agendia	Biotheranostics	Nanostring Technologies
方法	21 基因	70 基因	HOXB13:IL17R 比值	50 基因
组织	FFPE	冰冻	FFPE	FFPE
技术	RT-PCR	Microarray	RT-PCR	RT-PCR
结果分级	RS (0~100, 分为低危,中危,高危三组)	二分类检测法 (分为低危,高危两组)	HOXB13 :IL17R 比值 (分为低危,高危两组)	ROR 分数 (0~100, 分为低危,中危,高危三组)
适应证	ER+ LN-	<61 岁; I/II 期; LN- 肿瘤≤5cm	ER+	绝经后 HR+ 的早期乳腺癌患者
预后试验	TAILORX	MINDACT	-	-
ASCO 或 NCCN 推荐与否	是	否	否	否

Note: ASCO, American Society of Clinical Oncology, 美国肿瘤临床协会; FFPE, formalin-fixed, paraffin-embedded; NCCN, National Comprehensive Cancer Network, 美国国家综合癌症网络; RT-PCR, reverse-transcriptase polymerase chain reaction, 逆转录多聚合酶链反应; RS, recurrence score, 复发分数; ER: estrogen receptor, 雌激素受体; HR: hormone receptor, 激素受体; LN: lymphoma node, 淋巴结

sion medicine program), 提倡发展个体化医疗, 对患者疾病的治疗方案不是简单的“一刀切”, 而是根据患者具体情况开展针对个体的具体方案。乳腺癌是一种异质性疾病, 患者的治疗也需要个体化。使用 Oncotype DX 对乳腺癌患者进行 21 基因检测, 有助于临床医师进一步了解患者的复发风险, 也为制定治疗方案提供参考。至于 Oncotype DX 是否可以用于淋巴结阳性的患者, 如何为中危组患者、BRCA1 和 BRCA 2 突变患者提供治疗方案, 是否可以造福国内患者, 都期待进一步研究证明。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 2-12.
- [3] Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS, et al. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade[J]. J Pathol, 2010, 220(2): 263-280.
- [4] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(27): 2817-2826.
- [5] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89(22): 1673-1682.
- [6] Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2001, 93(9): 684-690.
- [7] Habel LA, Shak S, Jacobs MK, et al. A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients[J]. Breast Cancer Res, 2006, 8(3): R25.
- [8] Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(23): 3726-3734.
- [9] Esteva FJ, Sahin AA, Cristofanilli M, et al. Prognostic role of a multigene reverse transcriptase-PCR assay in patients with node-negative breast cancer not receiving adjuvant systemic therapy[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(9): 3315-3319.
- [10] Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1677-1683.
- [11] Shen KW, Li HW. Practical manual of breast cancer diagnosis and treatment [M]. Shanghai: Hanghai Scientific and Technical Publishers, 2013. 129-133. [沈坤炜, 李宏为. 乳腺癌临床诊治实用手册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2013. 129-133.]
- [12] Zanotti L, Bottini A, Rossi C, et al. Diagnostic tests based on gene expression profile in breast cancer: from background to clinical use[J]. Tumour Biol, 2014, 35(9): 8461-8470.
- [13] Filipits M, Nielsen TO, Rudaš M, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(5): 1298-1305.
- [14] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(22): 2783-2790.
- [15] Arpino G, Generali D, Sapino A, et al. Gene expression profiling in breast cancer: a clinical perspective[J]. Breast, 2013, 22(2): 109-120.
- [16] Hershman DL, Unger JM, Barlow WE, et al. Treatment quality and outcomes of African American versus white breast cancer patients: retrospective analysis of southwest oncology studies S8814/S8897 [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(13): 2157-2162.
- [17] Kathy SA, William E, Steven S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-Gene recurrence score assay in a randomized trial of chemotherapy for postmenopausal, node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1): 55-65.
- [18] Jennifer R. Effect of the 21-gene RT-PCR assay on treatment administered in early-stage, node-positive (N+) breast cancer [A]. ASCO (American Society of Clinical Oncology) 51th Annual Conference [C]. Chicago, USA; 2015.
- [19] Kelly CM, Krishnamurthy S, Bianchini G, et al. Utility of oncotype DX risk estimates in clinically intermediate risk hormone receptor-positive, HER2-normal, grade II, lymph node-negative breast cancers [J]. Cancer, 2010, 116(22):

- 5161–5167.
- [20] Borja Lopez De San Vicente. Impact of the intermediate oncotype DX recurrence score results on adjuvant treatment recommendations in hormone receptor-positive early breast cancer in a single center[A]. ASCO (American Society of Clinical Oncology)51th Annual Conference [C]. Chicago, USA:2015.
- [21] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer; St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer [J]. Ann Oncol, 2015, 26(8): 1533–1546.
- [22] Sparano JA. TAILORx: trial assigning individualized options for treatment (Rx)[J]. Clin Breast Cancer, 2006, 7(4): 347–350.
- [23] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes[J]. Br J Cancer, 2002, 86(1): 76–83.
- [24] Nicholas PM. Oncotype DX scores in BRCA1 and BRCA2 associated breast cancer [A]. ASCO (American Society of Clinical Oncology)51th Annual Conference [C]. Chicago, USA:2015.
- [25] Payal DS. Oncotype DX in BRCA-associated vs. sporadic breast cancers; differences based on germline mutation status and potential implications for adjuvant systemic therapy (AST)[A]. ASCO (American Society of Clinical Oncology)51th Annual Conference[C]. Chicago, USA:2015.
- [26] Ron L. Oncotype-DX recurrence score distribution among breast cancer patients harboring a germline mutation in the BRCA1/2 genes [A]. ASCO (American Society of Clinical Oncology)51th Annual Conference[C]. Chicago, USA:2015.
- [27] Cheung PS, Tong AC, Leung RC, et al. Initial experience with the Oncotype DX assay in decision-making for adjuvant therapy of early oestrogen receptor-positive breast cancer in Hong Kong [J]. Hong Kong Med J, 2014, 20(5): 401–406.
- [28] Yamauchi H, Nakagawa C, Takei H, et al. Prospective study of the effect of the 21-Gene assay on adjuvant clinical decision-making in Japanese women with estrogen receptor-positive, node-negative, and node-positive breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2014, 14(3): 191–197.
- [29] Yamauchi H, Nakagawa C, Yamashige S, et al. Societal cost-effectiveness analysis of the 21-gene assay in estrogen-receptor-positive, lymph-node-negative early-stage breast cancer in Japan [J]. BMC Health Serv Res, 2014, 14:372.
- [30] Lee MH, Han W, Lee JE, et al. The clinical impact of 21-gene recurrence score on treatment decisions for patients with hormone receptor-positive early breast cancer in Korea[J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(2):208–214.
- [31] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33):5287–5312.
- [32] Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011; summary of the consensus discussion [J]. Breast Care (Basel), 2011, 6(2):136–141.
- [33] National Comprehensive Cancer Network®. NCCN clinical practice guidelines in oncology®: breast cancer version 3 [EB/OL]. [2014]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

启 事

每期杂志出版后,本刊都将给作者/通讯作者通过邮局,以印刷品挂号形式寄赠当期杂志2册。如未能及时收到杂志,请登录 <http://www.chinaoncology.cn>

⇒ 点击中国肿瘤

再点击

信息公告

MORE

查找 2016 年第 X 期《中国肿瘤》

杂志作者邮寄名单,按“挂号号”可在当地邮局查询。