

## 浸润性乳腺癌近似分子亚型的临床意义

耿其荣<sup>1</sup>, 刘冬耕<sup>1</sup>, 史艳侠<sup>1</sup>, 向锦<sup>2</sup>, 吕跃<sup>1</sup>

(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心 1. 内科; 2. 病理科, 广东 广州 510060)

**摘要:**【目的】探讨浸润性乳腺癌近似分子亚型的临床意义。【方法】回顾性分析浸润性乳腺癌患者,依据免疫组化雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、HER2水平将其近似划分为 Luminal A (ER+ 和/或 PR+, HER2-)、Luminal B (ER+ 和/或 PR+, HER2+)、HER2+(EP-, PR-, HER2+)和 Basal-like (EP-, PR-, HER2-) 4个分子亚型,各362、107、86和148例,对比分析该4型患者的分布比例、发病年龄、绝经状态、病理组织学类型、病理分级、肿瘤大小、淋巴结状态等临床特征及首次复发时间和部位的特点。【结果】所有703例患者中, Luminal A型比例最高,占51.5%; Luminal B和HER2+型所占比例最少。整体人群发病年轻,90.8%的患者在59岁以下。其中40岁以下患者 Luminal A型最多。不同分子亚型病理分级构成差异显著, Luminal A型中,组织学1级患者比例最高,并且T1期肿瘤比例明显高于其他各亚型, HER2+型则以T4期肿瘤最多。各亚型间淋巴结分布无明显差异,仅在 Luminal B和HER2+型出现N3高比例分布趋势。复发转移患者中, Luminal A型首次复发时间最长, HER2+型最短,且HER2+和Basal-like型肺转移率高。与国外报道不同,本研究未显示出各亚型中局部复发与远处转移的分布差异。【结论】蛋白标记近似分子分型简单明了,切实可行。国人乳腺癌具有蛋白标记近似的不同分子亚型,与国外大体相似, Luminal A型临床特征相对较好, HER2+型与Basal-like型具有较高的肺转移率。但仍有不同之处,尤其是 Luminal A型年龄分布呈现年轻化。

**关键词:** 乳腺癌; 分子分型; 临床特征

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2009)04-0458-05

### Clinical Significance of Approximated Molecular Subtypes of Invasive Breast Cancer

GENG Qi-rong<sup>1</sup>, LIU Dong-geng<sup>1</sup>, SHI Yan-xia<sup>1</sup>, XIANG Jin<sup>2</sup>, LU Yue<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, 2. Department of Medical Oncology, State Key Laboratory of Oncology in South China// Cancer Center, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the clinical significance of approximated molecular subtype. 【Methods】 Four different subtypes were defined by immunohistochemical (IHC) markers as estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and HER2. Clinical characteristics as distribution, age, menopausal status, histopathologic type and grading, tumor size, lymph node status, time to and place of first tumor recurrence were analyzed. 【Results】 Among all 703 cases, Luminal A was the majority (51.5%) and the least were Luminal B and HER2+. 90.8% the patients were less than 59 years old with Luminal A. Different subtype has different histopathologic grading. Luminal A was more than others among grading 1 tumors and it has more T1 tumors, while T4 tumors was most among HER2+ ones. Lymph nodes metastasis has no significant difference between different groups, other than high proportion tendency of N3 stage in Luminal B and HER2+. In addition, Luminal A has the longest time to the first recurrence while HER2+ was the shortest. Moreover, HER2+ and Basal-like have high rates of lung metastasis. Different from foreign reports, the distribution of the first recurrent place and distant metastases have no significant difference. 【Conclusion】 The classification of breast cancer approximated molecular subtype defined by IHC markers was feasible. The distribution is similar to other countries. Luminal A has rather better clinical characteristics while HER2+ and Basal-like have high rates of lung metastasis. However, Luminal A has the highest proportion of young patients, which is different from other countries.

**Key words:** breast cancer; molecular subtype; clinical characteristics

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2009, 30(4): 458-462; 467]

收稿日期: 2008-11-11

作者简介: 耿其荣, 硕士研究生, E-mail: gengqr@163.com; \* 通讯作者: 刘冬耕, 副主任医师, E-mail: liudonggeng@medmail.com.cn

乳腺癌的基因分型为肿瘤的个体化预后分析和治疗提供了可靠依据, 日益成为临床研究的重点方向。但实际操作中, 使用甲醛固定、石蜡包埋标本直接进行大样本基因检测分型, 费用昂贵, 可行性差, 难以推广应用于临床。因此, 有研究者<sup>[1]</sup>探索利用蛋白质标记物对乳腺癌进行分型, 结果表明在蛋白质水平上进行基因分型切实可行。但目前国内关于乳腺癌分子亚型的研究较少, 本文通过对浸润性乳腺癌的回顾, 依据雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、HER2 的水平将其划分为 4 组近似分子亚型, 对比分析该 4 型患者的分布比例、发病年龄、绝经状态、病理组织学分类、病理分级、肿瘤大小、淋巴结状态等临床特征及转移性乳腺癌的首次复发特点。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例特点

分析自 2000 年 1 月至 2008 年 5 月在我科收治, 接受过根治性手术且病理经我院确诊, ER、PR 及 HER2 表达记录完整的 703 例浸润性乳腺癌患者。

### 1.2 近似分子亚型分组

根据肿瘤组织免疫组化 ER、PR、HER2 的表达情况将乳腺癌划分为 4 型近似分子亚型: Luminal A 型 (ER+ 和/或 PR+, HER-2-), Luminal B 型 (ER+ 和/或 PR+, HER-2+), HER-2+ 型 (ER-, PR-, HER-2+) 和 Basal-like 型 (ER-, PR-, HER-2-)。ER、PR 结果判定: 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, 则认为属于阳性。HER2 免疫组化及 FISH、CISH 判读标准同《乳腺癌 HER2 检测指南》<sup>[2]</sup>。当 3+ 时认定为阳性, 0-1+ 为阴性, 2+ 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

4 型乳腺癌患者分布比例、发病年龄、绝经状态、病理类型、病理分级、肿瘤大小、淋巴结状态及转移性乳腺癌的首次复发时间及部位。首次复发时间依据明确的复发临床表现或影像学检查确定。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 统计学软件进行统计学分析, 计量

资料正态分布采用均数  $\pm$  标准差表示, 非正态分布采用中位值表示, 检验采用方差分析和秩和检验; 计数资料采用卡方检验,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 分子亚型分布情况

在 703 例乳腺癌中, Luminal A 型 362 例, 所占比例最高 (51.5%); 其次为 Basal-like 型, 148 例 (21.1%), Luminal B 型, 107 例 (15.2%); HER2+ 型最少, 86 例 (12.2%; 表 1)。

### 2.2 各亚型临床特征

2.2.1 发病年龄 整体发病平均年龄为 45.9 岁。其中, Luminal A 型年龄分布在 22 ~ 71 岁, 平均年龄 45.6 岁; Luminal B 型年龄分布在 27 ~ 70 岁, 平均年龄 46.9 岁; HER2+ 型年龄分布在 29 ~ 68 岁, 平均 47.6 岁; basal-like 型年龄分布在 17 ~ 81 岁, 平均 45 岁。进一步分析各年龄段在各分子亚型中的构成比, 从表 1 中可见, 各亚型多数病例都集中在 59 岁以下中青年年龄组, 59 岁以上老年组所占病例较少。Luminal A 型病例多集中在小于 50 岁年龄段, 尤其 < 40 岁年龄段比例最高; Luminal B 和 HER2+ 型相似, 主要集中在 50 ~ 59 岁年龄段; Basal-like 型在 40 ~ 49 岁年龄段所占比例最高, 分子亚型各组有明显不同的年龄差异组成 ( $P = 0.002$ )。

2.2.2 绝经状态 由表 1 所示, 本研究多数为绝经前病例, 尤其 Basal-like 型绝经前比例最高, 达 74.3%, 其次 Luminal A 型 68.3%, 而 Luminal B 型绝经后比例相对较高, 为 48.1%, 分子亚型各组有明显不同的绝经状态 ( $P = 0.002$ )。

2.2.3 病理组织学分类 703 例患者的病理组织学分类主要以浸润性导管癌为主, 占总数的 90%, 其次为髓样癌, 占总数的 4.3%, 尤其 HER2+ 及 Basal-like 亚型相对较高, 各占本组的 7% 和 6.1%。浸润性小叶癌和黏液腺癌也有少数病例, 各占总数的 2.5% 和 1.2%。其他极少见类型包括神经内分泌样癌、鳞癌、印戒细胞癌等, 各亚组病理类型无显著性差异 ( $P = 0.266$ )。

2.2.4 病理组织学分级 本研究中共 289 例 (41.1%) 患者有明确的病理组织学分级。由表 1 所见, Luminal A 型中组织学 1 级构成比最高, 而其

他3型则组织学3级构成较高,尤其HER2+最高,占58.1%,各亚型构成差异显著( $P = 0.015$ )。

2.2.5 肿瘤大小 依据AJCC 2002分期,按T分期对肿瘤大小进行分析。本研究中,共634例(90.2%)手术患者有明确的T分期,如表1显示。在4个亚型中,多数病例大小都集中在T2分期,但Luminal A型T1期比例(36.7%)明显高于其他

亚型,而T4期比例最低,仅占0.7%;T4期肿瘤在HER2+型中比例最高(16.3%),其次为Basal-like亚型(11.1%);各亚型肿瘤大小分布差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。

2.2.6 淋巴结状态 本研究中,共669例(95.2%)患者有明确的手术N分期,如表1显示,4组亚型中淋巴结阳性的例数都比淋巴结阴性的多,其中

表1 各分子亚型临床特征分布

Table 1 Distribution of different molecular subtypes and clinical characteristics

*n*(%)

Characteristic	All 703(100)	Luminal A 362(51.5)	Luminal B 107(15.2)	Her-2 + 86(12.2)	Basal-like 148(21.1)	<i>P</i>
Age, mean (SD)/years	45.9(10.2)	45.6(10.5)	46.9(9.6)	47.6(9.1)	45.0(10.4)	0.187
Age (range, years)		22~71	27~70	29~68	17~81	0.002
< 40 years	208(29.6)	121(33.4)	25(23.4)	20(23.3)	42(28.4)	
40 ~ 49 years	235(33.4)	117(32.3)	30(28.0)	27(31.4)	61(41.2)	
50 ~ 59 years	195(27.7)	84(23.2)	45(42.1)	32(37.2)	34(23.0)	
> 59 years	65(9.3)	40(11.1)	7(6.5)	7(8.1)	11(7.4)	
Menopausal status						0.002
Premenopausal	465(66.5)	246(68.3)	55(51.9)	54(63.5)	110(74.3)	
Postmenopausal	234(33.5)	114(31.7)	51(48.1)	31(36.5)	38(25.7)	
Uncertain	4	2	1	1	0	
Histopathologic type						0.266
Invasive ductal carcinoma	633(90.0)	323(89.2)	101(94.4)	79(91.9)	130(87.8)	
Medullary	30(4.3)	13(3.6)	2(1.9)	6(7.0)	9(6.1)	
Invasive lobular carcinoma	18(2.6)	12(3.3)	2(1.9)	0(0.0)	4(2.7)	
Mucoid adenocarcinoma	10(1.4)	6(1.7)	1(0.9)	0(0.0)	3(2.0)	
Others	12(1.7)	8(2.2)	1(0.9)	1(1.1)	2(1.4)	
Histopathologic grading	289(41.1)					0.015
1	18(6.2)	15(9.2)	1(2.2)	1(3.2)	1(2.0)	
2	152(52.6)	94(57.7)	25(54.3)	12(38.7)	21(42.9)	
3	119(41.2)	54(33.1)	20(43.5)	18(58.1)	27(55.1)	
Uncertain	414(58.9)	199	61	55	99	
AJCC T stage	634(90.2)					<0.001
1	188(29.6)	119(36.7)	23(25.9)	17(19.8)	29(21.5)	
2	330(52.1)	167(51.5)	46(51.7)	42(48.8)	75(55.6)	
3	83(13.1)	36(11.1)	18(20.2)	13(15.1)	16(11.8)	
4	33(5.2)	2(0.7)	2(2.2)	14(16.3)	15(11.1)	
Uncertain	69(9.8)	38	18	0	13	
Lymph node status	669(95.2)					0.221
Positive	432(64.6)	214(61.8)	73(72.3)	56(76.7)	89(60.1)	
Negative	237(25.4)	132(38.2)	28(27.7)	26(30.2)	51(34.5)	
N1	205(47.5)	113(32.6)	29(28.7)	22(25.6)	41(27.7)	0.336
N2	124(28.7)	58(16.8)	22(21.8)	17(19.8)	27(18.2)	
N3	103(23.8)	43(12.4)	22(21.8)	17(19.8)	21(14.2)	
Uncertain	34(4.8)	16	6	4	8	

HER2+型阳性淋巴结构成比最高(76.7%);其次为Luminal B型(68.2%);Luminal A(59.1%)和Basal-like(60.1%)型相对最低,各组间淋巴结阳性率无统计学差异( $P = 0.221$ )。进一步对N行组间分析,Luminal A和Basal-like有相似分布趋势,N1分期比例最高,而Luminal B和HER2+两型有N3高构成趋势,各型淋巴结亚组构成无差异( $P = 0.336$ )。

### 2.3 首次复发特点分析

本研究中,复发转移患者321例,年龄( $45 \pm 10$ )岁,均接受了规范的治疗。

2.3.1 各亚型首次复发时间分析 如表2所示,luminal A型的首次复发时间分布在3~98个月,中位时间为31个月;HER2+型首次复发时间分布在2~69个月,中位时间为16个月;Luminal B和Basal-like型首次复发时间居中,中位值分别为23和21个月,各亚组首次复发时间差异明显(图1,  $P < 0.001$ )。

表2 转移型乳腺癌分子亚型首次复发特点

Table 2 Different molecular subtype characteristics of breast cancer's first recurrence

Characteristic	All	Luminal A	Luminal B	Her-2 +	Basal-like	<i>n</i> (%)	<i>P</i>
Time to first recurrence	321(100)	137(42.7)	51(15.9)	53(16.5)	80(24.9)		
Median (range), m	31(2~98)	31(3~98)	23(5~96)	16(2~69)	21(4~69)		<0.001
Type of recurrence							0.765
Local relapse	48(15.0)	19(13.9)	11(21.6)	8(15.1)	10(12.5)		
Distant metastasis	273(85.0)	118(86.1)	40(78.4)	45(84.9)	70(87.5)		
Lung metastasis							<0.001
Yes	78(24.3)	28(20.4)	8(15.7)	17(32.1)	25(31.3)		
No	243(75.7)	109(44.9)	43(17.7)	36(14.8)	55(22.6)		
Live metastasis							0.027
Yes	85(26.5)	38(27.7)	15(29.4)	20(37.7)	12(15.0)		
No	236(73.5)	99(72.3%)	36(70.6)	33(62.3)	68(85.0)		

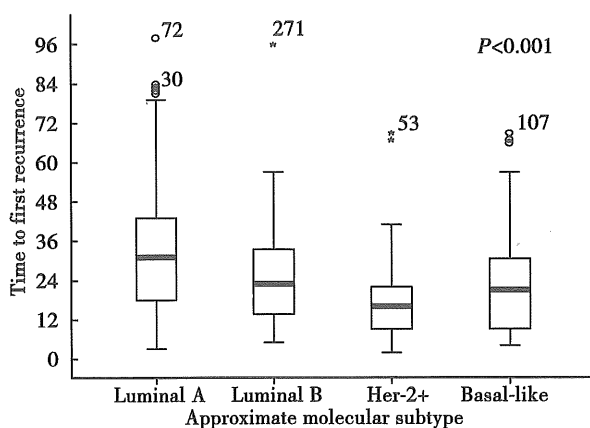


图1 不同分子亚型乳腺癌的首次复发时间分布图

Fig.1 Box plot of different approximate molecular subtype's time to first recurrence

2.3.2 首次复发部位分析 321例就诊的复发转移性乳腺癌患者中,局部复发48例(15%),远处转移273例(85%,表2),各亚组的构成比相似无差异( $P > 0.05$ )。进一步行肝肺转移亚组分析发

现,肝转移最多为HER2+型(37.7%),HER2+(32.1%)和Basal-like(31.3%)型则有较高比例的肺转移,各亚组间肝转移率( $P = 0.027$ )和肺转移率( $P < 0.001$ )存在差异。

## 3 讨论

目前认为,病理形态相同的乳腺癌,由于分子遗传学改变,在分子水平上高度异质,从而导致肿瘤的预后及对治疗的反应差别很大<sup>[3]</sup>。而以基因表达谱和基因芯片为基础提出的乳腺癌基因分型,能更精确的反应肿瘤的生物行为,判断预后,并有利于选择和研究更具针对性的个性化治疗方法。

早在2000年,Perou等<sup>[4]</sup>就根据不同的基因表型(ER、PR、HER2状态等)将乳腺癌分成临床预后截然不同的亚群,并得到相似的验证<sup>[5]</sup>。但由于费用昂贵等原因,目前此分型难以在临床上推广应用

用。Nielsen 等<sup>[1]</sup>于 2004 年率先证实了在蛋白质水平上对乳腺癌进行分型的可行性, Carey 等<sup>[6]</sup>进一步对 496 例乳腺癌患者进行研究, 通过免疫组化方法在蛋白质水平上将其分为 Luminal A 型 (ER+ 和/或 PR+, HER-2-), Luminal B 型 (ER+ 和/或 PR+, HER-2+), HER-2+ 型 (EP-, PR-, HER-2+), Basal-like 型 [EP-, PR-, HER-2-, cytokeratin 5/6(+), 和/或 HER1(+)] 和未分型 [EP-, PR-, HER-2-, cytokeratin 5/6(-) 和 HER1(-)]。后两型均为 ER、PR、和 HER-2 阴性的三阴性乳腺癌, 其中 basal-like 型为主, Nguyen 等<sup>[7]</sup>即以三阴性替代 basal-like 的近似分子分型作为标准开展临床研究。Yu 等<sup>[8]</sup>学者进一步分析了亚洲和高加索人群, 发现存在相似的分子分型, 证实该法同样适用于中国人。

本研究中, 我们利用此分型对 703 例浸润性乳腺癌患者进行了近似分子亚型分析。结果显示, Luminal A 型比例最高 51.5%, 其次为 Basal-like 型占 21.1%。由于我院近年已开展 FISH 及 CISH 技术检测 HER2 的基因扩增, Luminal B 和 HER2+ 分型分别占 15.2%、12.2%, 未受到 HER2 2+ 表达的影响, 与文献报道相似<sup>[6]</sup>, 进一步证实我国人群类似的分型分布特点。

本组资料中, 患者发病平均年龄为 45.9 岁, 66% 的患者都是绝经前和围绝经期患者, 发病较之国外人群提前, 体现出国人乳腺癌发病的年轻化, 此特点与杨名添等<sup>[9]</sup>报道相仿。另外, 我们发现, 40 岁以下 Luminal A 型比例最高, 而国外相应年轻患者则以 Basal-like 型比例最高, 我们推测, 东西方乳腺癌的分子生物学特点可能存在差异。

本资料中, 90% 的患者为浸润性导管癌, 具有不同生物学行为的各亚型间病理类型无明显差异。资料中各型间肿瘤组织学分级差异明显, Luminal A 型高分化比例最多, 其他三型低分化比例高, 尤其 HER2+ 及 Basal-like 型, 提示肿瘤分化差, 预后不良。关于肿瘤最大径, Luminal A 型小于 2 cm 肿瘤最多, 而 Luminal B 型大于 5 cm 肿瘤比例增高, HER2+ 型易出现肿瘤侵犯胸壁及皮肤。淋巴结转移方面, Luminal A 型的淋巴结转移多在 3 枚以内, 而余三型则多在 4 枚以上, 尤其 HER2+ 和 Luminal B 型在 9 枚以上的转移更高。这些特点都是国内初次报道。

本研究中, 不同分子亚型肿瘤预后不同。与整

体分布相比, 转移性乳腺癌中 Luminal A 型分布比例降低至 42.7%, 而其他三型的分布比例增高, 一定程度上反应了 Luminal B、HER2+ 和 Basal-like 三型较 Luminal A 型更易转移的特性。此外, Luminal A 型首次复发时间最长, 相对较晚出现复发转移, 而 HER2+ 型无复发生存时间最短, 与 Carey 等<sup>[6, 10]</sup>报道一致, 反映出 Luminal A 型相对较好的预后及 HER2+ 型早期复发特性。Nguyen 等<sup>[7]</sup>研究发现, luminal A 型局部复发最低, HER2+ 和 Luminal B 型局部复发率相对增高, 而 Luminal B 和 Basal-like 型相对于 Luminal A 远处转移率增高。本组资料未显示出各亚型中局部复发与远处转移的分布差异, 这可能是国人乳腺癌发病特点与国外不同之处, 也可能与样本量大小不同有关。这些特点与 Hicks 等<sup>[11]</sup>报道一致。而对于肺转移的这种靶向特异性, 目前研究考虑与该两型特定的基因表达及趋化性细胞因子受体有关<sup>[12]</sup>。因本研究只观察了初次复发部位, 脑转移病例数较少, 故未进行脑转移亚组分析。

本研究表明, 利用免疫组化 ER、PR 和 HER2 的表达对国人进行近似分子分型, 简单明了, 切实可行。国人乳腺癌各分子亚型的临床特征与国外报道大体相似, 但仍有不同之处, 尤其是 Luminal A 型年龄分布呈现明显年轻化。另外, Luminal A 型在四型中临床病理学特点相对较好, 首次复发最晚, 但是否会因发病年轻而总生存差于其他人种, 需要进一步长期随访研究证实。针对不同分子亚型特点的靶向治疗, 如内分泌及赫赛汀<sup>[13]</sup>明显改善了肿瘤的预后, 但对于 Basal-like 型乳腺癌, 除化疗外, 缺乏特异性的治疗选择。为精确洞悉肿瘤的生物行为, 寻找最佳治疗手段, 更深入的基因分型及相关预后分析是下一步的研究方向<sup>[14]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 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): 5367-5374.
- [2] 《乳腺癌 HER2 检测指南》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南 [J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(10): 631-633.
- [3] 朱美琴, 滕小玉, 姜文奇, 等. 乳腺癌病人血清 HER-2/neu 检测及其临床意义 [J]. 中山大学学报: 医学

(下转第 467 页 to page 467)