

## • 临床研究 •

## 乳腺癌不同分子亚型的临床特点和生存分析

连臻强 何洁华 王曦 唐军 杨名添

**【摘要】 目的** 探讨乳腺癌各分子亚型的临床特点及其预后情况。**方法** 回顾性分析 482 例可手术乳腺癌患者资料,以免疫组织化学技术为基础,把乳腺癌分为 4 种分子亚型:luminal A 型[ER(+)或 PR(+)且 HER-2(-)], luminal B 型[ER(+)或 PR(+)且 HER-2(+)], HER-2 过表达型[ER(-)、PR(-)且 HER-2(+)] 和 basal-like 型[ER(-)、PR(-)且 HER-2(-)],并分析其临床特点及预后情况。**结果** 全组共 482 例,其中 luminal A 型占 46.1%(222/482), luminal B 型占 14.7%(71/482), HER-2 过表达型占 10.4%(50/482), basal-like 型占 28.8%(139/482)。运用  $\chi^2$  检验各分子亚型在年龄、月经状况、肿瘤大小、淋巴结状况和临床分期等的差异均无统计学意义。全组有完整随访资料者共 441 例,中位随访时间 62 个月。随访结果显示,HER-2 过表达型和 basal-like 型的远处转移率均高于 luminal A 型,且差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.659, P = 0.009$ );运用 Kaplan-Meier 法分析各分子亚型的生存预后, luminal A 型的无病生存率、无远处转移生存率和总生存率最高, HER-2 过表达型和 basal-like 型的预后最差,差异有统计学意义(Log-Rank 检验,  $P$  均  $< 0.050$ )。**结论** 乳腺癌分子分型对患者预后的判断具有重要临床意义,有望成为今后制定乳腺癌个体化治疗的重要依据。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 分子亚型; HER-2; 预后

**【中图法分类号】** R737.9 **【文献标识码】** A

**Clinical features and survival analysis of molecular subtyping of breast cancer**

LIAN Zhen-qiang, HE Jie-Hua, WANG Xi, TANG Jun, YANG Ming-tian.  
Department of Breast Surgery, Cancer Center of Sun Yet-Sen University &  
State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Guangzhou 510060,

作者单位:510060 广州,中山大学肿瘤防治中心乳腺科 华南肿瘤学国家重点实验室(连臻强、何洁华、王曦、唐军、杨名添);510010 广州,广东省妇幼保健院乳腺病中心(连臻强)

通信作者:杨名添, E-mail: yangmt@mail.sysu.edu.cn

China

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical features and survival of molecular subtyping in breast cancer patients. **Methods** A total of 482 cases of operable breast cancer were analyzed retrospectively. Molecular subtypes, based on immunohistochemistry, were categorized as follows: luminal A [ER(+) or PR(+)/HER-2(-)], luminal B [ER(+) or PR(+)/HER-2(+)], HER-2(+) subtype [ER(-), PR(-)/HER-2(+)], and basal-like subtype [ER(-), PR(-)/HER-2(-)]. The clinical features and prognostic status were analyzed. **Results** Among the 482 cases, 222 cases (46.1%) were luminal A, 71 (1.7%) were luminal B, 50 (10.4%) were HER-2(+) subtype, and 139 (28.8%) were basal-like subtype. The molecular subtypes did not differ in age, menopausal status, tumor size, node status and TNM stage. Of the 482 cases, 441 had complete follow-up data, the median follow-up time was 62 months, ranging 36—88 months. Distant metastatic rates of HER-2(+) subtype and basal-like subtype were higher than that of luminal A, with statistically significant difference ( $\chi^2=11.659$ ,  $P=0.009$ ). Kaplan-Meier analysis showed DFS, DDFS and OS were the highest for luminal A and were poor for HER-2(+) subtype and basal-like subtype, with statistically significant difference (Log-Rank test,  $P<0.050$ ). **Conclusions** Molecular subtyping could provide important information to predict the prognosis of breast cancer and might be the important basis for individual treatment of breast cancer in future.

**【Key words】** Breast neoplasms; Molecular subtype; HER-2; Prognosis

临床上相同病理类型和病理分期的乳腺癌预后都会有所不同,甚至相差较大。传统的临床预后指标有其自身的局限性,尚不能完全反映乳腺癌的生物学特性。近年来,不少学者根据分子基因的表达,将乳腺癌进一步分类成不同的亚型,并发现不同分子亚型乳腺癌的预后有明显差异。本研究回顾分析 482 例可手术乳腺癌,以免疫组织化学技术为基础进行分型,并分析其临床特点及预后情况。

## 1 资料和方法

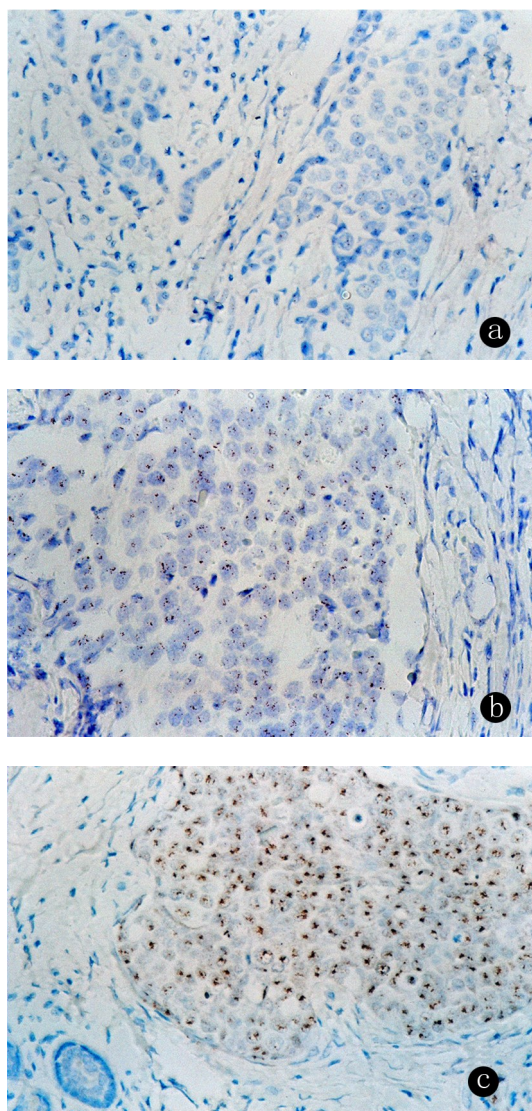
### 1.1 一般资料

本研究收集中山大学肿瘤防治中心 2000 年 1 月至 2001 年 12 月行手术治疗且有 ER、PR、HER-2 免疫组织化学检测等资料的乳腺癌患者共 482 例。所有病例均为女性,年龄 21~78 岁,中位年龄 46 岁。其中浸润性导管癌 472 例,浸润性小叶癌 7 例,导管内癌 3 例。根据 2002 年国际抗癌联盟乳腺癌临床分期的标准,0 期 3 例,Ⅰ期 89 例,Ⅱ<sub>A</sub> 期 166 例,Ⅱ<sub>B</sub> 期 97 例,Ⅲ期 127 例。免疫组织化学资料:ER(-) 270 例,ER(+) 212 例;PR(-) 219 例,PR(+) 263 例;HER-2(-) 151 例,HER-2 1+ 211 例,HER-2 2+ 43 例,HER-2 3+ 77 例。

482 例中接受根治术 311 例,改良根治术 167 例,保乳手术 4 例。术后接受化疗 415 例,接受放疗 99 例。激素受体阳性的患者,均接受 5 年三苯氧胺或托瑞米芬治疗。

## 1.2 免疫组织化学分子分型的标准

本研究对 HER-2 免疫组织化学检测为 2+ 者,均进行色素原位杂交法(chromogenic in situ hybridization, CISH)检测。CISH 试剂盒(ZYMED SPoT HER-2 CISH™ Kit 84-0146)购自北京中杉试剂公司。根据美国 ZYMED 公司试剂盒说明书提供的 CISH 的判断标准:大于 50% 的肿瘤细胞每个核内有 1~5 个信号点者为无扩增;大于 50% 的肿瘤细胞每个核内有 6~10 个信号点者为低拷贝扩增;大于 50% 的肿瘤细胞每个核内有多于 10 个信号点或凝结成团块状、簇状信号颗粒者为高拷贝扩增(图 1)。



a: 无扩增;b:低拷贝扩增;c:高拷贝扩增

图 1 HER-2 基因在乳腺癌组织的表达(CISH ×400)

根据 Carey 等<sup>[1]</sup>的标准,本研究中把乳腺癌分成以下 4 种亚型: luminal A 型[ER(+)或 PR(+)且 HER-2(-)], luminal B 型[ER(+)或 PR(+)且 HER-2(+)], HER-2 过表达型[ER(-), PR(-)且 HER-2(+)]和 basal-like 型[ER(-), PR(-)且 HER-2(-)]。其中 HER-2(+) 的定义为 HER-2 免疫组织化学检测为 3+ 或 CISH 检测阳性(高或低拷贝扩增), HER-2(-) 的定义为 HER-2 免疫组织化学检测为(-~1+)或 CISH 检测阴性(无扩增)。

### 1.3 统计学方法

各组数据间的比较采用  $\chi^2$  检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,采用 Log-Rank 检验比较各亚型组生存曲线的差异,  $P < 0.050$  为差异有统计意义。所有统计资料均采用 SPSS 10.0 for Windows 软件进行分析。

## 2 结果

### 2.1 各分子亚型的表达情况

HER-2 免疫组织化学检测为 2+ 者共 43 例,均进行 CISH 检测,其中 CISH 检测阳性 46.5%(20/43), CISH 检测阴性 54.5%(23/43)。全组 482 例乳腺癌, luminal A 型占 46.1%(222/482), luminal B 型占 14.7%(71/482), HER-2 过表达型占 10.4%(50/482), basal-like 型占 28.8%(139/482)。

### 2.2 各分子亚型的临床病理特点

本组研究中,乳腺癌各分子亚型在年龄、月经状况、肿瘤大小、淋巴结状况和临床分期方面差异均无统计学意义(表 1)。

### 2.3 各分子亚型的预后分析

全组 482 例中有完整随访资料者 441 例,随访时间 36~88 个月,中位随访时间 62 个月。全组局部复发共 34 例, HER-2 过表达型、basal-like 型、luminal B 型和 luminal A 型局部复发率的差异无统计学意义( $P = 0.430$ )。全组共 84 例发生远处转移, HER-2 过表达型、basal-like 型、luminal B 型和 luminal A 型远处转移率差异有统计学意义( $P = 0.009$ , 表 2), 且 luminal A 型明显低于其他亚型。

运用 Kaplan-Meier 法分析乳腺癌各分子亚型的无病生存(disease-free survival, DFS)、无远处转移生存(distant disease-free survival, DDFS)和总生存(overall survival, OS)曲线(图 2~4)。结果显示, luminal A 型的 DFS 和 DDFS 均明显优于 HER-2 过表达型、basal-like 型和 Luminal B 型, 且差异有统计学意义( $P < 0.050$ )。而 HER-2 过表达型和 basal-like 型的 OS 明显低于 luminal A 型, 且差异有统计学意义(Log-Rank 检验,  $P$  均  $< 0.050$ )。

## 3 讨论

乳腺癌临床上复杂的生物学行为由其内在分子基因表型的异质性所决

表 1 482 例乳腺癌各分子亚型的临床病理特点

临床因素	分子分型[例(%)]				$\chi^2$ 值	P 值
	luminal A	luminal B	HER-2 过表达	basal-like		
年龄					5.141	0.162
≤46 岁	121(54.5)	39(54.9)	19(38.0)	68(48.9)		
>46 岁	101(45.5)	32(45.1)	31(62.0)	71(51.1)		
月经					4.841	0.184
绝经前	149(67.1)	50(70.4)	27(54.0)	85(61.2)		
绝经后	73(32.9)	21(29.6)	23(46.0)	54(38.8)		
肿瘤大小(T)					3.173	0.787
T≤2 cm	68(30.6)	19(26.8)	15(30.0)	35(25.2)		
5 cm ≥ T > 2 cm	133(59.9)	45(63.4)	29(58.0)	84(60.4)		
T>5 cm	21(9.5)	7(9.9)	6(12.0)	20(14.4)		
淋巴结					1.115	0.774
阳性	116(52.3)	32(45.1)	25(50.0)	70(50.4)		
阴性	106(47.7)	39(54.9)	25(50.0)	69(49.6)		
临床分期					5.555	0.784
0~Ⅰ期	45(20.3)	10(14.1)	10(20.0)	27(19.4)		
Ⅱ <sub>A</sub> 期	83(37.4)	24(33.8)	17(34.0)	42(30.2)		
Ⅱ <sub>B</sub> 期	40(18.0)	19(26.8)	9(18.0)	29(20.9)		
Ⅲ期	54(24.3)	18(25.4)	14(28.0)	41(29.5)		

表 2 441 例乳腺癌各分子亚型的复发转移情况

预后	分子分型[例(%)]				$\chi^2$ 值	P 值
	luminal A	luminal B	HER-2 过表达	basal-like		
局部复发					2.762	0.430
无	192(94.1)	59(93.7)	42(89.4)	114(89.8)		
有	12(5.9)	4(6.3)	5(10.6)	13(10.2)		
远处转移					11.659	0.009
无	179(87.7)	48(76.2)	34(72.3)	96(75.6)		
有	25(12.3)	15(23.8)	13(27.7)	31(24.4)		

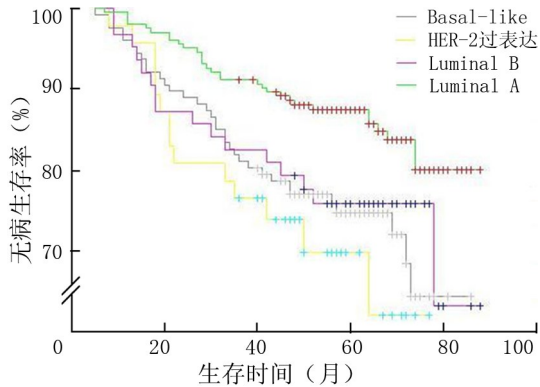


图 2 各分子亚型乳腺癌患者的无病生存曲线

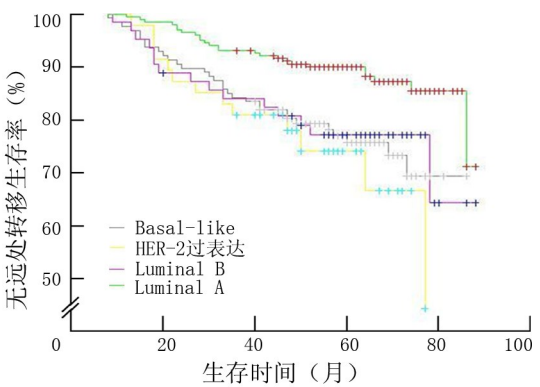


图 3 各分子亚型乳腺癌患者的无远处转移生存曲线

定,因此乳腺癌的分子基因分型对临床预后的预测及治疗方案的制定均有重要指导作用。Perou 和 Sorlie 等<sup>[2-4]</sup>根据基因表达的聚类分析,把乳腺癌分为 5 种不同的亚型: luminal A、luminal B、HER-2 过表达型、basal-like 和 Normal-like 亚型,且各型乳腺癌患者均有不同的预后。然而,乳腺癌基因检测方法尚无统一标准,并且难以在临床上广泛应用。目前,许多学者根据临床上常

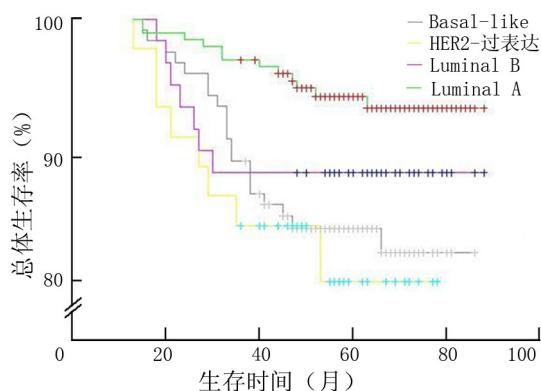


图 4 各分子亚型乳腺癌患者的总生存曲线

用的免疫组织化学指标将乳腺癌分为 4 种不同的分子亚型: luminal A 型 [ER(+)或 PR(+)且 HER-2(-)], luminal B 型 [ER(+)或 PR(+)且 HER-2(+)], HER-2 过表达型 [ER(-)、PR(-)且 HER-2(+)] 和 basal-like 型或三阴性 [ER(-)、PR(-)且 HER-2(-)]<sup>[1,5]</sup>。

Adebamowo 等<sup>[6]</sup>报道了尼日利亚 192 例乳腺癌的免疫组织化学分子分型情况, luminal A 型占 77.6%, luminal B 型占 2.6%, HER-2 过表达型约占 4.0%, basal-like 型占 15.8%。Carey 等<sup>[1]</sup>回顾分析美国卡罗莱纳州乳腺癌研究组 496 例乳腺癌,其中 luminal A 型占 51.4%, luminal B 型占 15.5%, HER-2 过表达型占 6.7%, basal-like 型占 20.2%,不能分型者占 6.3%。本研究的 482 例中, luminal A 型占 46.1%, luminal B 型占 14.7%, HER-2 过表达型占 10.4%, basal-like 型占 28.8%。

Carey 等<sup>[1]</sup>的资料还显示, basal-like 和 luminal A 的分布存在种族差异。在非裔美国妇女中,绝经前妇女 basal-like 型(39%)多于绝经后者(14%),而非裔妇女的 basal-like 型在绝经前和绝经后的比例则无差异。luminal A 型在非裔美国妇女中更多见于绝经后妇女(59%),绝经前妇女较少见(36%),而非裔妇女中 luminal A 型的比例在绝经前和绝经后均无差异。另外,年龄、月经状况、淋巴结状况和细胞学分级等临床病理学指标在各分子亚型间的差异均有统计学意义 ( $P < 0.050$ ),但各分子亚型在临床分期方面差异无统计学意义 ( $P = 0.060$ )。本研究结果显示,年龄、月经状况、肿瘤大小、淋巴结状况和临床分期等临床病理学指标在乳腺癌各分子亚型间的差异均无统计学意义 ( $P > 0.050$ )。在不同的研究中,乳腺癌各分子亚型的分布和临床特点的差异可能与研究对象的人种、检测的技术和标准、研究环境等因素有关。

乳腺癌分子亚型与远处转移密切相关。有文献报道, basal-like 亚型是影响远处转移的重要因素<sup>[7-8]</sup>。Ihemelandu 等<sup>[8]</sup>报道 372 例乳腺癌病例中位随访 36 个月的结果显示,各分子亚型的局部复发差异无统计学意义,但 basal-like 型的远处转移率明显高于 luminal A 型、HER-2 过表达型和 luminal B

型(42.9%、37.1%、11.4%和 8.6%,  $P < 0.001$ ), 且 basal-like 型是预测远处转移的独立预后因素。Haffty 等<sup>[9]</sup>回顾分析 482 例行保乳手术患者, 中位随访 7.9 年, 结果显示 basal-like 型的远处转移明显高于其他亚型, 也是预测远处转移的独立预后因素, 而局部复发和其他亚型相比差异无统计学意义。本研究中位随访 62 个月的结果显示, HER-2 过表达型和 basal-like 型的远处转移率均高于 luminal A 型, 且差异有统计学意义( $P = 0.009$ ); 而各分子亚型的局部复发差异无统计学意义( $P = 0.430$ )。

乳腺癌分子亚型与生存预后也密切相关。Ihemelandu 等<sup>[5]</sup>报道 372 例的结果显示, basal-like 型、HER-2 过表达型、luminal A 型和 luminal B 型的平均生存期分别为 63.3、64.4、73.4 和 77.6 个月, 各亚型中 basal-like 型和 HER-2 过表达型预后最差, 且差异有统计学的意义( $P = 0.040$ )。Carey 等<sup>[1]</sup>报道的 496 例乳腺癌, 随访期为 8.1~11.2 年, 结果也显示, HER-2 过表达型和 basal-like 型预后最差, luminal A 型预后最好, 且差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。Bauer 等<sup>[10]</sup>回顾性分析 basal-like 型和其他亚型乳腺癌患者的临床资料后, 也发现 basal-like 型患者预后较差。本研究 441 例有完整随访资料的病例, 中位随访 62 个月, 结果显示, 无论 DFS、DDFS 或 OS, basal-like 型和 HER-2 过表达型的预后均最差(本组所有病例均未接受 Trastuzumab 等生物靶向治疗), 而 luminal A 型预后最好, 与上述文献报道相仿。

对于 HER-2 过表达的乳腺癌患者如何改善其预后, 许多研究表明接受 Trastuzumab 治疗可显著受益<sup>[11-12]</sup>。而 basal-like 乳腺癌有其自身生物学特点, 临床上对内分泌和 Trastuzumab 治疗效果不佳, 因而如何提高此部分患者的预后仍有待进一步研究。

目前乳腺癌的分子分型仍未完善, 不同的检测技术方法和标准也会影响分子分型的结果<sup>[13]</sup>。但乳腺癌的分子分型不仅有助于判断预后, 还有助于预测肿瘤对治疗的反应<sup>[14]</sup>。本研究结果也显示, 不同分子分型乳腺癌预后有明显的差异, 但如何针对具体的亚型进行有效的治疗仍有待进一步临床研究。随着生物技术的发展, 新的基因分子靶点的发现也将不断对现有分型进行补充和发展, 为临床上进行个体化治疗提供重要的依据。

### 参考文献

- [1] Carey L A, Perou C M, Livasy C A, *et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 2006, 295:2492-2502.
- [2] Perou C M, Sørli T, Eisen M B, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406:747-752.
- [3] Sorlie T, Perou C M, Tibshirani R, *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98:10 869-10 874.
- [4] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in inde-

- pendent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100:8418—8423.
- [5] Ihemelandu C U, Leffall L D Jr, Dewitty R L, *et al.* Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. J Surg Res, 2007, 143:109—118.
- [6] Adebamowo C A, Famooto A, Ogundiran T O, *et al.* Immunohistochemical and molecular subtypes of breast cancer in Nigeria. Breast Cancer Res Treat, 2008, 110:183—188.
- [7] Dent R, Trudeau M, Pritchard K I, *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res, 2007, 13:4429—4434.
- [8] Ihemelandu C U, Naab T J, Mezghebe H M, *et al.* Basal cell-like (triple-negative) breast cancer, a predictor of distant metastasis in African American women. Am J Surg, 2008, 195: 153—158.
- [9] Haffty B G, Yang Q, Reiss M, *et al.* Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. J Clin Oncol, 2006, 24:5652—5657.
- [10] Bauer K R, Brown M, Cress R D, *et al.* Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER-2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. Cancer, 2007, 109: 1721—1728.
- [11] Smith I, Procter M, Gelber R D, *et al.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-positive breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet, 2007, 369: 29—36.
- [12] Romond E H, Perez E A, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. N Engl J Med, 2005, 353: 1673—1684. [13] Bertucci F, Finetti P, Cervera N, *et al.* How basal are triple-negative breast cancers? Int J Cancer, 2008, 123:236—240.
- [14] Carey L A, Dees E C, Sawyer L, *et al.* The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res, 2007, 13 :2329—2334.

(收稿日期:2009-01-09)

(本文编辑:罗承丽)

连臻强,何洁华,王曦,等. 乳腺癌不同分子亚型的临床特点和生存分析[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3(2):139—146.