

乳腺浸润性导管癌分子分型与临床特征的关系

李庆霞,邢雅军,赵 静,颜聪亚,张秀智,荀文娟

Correlation between Molecular Subtypes and Clinical Features in Invasive Ductal Carcinoma of Breast

LI Qingxia, XING Yajun, ZHAO Jing, YAN Congya, ZHANG Xiuzhi, XUN Wenjuan

First Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

Abstract:**Objective** To investigate the distribution of different molecular subtypes of invasive ductal carcinoma of breast (IDC), and analyze the correlation between molecular subtypes and clinical features. **Methods** A total of 100 patients with IDC from January 2006 to June 2011 were classified into four different subtypes according to estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and epidermal growth factor-2 (HER-2), and analyze their relation to the clinical features of IDC. **Results** Among all 100 cases, Luminal A subtype was the majority (65%), triple negative was the second largest group (17%), and Her-2 enriched and Luminal B type are the smallest groups (17% and 7%, respectively). The ages of patients of IDC subtype were mainly between 40 and 59 (73%). The ages of patients of Luminal A subtype were mainly between 40 and 49. The ages of the patients of the other three molecular subtypes were mainly between 50 and 59 ($P<0.05$). The distributions in different age groups had statistic significance ($P<0.05$). There were more lymph nodes metastasis in Luminal B (71.4%) and HER-2 enriched (63.6%) groups ($P<0.05$) than in Luminal A group (30.1%). The axillary lymph nodes metastasis rates of different molecular subtypes varied significantly ($P<0.05$). As for histopathologic grading, Luminal A patients were mainly grade I, and most Triple Negative patients were grade III ($P<0.05$). The difference had statistic significance ($P<0.05$). **Conclusion** The distributions of different molecular subtypes of IDC has significant difference. The molecular subtypes are related to the clinical features of IDC.

Key words: Invasive ductal carcinoma; Molecular subtype; Clinical feature

摘要:**目的** 探讨乳腺浸润性导管癌不同分子亚型的分布,并分析各分子亚型与临床特征的关系。**方法** 收集 2006 年 1 月-2011 年 6 月明确诊断为乳腺浸润性导管癌病例 100 例,根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、表皮生长因子受体-2(HER-2)的表达情况划分为四型,进一步分析不同分子亚型与浸润性导管癌临床特征的关系。**结果** 100 例中 Luminal A 型所占比例最大为 65%,7%为 Luminal B 型, Triple Negative 型占 17%, Her-2(+)型占 11%。各分子亚型乳腺浸润性导管癌患者发病年龄主要集中在 40~59 岁之间,占 73%, Luminal A 型发病年龄主要集中在 40~49 岁,而其他三型主要分布于 50~59 岁,四型在不同年龄组的分布上差异有统计学意义($P<0.05$); Luminal A 型淋巴转移发生率仅为 30.1%,而 Luminal B 型与 Her-2(+)型淋巴转移发生率较高,分别为 71.4%及 63.6%,各分子亚型的腋窝淋巴结转移率有显著差异($P<0.05$);病理组织学分级 I 级中 Luminal A 型所占比例最高,而 Triple Negative 型主要以 III 级为主,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 乳腺浸润性导管癌各分子亚型分布差异具有统计学意义,各分子亚型与其临床特征关系密切。

关键词: 乳腺浸润性导管癌;分子分型;临床特征

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

0 引言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,占女性

癌症死亡的 15%^[1],其发病是多因素、多基因、多阶段共同参与的结果。乳腺癌组织学及生物学行为的差异导致其对治疗的反应性不同,临床研究发现即使是病理类型及分期相同的患者,对同一治疗方案都存在明显的个体差异。传统的解剖分期虽然是比较成熟的风险评估指标,但已不能完全满足于临床。ER、PR、HER-2 最近被证实是乳腺癌的预后指标^[2],是影响乳腺癌患者预后及指导治疗的最重要

收稿日期:2012-07-17;修回日期:2012-10-29
基金项目:河北省科技支撑计划资助项目(11276103D-70)
作者单位:050051 石家庄,河北省人民医院肿瘤一科
作者简介:李庆霞(1973-),女,博士,副主任医师,主要从事乳腺癌内分泌治疗的研究

分子标志物,为肿瘤的个体化治疗提供依据。本研究根据 ER、PR 及 HER-2 的表达情况将 100 例乳腺浸润性导管癌病例分为 Luminal A 型、Luminal B 型、Triple Negative 型和 HER-2(+)型四种分子亚型,分析这四个亚型的分布情况,并对不同分子分型与患者年龄、肿瘤大小、腋窝淋巴结转移、病理组织学分级的关系作进一步分析,旨在为乳腺浸润性导管癌判断预后、制定个体化治疗策略等提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2006 年 1 月—2011 年 6 月间河北省人民医院经病理确诊为乳腺浸润性导管癌、病历资料记录完整、规范、准确,术前未行新辅助化疗、内分泌治疗或放疗患者共 100 例。年龄 31~80 岁,平均年龄 51.6 岁,其中 I 期 26 例,II 期 55 例,III 期 18 例,IV 期 1 例。

1.2 病例分组

根据患者乳腺癌组织的 ER、PR、HER-2 表达的情况划分分子亚型^[3]: Luminal A (ER+ 和(或)PR+, HER-2-)、Luminal B (ER+ 和(或)PR+, HER-2+), HER-2 过表达 (ER-, PR-, HER-2+) 和 Basal-like (ER-, PR-, HER-2-)。激素受体阳性标准^[4]:免疫组织化学结果显示,阳性表达在细胞核内,当确切定位超过 10%肿瘤细胞表达激素受体标记,即认为阳性。HER-2 免疫组织化学及 FISH、CISH 判读标准同《乳腺癌 HER-2 检测指南》^[5]:当 +++ 时认定为阳性,0~+ 为阴性,++ 时 FISH 或 CISH 检测存在基因拷贝数扩增,亦认定为阳性,否则认为阴性。

1.3 观察指标

四型乳腺浸润性导管癌患者分布比例、发病年龄、肿瘤大小、淋巴结转移情况及组织病理分级。

1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计学软件进行统计分析,计量资料符合正态分布采用均数±标准差表示,非正态分布采用中位值表表示,计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺浸润性导管癌分子亚型分布情况

在 100 例乳腺浸润性导管癌中, Luminal A 型 65 例,所占比例最高为 65%,然后依次为 Triple Negative 型 17 例 (17%), Her-2(+) 型 11 例 (11%), Luminal B 型 7 例 (7%), 见表 1。

2.2 各亚型临床分布特点

2.2.1 发病年龄 本研究显示乳腺浸润性导管癌患者发病年龄主要集中在 40~59 岁,这一年龄段的发病率占 73%, Luminal A 型患者发病年龄为 31~80 岁,平均 50.3 岁,其发病年龄相对其他三型较年轻,主要集中于 40~59 岁,并在 <40 岁组, Luminal A 型所占比例最高,达 15.4%; Luminal B 患者发病年龄为 33~57 岁,平均 50.8 岁, 85.7% 的此型患者发病年龄集中在 50~59 岁; Triple Negative 型患者发病年龄为 36~63 岁,平均 51.2 岁,其发病年龄同 Luminal B 型,主要集中在 50~59 岁,其比例为 58.8%; Her-2(+) 型患者发病年龄为 45~61 岁,平均为 54.1 岁,与其他三型相比,在 >59 年龄组,其发病率最高,达 18.2%。经统计分析,各分子亚型组有明显不同的年龄差异 ($P=0.029$), 见表 2。

表 1 100 例乳腺浸润性导管癌分子亚型分布情况(n)
Table 1 Distribution of different molecular subtypes of IDC(n)

Molecular subtype	ER	PR	HER-2	n
Luminal A	+	and/or +	-	65
Luminal B	+	and/or +	+	7
Triple Negative	-	-	-	17
Her-2(+)	-	-	+	11

表 2 不同分子亚型与发病年龄关系(n)
Table 2 Correlation between molecular subtypes and age(n)

Characteristic	Luminal A	Luminal B	Triple Negative	HER-2+	P
Age(years)					0.029
<40	10	1	1	1	
40~49	26	0	5	2	
50~59	18	6	10	6	
>59	11	0	1	2	

2.2.2 肿瘤大小 乳腺浸润性导管癌肿瘤大小主要集中在 2~5 cm 之间,占 63%。 Luminal A 型患者肿瘤直径≤2 cm 者所占比例最大,达 30.8%; 而 Triple Negative 型在肿瘤直径>5 cm 组中所占比例最高为 11.8%。经统计分析,乳腺浸润性导管癌各亚型在肿瘤大小分布上差异无统计学意义 ($P=0.942$), 见表 3。

表 3 不同分子亚型与肿瘤大小情况(n)
Table 3 Tumor size of different molecular subtypes of IDC(n)

Tumor size	Luminal A	Luminal B	Triple Negative	HER-2+	P
≤2 cm	20	2	5	3	
2~5 cm	41	5	10	7	0.942
>5 cm	4	0	2	1	

2.2.3 淋巴结状态 本研究显示 100 例乳腺浸润

性导管癌患者中,腋窝淋巴结转移阳性者为 37 例,其中 Luminal B 型及 HER-2 + 型腋窝淋巴结转移阳性率较高,分别达到 71.4%、63.6%;Luminal A 型及 Triple Negative 型腋窝淋巴结转移率基本相似,分别为 30.8%、29.4%;经卡方检验分析,乳腺浸润性导管癌各亚型在淋巴结转移状态上差异有统计学意义($P=0.043$)。进一步分析发现, Triple Negative 型患者组中腋窝淋巴结转移数 >3 个所占比例最大,明显高于其他三型达 80%,但检验结果显示差异无统计学意义($P=0.704$),见表 4。

表 4 不同分子亚型淋巴结转移情况(n)

Table 4 Axillary lymph node metastasis of different molecular subtypes of IDC(n)

Characteristic	Luminal A	Luminal B	Triple Negative	HER-2+	P
Lymph node metastasis					0.043
+	20	5	5	7	
-	45	2	12	4	
Number of Lymph node					0.499
$n\leq 3$	8	3	1	4	
$n>3$	12	2	4	3	

2.2.4 病理组织学分级 结果显示,组织学分级 I 级中 Luminal A 型构成比最高,达 13.8%, Triple Negative 型患者组织学分级 III 级所占比例最高,达 64.7%,统计结果显示各亚型组间差异具有显著统计学意义($P=0.002$),见表 5。

表 5 不同分子亚型病理组织学分级情况(n)

Table 5 Histological grade of different molecular subtypes of IDC[$n(\%)$]

Histological grade	Luminal A	Luminal B	Triple Negative	HER-2+	P
I	9(13.8)	0(0)	0(0)	0	
II	40(61.5)	7(100)	6(35.3)	7(63.6)	0.002
III	16(26.4)	0(0)	11(64.7)	4(36.4)	

3 讨论

目前认为,乳腺癌 TNM 分期不能识别具有不同生物学行为的肿瘤群,传统的影响乳腺癌预后的因素有肿瘤大小、组织病理学分级、淋巴结转移情况等,但要对病情作出全面的判断还远远不够。随着分子生物学技术的发展,越来越多的研究证实乳腺癌预后与很多分子标志物密切相关,这其中就包括 ER、PR 及 HER-2 等,它们不仅能更准确的反映肿瘤的生物学行为、判断患者的预后,还能够预测肿瘤对治疗的敏感度,为肿瘤的个体化治疗提供依据。

早在 2000 年,Perou 及 Sorlie 等^[6]就根据 ER、PR、HER-2 等不同基因表型将乳腺癌分为临床预后截然不同的亚群,分别 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 + 型、basal-like 型(即 Triple Negative 型)及 normal breast like 型。Calza 等^[7]分析 412 例乳腺癌患者得出相似的结论。由于基因分型的昂贵费用,使得其在临床上难以推广应用,并且发现基因芯片技术的分子亚型与免疫组织化学结果不完全一致。Nielsen 等^[8]率先证实在蛋白质水平对乳腺癌进行分型的可能性。Carey 等^[9]对 496 例乳腺癌患者通过免疫组织化学方法将蛋白水平分为 Luminal A 型、Luminal B 型、basal-like 型(Triple Negative 型)、HER-2 + 型。尽管这些分型都是基于欧美乳腺癌患者开展的,但 Yu^[4]等通过研究证实这样的分型同样适用于中国人。

有关分子分型对于中国乳腺浸润性导管癌患者的临床意义的研究鲜有文献报道。本研究利用免疫组织化学检测 ER、PR、HER-2 的表达对乳腺浸润性导管癌进行分子分型。结果显示, Luminal A 型所占比例最高,达 65%,然后依次为 Triple Negative 型 17%、HER-2 (+) 型 11%、 Luminal B 型 7%。Carey 等^[9]研究 496 乳腺癌患者发现 Luminal A 型最多,达 51%, Triple Negative 型 20%,而 Luminal B 型与 HER-2 (+) 型相对较少,分别为 16%、7%,还有 6%无法评价。而国内陈莉颖等^[10]对 218 例浸润性乳腺癌的研究发现, Luminal A 型 60.1%, Triple Negative 型 28.9%,而 Luminal B 及 HER-2 (+) 型都占 5.5%。本研究中各分子分型所占比例与陈莉颖等实验相似,而与国外研究出入较大,这可能与种族、组织病理等不同有关。本研究发现乳腺浸润性导管癌中 HER-2 (+) 型、 Luminal B 型在乳腺浸润性癌中所占比例小,这也从另一个角度说明乳腺浸润性导管癌中, HER-2 的阳性表达率较低,此种类型乳腺癌预后相对较好。

本研究显示乳腺浸润性导管癌患者发病年龄主要集中在 40~59 岁,平均发病年龄较晚为 51.6 岁。 Luminal A 型患者发病年龄相对其他三型年轻,主要集中在 40~49 岁,并在 <40 岁组, Luminal A 型所占比例最高,其他三型发病年龄相对较晚,主要集中在 50~59 岁。通常认为 35 岁以下发病者预后较差,本研究 Luminal A 型年龄分布呈现出的年轻化与 Calza 等^[7]发现年轻患者以 Triple Negative 型最多不相符,这可能是浸润性导管癌的病理类型特点,也不排除东西方乳腺癌的分子生物学特点存在差异。

本研究中病理组织学分级 I 级中 Luminal A

型患者的构成比最高达13.8%；Triple Negative 型在病理组织学分级Ⅲ级中所占比例最高达64.7%，这提示 Luminal A 型患者肿瘤分化程度较好，相对预后好，而 Triple Negative 型则相反。在淋巴结转移方面，Luminal B 型及 HER-2+ 型腋窝淋巴结转移阳性率较高，分别达到71.4%、63.6%，明显高于 Luminal A 及 Triple Negative 型的30.8%、29.4%，经统计分析，差异具有统计学意义($P=0.043$)。通过实验中表达 HER-2 的 Luminal B 型及 HER-2+ 型腋窝淋巴结转移率较高，而不表达 HER-2 的其他两型则具有较低的淋巴转移率，提示 HER-2 在乳腺浸润性导管癌淋巴结转移方面起重要作用。进一步对淋巴结转移阳性组四型的分析显示 Triple Negative 型在腋窝淋巴结转移数目>3 个组构成比高达80%，明显高于其他三型。虽然差异较明显，但统计分析显示差异无统计学意义($P>0.05$)。在淋巴结转移方面，本结果与国内张慧明等^[11]研究结果基本一致，显示 Triple Negative 型发生淋巴转移者比例不高于其他分子亚型，进一步说明 Triple Negative 型患者不良预后可能与发生血行转移有关。在肿瘤大小方面，Luminal A 型患者肿瘤直径≤2cm 者所占比例最大，而 Triple Negative 型在肿瘤直径>5cm 者中所占比例最高。这一结果与两型在病理组织分级分布上一致，但统计分析显示差异无统计学意义($P>0.05$)。

综合以上分析，100 例样本中，Luminal A 型所占比例最大，说明乳腺浸润性导管癌多数适合内分泌治疗；这一亚型分化较好，且通常是早期乳腺癌，淋巴结转移较其他三型少，提示这一类型患者预后相对较好；该类型发病年龄较其他类型年轻，是否会因发病年龄小而总生存较其他亚型患者差，这需要进一步长期随访研究证实。研究显示 Triple Negative 型在乳腺浸润性导管癌中所占比例仍较大，并此类患者肿瘤病理组织分级较差，缺乏特异性的治疗手段，进一步从分子水平深入对这一亚型研究显得很有必要。本研究表明，根据 ER、PR、Her-2 的不同状态从蛋白水平对乳腺浸润性导管癌进行的分

子分型与其临床特征关系密切，能够反映其生物学行为，有利于评判预后及制定个体化治疗策略。

参考文献：

[1] Jemal A, Siegel R, Xu J, *et al.* Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5):277-300.

[2] Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, *et al.* Invasive breast cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2011, 9(2):136-222.

[3] van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, *et al.* Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome[J]. Am J Pathol, 2002, 161 (6) : 1991-6.

[4] Yu K, Lee CH, Tan PH, *et al.* Conservation of breast cancer molecular subtypes and transcriptional patterns of tumor progression across distinct ethnic populations[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(16): 5508-17.

[5] Group of guideline of HER-2 detection in breast cancer. Guideline of HER-2 detection in breast cancer[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2006, 35(10):631-3. [《乳腺癌 HER-2 检测指南》编写组. 乳腺癌 HER-2 检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(10):631-3.]

[6] Perou CM, Serlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406 (6797):747-52.

[7] Calza S, Hall P, Auer G, *et al.* Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients[J]. Breast Cancer Res, 2006, 8(4):R34.

[8] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(16):5367-74.

[9] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, *et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. JAMA, 2006, 295 (21):2492-502.

[10] Chen LY, Chen HF, Fu N, *et al.* The clinical featurer of different molecular subtypes of 218 invasive breast cancer cases[J]. Xian Dai Zhong Liu Yi Xue, 2007, 15(8):1094-7. [陈莉颖, 陈红凤, 付娜, 等. 218 例不同分子亚型浸润性乳腺癌患者的临床特征[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(8):1094-7.]

[11] Zhang HM, Zhang BN, Xuan LX, *et al.* Clinical characteristics and survival in the operable breast cancer patients with different molecular subtypes[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2009, 31(6):447-51. [张慧明, 张保宁, 宣立学, 等. 可手术的不同分子亚型乳腺癌的临床特征和生存分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(6):447-51.]

[编辑:刘红武;校对:杨 卉]