

# 分子分型在乳腺癌放疗中的价值及应用

董 熠, 李祥攀, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

**摘要:**乳腺癌作为高度分子异质性疾病,根据雌、孕激素受体及 Her-2 的表达可分为 4 型。研究显示不同的分型具有明显不同的临床特征,根据分子分型指导患者接受化疗、内分泌治疗或靶向治疗。随着对其研究的深入,越来越多的报道显示分子分型可以指导乳腺癌的放疗。

**关键词:**乳腺肿瘤;分子分型;放射疗法

**中图分类号:**R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)03-0170-05

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2017.03.B002

## Application of Molecular Subtype in Radiotherapy of Breast Cancer

DONG Yi, LI Xiang-pan, SONG Qi-bin

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**Abstract:** As a highly heterogeneous disease, according to the progesterone receptor (PR), estrogen receptor (ER) and the expression of Her-2, breast cancer can be classified into four types. Numerous researches show that different types have its distinct clinical features, and molecular classification may provide guidance for precise treatment in chemotherapy, endocrine therapy or targeted therapy. Recent studies show that the molecular typing of breast cancer can also be applied into radiotherapy. This article will review the latest advances in this domain.

**Subject words:** breast cancer; molecular subtype; radiotherapy

对于癌症的治疗逐渐进入精准及个体化治疗的年代。乳腺癌作为高度分子异质性疾病,其临床预后及治疗方式各有不同,随着各种临床研究的不断开展,放疗、化疗、内分泌治疗及靶向治疗等各治疗方式逐渐完善。既往沿用的解剖学分期及组织学分类已经不能满足当前的临床诊疗需求;而大量的临床结果表明分子分型在乳腺癌的治疗决策中有着举足轻重的影响,同样在放疗中也具有临床指导意义,并对预后有一定的预测价值;掌握分子分型在放疗中的价值及作用,有利于对乳腺癌患者予以个体化治疗。

### 1 乳腺癌分子分型及其特征

早在 2000 年,Perou 等<sup>[1]</sup>依据乳腺上皮细胞生

**基金项目:**国家自然科学基金(81372407)

**通讯作者:**宋启斌,教授,主任医师,博士;武汉大学人民医院肿瘤中心主任,湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号(430060);E-mail: qibinsong@163.com

**收稿日期:**2016-11-09; **修回日期:**2017-01-24

物学特征,首次提出分子分型的概念,对 65 例乳腺癌标本经 cDNA 芯片检测,发现不同肿瘤间基因表达差异显著,但化疗前后基因表达无明显改变,继而根据 ER、PR、Her-2 表达的情况分为管腔型:ER/PR+;Her-2 过表达型:ER-,PR-,Her-2+;基底细胞样型:ER-,PR-,Her-2-和正常乳腺样型。2011 年 St. Gallen 共识<sup>[2]</sup>首次将乳腺癌分为不同的亚型,从此乳腺癌进入分子分型时代。2013 年 St. Gallen 国际乳腺癌会议重新定义乳腺癌分子分型<sup>[3]</sup>:Lumial A 型(ER/PR+、Her-2、Ki-67<20%);Lumial B 型:Her-2 阴性型(B1 型):ER+/PR<20%、Her-2、Ki-67≥20%;Her-2 阳性型(B2 型):ER+/PR+、Her-2 过表达);Her-2 阳性型:(Her-2+、ER-和 PR-);基底样型/三阴性:(Her-2-、ER-和 PR-)及其他特殊类型乳腺癌。2015 年,St.Gallen 国际共识<sup>[4]</sup>中提出分子分型目的不在于区别各亚型,而是根据其特征选出对相应治疗有效的人群。但是由于费用或检测标准不一致等原因,基因检测尚未能在临床上得以普及。

## 2 乳腺癌分子分型在治疗中的指导意义

鉴于乳腺癌异质性的存在,除了传统治疗中需要考虑的病理类型和 TNM 分期外,根据分子分型优化乳腺癌局部及全身治疗策略十分必要。2011 年 St.Gallen 会议<sup>[2]</sup>指出,对于 Luminal A 型乳腺癌(激素受体阳性,无 Her-2 扩增并且 Ki-67<14%),只需要内分泌治疗,但是其他三种类型化疗必不可少。ATLAS 大型临床试验不仅完善了内分泌治疗的决策,并且发现对于 ER 阳性的患者,他莫昔芬治疗 10 年较治疗 5 年的患者复发率及死亡率显著降低<sup>[5]</sup>。对于 Her-2 过表达型患者,术前明确 Her-2 状态并辅以靶向药物的治疗是关键。三阴性乳腺癌患者预后通常较其他类型患者较差,但是对化疗更为敏感,治疗选择较局限,因此除了早期诊断,化疗成为其重要的治疗手段<sup>[6,7]</sup>。尽管在乳腺癌治疗上取得较大进展,尤其是分子指导下的治疗,但临床中并未强调分子分型在放疗中的价值。目前放疗在乳腺癌治疗中仍发挥重要作用,其主要价值包括:保乳术后放疗,乳腺癌乳房切除术后高危患者的胸壁或区域淋巴结预防性照射,无手术指征的晚期乳腺癌放疗,局部复发患者的放疗,远处转移的姑息性放疗,但是对于何类患者从何种治疗中受益仍是亟待解决的问题。

## 3 分子分型对放疗决策的影响

降低复发率,延长总生存期并尽量改善患者的生活质量是目前乳腺癌诊疗的主要目的。影响乳腺癌复发的因素众多,包括肿块大小、病理类型、年龄、淋巴结情况等,《中国乳腺癌诊治指南》中指出,所有浸润性乳腺癌保乳手术后的患者通过全乳放疗可以降低 2/3 的局部复发率,同时瘤床加量可以在全乳 45Gy~50Gy 剂量的基础上进一步提高局部控制率,瘤床加量对于 60 岁以下的患者获益更显著<sup>[8]</sup>。除了年龄对放疗的影响,分子分型同样也影响着临床对放疗的抉择。体外实验表明,不同类型的乳腺癌细胞系对电离辐射的敏感性也不同<sup>[9]</sup>;这也许可以部分解释临床上不同亚型乳腺癌患者放疗疗效不同的现象。Voduc 等<sup>[10]</sup>在一项针对早期乳腺癌患者的大型临床研究中,比较分子分型与局部复发的风险;对 2985 例侵袭性早期乳腺癌患者的组织标本基因芯

片进行半定量分析,将患者分为:Luminal A、Luminal B、Luminal Her-2、Her-2 过表达型、基底样癌或三阴性乳腺癌亚型,以分析局部复发与分子分型间的关系;经过 12 年随访后,Luminal A (ER/PR+,Her-2, Ki-67<14%)预后最好,局部复发率最低;该研究说明分子分型对局部复发风险有预测价值;深入分析发现,对于 Her-2 过表达而未接受术后辅助放疗人群,局部复发率明显高于 Luminal A 型患者(21% vs 8%),提示对于术后辅助放疗患者,局部复发与分子分型间关系紧密。

### 3.1 Luminal 型乳腺癌与放疗的相关性

放疗也可以加强对局部病灶的控制,但是目前患者采用相同的放疗模式,却很少考虑分子分型与放疗敏感性及放疗获益的问题。Wang 等<sup>[11]</sup>在一项大型临床研究中,纳入了 2118 例接受手术治疗的乳腺癌患者,根据病理标本免疫组化分析分为 Luminal A、Luminal B、Her-2 过表达、基底样癌及未分类型,其中过半数患者属于 Luminal A 型患者;中位随访 67.9 个月,结果显示 Luminal A 型患者的复发率最低(12.7%),而 Luminal B、Her-2 过表达及基底样癌的复发率分别为 15.7%、19.1%、20.9%( $P<0.001$ )。亚组分析发现辅助放疗可降低局部复发风险( $P=0.005$ ),尤其是对于 Ki-67 阳性患者,辅助放疗可以显著性降低其高复发风险( $P<0.001$ );乳腺癌分子分型不仅与患者预后相关,同时也可以指导临床路径。但是由于 Luminal A 型患者本身预后较其他类型更好,是否所有 Luminal A 型患者均能从放疗中获益,仍然需要深入研究。Kyndi 等<sup>[12]</sup>在丹麦乳腺癌人群中进一步验证了根治术后 ER、PR、Her-2 等生物学标志物与乳腺癌高危患者(淋巴结阳性,病灶>5cm,侵犯皮肤、胸肌筋膜)术后放疗的关系。对入组患者以是否接受术后放疗随机分组,1000 例高危患者接受术后放疗,根据免疫组化的结果将其分为四个亚组:Luminal A、Luminal B、三阴性、Her-2 过表达;随访 17 年,显示术后放疗受益人群仅仅只是预后指标较好的患者,比如 ER/PR+、Her-2-;而对于 ER/PR-、Her-2+的患者而言,术后放疗并不能使其生存得到明显改善,说明对于 Luminal A 型乳腺癌患者,术后放疗可以使其生存期延长。根据研究者推测,由于雌激素可以加速细胞周期,进而促使被放疗所致 DNA 损伤不能及时修复;因此相较于 ER-的患者,ER+患

者对放疗更敏感。总之,对于预后较好的 Luminal A 型患者,术后辅助放疗可以加强对局部病灶的控制,改善生存。

但是近期也有报道显示,放疗不能使 Luminal A 型低危患者受益<sup>[13]</sup>。该研究经筛查,对 501 例早期乳腺癌患者随机分组,并予以他莫昔芬联合放疗或他莫昔芬单药治疗,根据 ER、PR、Her-2、CK5/6、表皮生长因子、Ki-67 指标,患者被分为 Luminal A、Luminal B、高危型(Luminal Her-2、Her-2 过表达、基底样型、三阴性),中位随访期达 10 年;结果显示 Luminal A (5.2%)、Luminal B (10.5%)、高危型 (21.3%) ( $P<0.001$ ), Luminal 型患者似乎不能从放疗中明显获益 (Luminal A HR=0.40; Luminal B HR=0.51; 高危型 HR=0.13)。虽然术后放疗可显著性降低乳腺癌复发风险,但是,对于早期乳腺癌,未行放疗并不增加患者复发风险。尤其是老年女性、小病灶、低级别的低复发风险人群而言,很少从放疗中获益。因此,还需更多大型临床试验来进一步探讨放疗在 Luminal 型患者中的利弊。

### 3.2 Her-2 过表达型乳腺癌与放疗的相关性

尽管存在临床研究不一致的情况,大部分文献还是支持乳腺癌术后 Her-2 过表达型有较高的局部复发风险。其中 Her-2 阳性见于 20%~30% 乳腺癌,临床上 Her-2 过表达的乳腺癌患者往往生存率低,肿瘤恶性程度高,进展迅速,易于发生转移,化疗缓解期短,对三苯氧胺和细胞毒性化疗药耐药,而对蒽环类、紫杉类药物疗效较好。Hattangadi-Gluth 等<sup>[14]</sup>为了验证分子分型是否与接受过保乳术的 T<sub>1-2</sub> 侵袭性乳腺癌患者的复发相关,纳入 1223 例接受过肿瘤切除术及术后全乳房照射的 T<sub>1-2</sub>N<sub>0-3</sub> 患者,90% 的患者接受了全身系统治疗,但是未予以曲妥珠单抗治疗。生物学分类用 ER、PR、Her-2 分为 Luminal A (ER+ / PR+, Her-2-), Luminal B (ER+ / PR+, Her-2+), Her-2 (ER-, PR-, Her-2+) 和基底样癌 (ER-, PR-, Her-2-)。中位随访期 70 个月,24 例出现同侧复发,5 年累积发生率为 1.6%。第 5 年, Basal-like 型 (4.4%), Her-2 (9%) 相较于 Luminal 型,复发率显著升高 (Luminal A 为 0.2%, Luminal B 为 1.2%,  $P<0.001$ )。多因素分析显示, Basal-like 型 (HR=4.8,  $P=0.01$ ), 年轻 (HR=0.97,  $P=0.05$ ) 及肿瘤大小 (HR=0.95,  $P=0.04$ ) 是肿瘤复发的独立预测因子。Basal-like 亚型复发风险要增加 7 倍

( $P<0.0001$ )。该研究说明了 Basal-like 和 Her-2 亚型与接受手术联合放疗患者的高复发率相关。对于降低肿瘤复发的临床策略,比如增加剂量,同步放化疗或应用靶向治疗等有待进一步研究。

### 3.3 三阴性乳腺癌

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 具有发病年龄轻、恶性生物学行为高、易于转移、预后差等特点,约占乳腺癌患者总数的 10%~20%。尽管目前乳腺癌的总生存率有所提高,但仍有相当 TNBC 患者出现难以控制的局部复发和远处转移<sup>[15]</sup>。放疗作为肿瘤综合治疗主要手段之一,可有效改善局部控制率,减少局部未控而导致的远处转移。据《柳叶刀》上关于 22 项临床试验的荟萃分析显示,对于乳腺切除术联合腋窝淋巴结清扫术后,术后放疗可降低淋巴结阳性 (1~3 个) 患者的复发率及死亡率,增强局部控制<sup>[16]</sup>。Dragun 等<sup>[17]</sup>为了验证放疗在三阴性乳腺癌中作用,将 77 例三阴性患者分为两组,中位随访 23.2 个月,接受放疗组患者通常分期较晚,1、3 年总生存率分别为 90.9%、86.3%,而两组间并无显著性差异;但是放疗组较非放疗组患者 3 年无局部复发生存率明显改善 (79.6% vs. 57.9%,  $P=0.049$ )。2012 年 Abdulkarim 等<sup>[18]</sup>进行了一项关于 TNBC 局部治疗的研究,纳入 768 例早期 TNBC 患者,中位随访 7.2 年,结果显示,保乳手术联合放疗、单纯改良根治术和辅助放疗联合改良根治术的患者的 5 年无复发生存率分别为 94%、85% 和 87% ( $P<0.001$ ), 结果显示手术联合放疗能最大程度地降低 TNBC 局部复发的风险,该研究强调了放疗在 TNBC 局部控制中的价值。Steward 等<sup>[19]</sup>在一项回顾性研究中对 468 例三阴性乳腺癌术后患者的随访数据中发现,过半的手术患者接受了术后放疗,分层分析显示单纯乳房切除术患者中仅 21% 的人群接受术后放疗,远远低于肿块切除术及根治性切除患者 ( $P<0.0001$ ); 经调整混杂因素后的单因素分析显示,术后辅助放疗可显著性改善总队列中的总生存期 (HR=0.46; 95%CI: 0.31~0.68;  $P=0.0001$ ), 尤其是对于只接受了肿块切除术人群 ( $P=0.0004$ ); 但是对于根治术人群而言,效果并非十分显著。但与其他类型乳腺癌相比,联合放疗在 TNBC 中是否有更高的局部控制率,还需要更深入的研究。部分 TNBC 患者对放射治疗存在抵抗性,是导致 TNBC 放射治疗效果不佳

的重要原因。研究表明,靶向表皮生长因子受体家族酪氨酸激酶可增加放疗所致的细胞凋亡;Brollo 等<sup>[20]</sup>对 466 例 Her-2 过表达 T<sub>1-2</sub> 患者予以曲妥珠单抗治疗,入组患者分为三组,手术联合术后常规放疗,手术中予以电子照射及单纯根治术治疗,中位随访 52 个月后,三组 5 年累积局部复发率分别为 1.9%、11.5%和 5.0%( $P<0.001$ );研究表明联合曲妥珠单抗及放疗可显著改善患者的预后。在《Nature》上的一项研究表明,TNBC 中多种基因靶点的缺失或过表达最终都会激活 PI3K/Akt 通路,从而通过这一机制调节 TNBC 的放疗阻抗<sup>[21]</sup>。因此,可以通过寻找新的放射治疗增敏靶点,克服 TNBC 固有的和(或)放射诱导的放射阻抗,提高放射治疗的局部和全身疗效。

### 3.4 乳腺癌中 Ki-67 表达与放疗的相关性

Ki-67 是近年来用于判断肿瘤细胞增殖活性的常用标志物,其高表达为乳腺癌预后不良指标。近年来 Ki-67 被多数学者认为是与 ER、PR 及 Her-2 具有同等重要性的免疫组化指标,但是关于 Ki-67 在放疗中的应用较少。Selz 等<sup>[22]</sup>在一项前瞻性研究中,体现了 Ki-67 在乳腺癌局部复发及术后放疗中的价值,该研究纳入 699 例接受乳腺癌根治术的 N<sub>0</sub> 患者,对高危患者予以总剂量为 45Gy~50Gy 放疗,结果显示,在局部复发方面,Ki-67>20%是惟一的独立预后因子(HR=4.18,95%CI:1.11~15.77, $P<0.0215$ )。Zurrada 等<sup>[23]</sup>回顾性分析了 285 例临床诊断无腋窝淋巴结侵犯的乳腺癌患者,比较在未接受腋窝淋巴结清扫术的情况下腋窝放疗的价值,分析发现 Ki-67 高表达组的 10 年无疾病进展生存期明显低于低表达组( $P=0.027$ ),研究表示对于未行腋窝淋巴结清扫的手术患者,腋窝放疗可抵消 Ki-67 的不利影响。研究表明,Ki-67 在乳腺癌的放疗决策中有着指导价值。

综上所述,基于乳腺癌分子分型进行分类治疗是当前乳腺癌治疗的基本原则,但是根据目前相关临床试验表明,分子分型在放疗临床决策中的潜在价值,仍需要大型临床试验的研究证实。

### 参考文献:

[1] Perou CM,Sorlie T,Eisen MB,et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature,2000,406(6797):747-752.  
[2] Goldhirsch A,Wood WC,Coates AS,et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer:high-

lights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011 [J]. Ann Oncol,2011,22(8):1736-1747.

[3] Goldhirsch A,Winer EP,Coates AS,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.  
[4] 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 2015 [J]. Ann Oncol,2015,26(8):1533-1546.  
[5] Davies C,Pan H,Godwin J,et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer:ATLAS,a randomised trial [J]. Lancet,2013,381(9869):805-816.  
[6] Jiang ZF,Xu FR. Breast cancer subtypes:implication of individualized treatment strategies [J]. Chin J Oper Proc Gen Surg(Electronic Edition),2015,9(6):12-15.[江泽飞,许凤锐. 乳腺癌分子分型对治疗的影响[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版),2015,9(6):12-15.]  
[7] Di Leo A,Curigliano G,Dieras V,et al. New approaches for improving outcomes in breast cancer in Europe [J]. Breast,2015,24(4):321-330.  
[8] Chinese Anti-Cancer Association,Committee of Breast Cancer Society. Chinese Anti-Cancer Association:Guideline and Standard of Prognosis and treatment of breast cancer[J].China Oncology,2015,25(9):692-754.[中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志,2015,25(9):692-754.]  
[9] Smith L,Qutob O,Watson MB,et al. Proteomic identification of putative biomarkers of radiotherapy resistance:a possible role for the 26S proteasome? [J]. Neoplasia,2009,11(11):1194-1207.  
[10] Voduc KD,Cheang MC,Tyldesley S,et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse [J]. J Clin Oncol,2010,28(10):1684-1691.  
[11] Wang Y,Yin Q,Yu Q,et al. A retrospective study of breast cancer subtypes:the risk of relapse and the relations with treatments [J]. Breast Cancer Res Treat,2011,130(2):489-498.  
[12] Kyndi M,Sorensen FB,Knudsen H,et al. Estrogen receptor,progesterone receptor,HER-2,and response to post-mastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer:the

- Danish Breast Cancer Cooperative Group[J]. J Clin Oncol, 2008,26(9):1419-1426.
- [13] Liu FF, Shi W, Done SJ, et al. Identification of a low-risk luminal a breast cancer cohort that may not benefit from breast radiotherapy[J]. J Clin Oncol, 2015,33(18):2035-2040.
- [14] Hattangadi-Gluth JA, Wo JY, Nguyen PL, et al. Basal subtype of invasive breast cancer is associated with a higher risk of true recurrence after conventional breast-conserving therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012,82(3):1185-1191.
- [15] Valentin MD, Da SS, Privat M, et al. Molecular insights on basal-like breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012,134(1):21-30.
- [16] Megale P, Taylor C, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials[J]. Lancet, 2014,383(9935):2127-2135.
- [17] Dragun AE, Pan J, Rai SN, et al. Locoregional recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preliminary results of a single institution study [J]. Am J Clin Oncol, 2011,34(3):231-237.
- [18] Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1~2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy [J]. J Clin Oncol, 2011,29(21):2852-2858.
- [19] Steward LT, Gao F, Taylor MA, et al. Impact of radiation therapy on survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. Oncol Lett, 2014,7(2):548-552.
- [20] Brollo J, Kneubil MC, Botteri E, et al. Locoregional recurrence in patients with HER2 positive breast cancer [J]. Breast, 2013,22(5):856-862.
- [21] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2012,490(7418):61-70.
- [22] Selz J, Stevens D, Jouanneau L, et al. Prognostic value of molecular subtypes, ki67 expression and impact of post-mastectomy radiation therapy in breast cancer patients with negative lymph nodes after mastectomy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012,84(5):1123-1132.
- [23] Zurrida S, Bagnardi V, Curigliano G, et al. High Ki67 predicts unfavourable outcomes in early breast cancer patients with a clinically clear axilla who do not receive axillary dissection or axillary radiotherapy[J]. Eur J Cancer, 2013,49(15):3083-3092.

## 作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。

《肿瘤学杂志》编辑部