

• 国外医学报道 •

基于分子亚型的乳腺癌预后和疗效预测

就乳腺癌的分子改变、细胞组成和临床结局而言,乳腺癌是一种异质性疾病。这种异质性对发展与临床预后或预测有关的肿瘤分类是一种挑战。微阵列基因表达谱分析可使学者们深入了解乳腺肿瘤的复杂性,并可用于提供标准临床评估以外的预后信息。例如,21-基因 OncotypeDx 检测可用于对早期 ER 阳性乳腺癌患者进行危险分层。增殖或基因组分级也是 ER 阳性肿瘤的有效预测因子。此外,70-基因 MammaPrint 微阵列检测对 ER 阳性和 ER 阴性、淋巴结阴性的早期乳腺癌有预测意义。乳腺癌的分子亚型包括 luminal A (Lum A) 型、luminal B (Lum B) 型、HER-2 过表达型、basal-like 型和 normal-like 型,并且各分子亚型均已通过微阵列和层次聚类分析广泛地进行了研究。为改善乳腺癌患者的预后,促进化疗预测标准化,形成结合乳腺癌分子亚型的风险预测模型,Joel 等在 2009 年 2 月的《J Clin Oncol》上发表了题为“Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes”的论著。作者通过未接受全身性辅助治疗的患者和接受紫杉醇、氟尿嘧啶、阿霉素和环磷酰胺(T/FAC)新辅助化疗患者这两个队列研究了乳腺癌分子亚型单独和作为复发预测因子一部分的功效,同时将其与使用病理分期、分级、常规分子标记状态(ER 和 HER-2)普通模型进行对照比较。作者认为:分子亚型的诊断可为患者的预后和预测标准参数提供重要信息;预后风险评估对处理淋巴结阴性乳腺癌有重要帮助;亚型和风险评估也可用于评价新辅助化疗的疗效。本文对其研究结果进行简要介绍。

作者主要使用微阵列和定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)对 189 例乳腺癌标本进行检测,改进了 50-基因分子亚型的测定技术。随后作者对 761 例未行全身辅助治疗患者进行预后分析,并分析了 133 例接受紫杉醇和阿霉素方案新辅助化疗患者的病理完全缓解(pCR)情况。其中临床标记状况相对应分子亚型的分布情况是:在微阵列测定组中,ER 阳性的肿瘤有 626 例, luminal(A 或 B)型占 73%, HER-2 过表达占 11%, basal-like 型占 5%, normal-like 型占 12%。相反,在 ER 阴性的肿瘤中, luminal 型占 11%, HER-2 过表达占 32%, basal-like 型占 50%, normal-like 型占 70%。此外, 64%(21/33)临床 HER-2(clinical HER-2, HER-2clin)阳性的肿瘤在基因表达上 HER-2 过表达,只有 2 例(6%)是 basal-like 型。尽管多数 HER-2clin 阴性的肿瘤是 luminal 型(56%),仍有 9% 是 HER-2 过表达型, 24% 是 basal-like 型。虽然分子亚型的诊断与 ER 或 HER-2 状况的分布明显不同,但所有的分子亚型仍代表了 ER 阳性、ER 阴性、HER-2 阳性和 HER-2 阴性的

分类。这一发现表明单独的 ER 和 HER-2 状况不能准确地反映分子亚型的状况。对于淋巴结阴性、未行全身辅助治疗的患者,以及通过 ER 状况分层的患者而言,分子亚型是其无复发生存的重要影响因素。

作者对淋巴结阴性乳腺癌患者复发风险的评估采用单独分子亚型和联合临床变量检验的 Cox 模型,并且分 3 种模型对淋巴结阴性且未行全身辅助治疗患者进行多因素分析。模型 A 中,分子亚型、肿瘤大小(T_1 与大于 T_1)以及组织学分级是复发风险(ROR)的重要影响因素。由于绝大多数(95.9%) basal-like 型肿瘤组织学分级是中或高级,因此,在模型 B 中未进行组织学分级后分析, basal-like 分型是影响预后的重要因素。模型 C 表明,在淋巴结阴性患者中分子亚型是 ROR 的重要影响因素。包括分子亚型和临床变量的模型明显好于单独使用临床因素或分子亚型,两者差异有统计学意义($P < 0.0001$)。进行 C-index 比较后发现,单用分子亚型的预测效果较单独用临床变量时明显提高;联合临床和分子亚型较单独使用分子亚型或临床变量有显著提高。然而组织分级的信息不能明显提高联合使用的 C-index,这表明组织分级的预后价值被分子亚型提供的信息所替代。联合临床和分子亚型的预后模型可将预后分为低危、中危和高危,但只有 Lum A 组包含了低危患者。联合临床和分子亚型的预后分值和 5 年复发率可呈直线相关。

在分子亚型对 T/FAC 方案新辅助化疗反应的预测方面,作者研究了分子亚型和临床标记与 T/FAC 方案新辅助化疗反应 pCR 的关系。多因素分析分子亚型联合临床标记(ER、PR、HER-2)对新辅助化疗反应预测的作用,分为包括或不包括组织学分级两组。结果显示唯一有意义的变量是分子亚型。作者发现单独使用分子亚型模型预测 pCR,预测对化疗无反应的灵敏度是 94%,特异性是 97%。高危评分的肿瘤患者,新辅助化疗的 pCR 率会更高,这与“惰性”的 ER 阳性肿瘤(Lum A)对化疗反应小相一致。然而,不同于 ROR 模型在预后的表现,对于 pCR, ROR 似乎有一个平台,这证明高危肿瘤有明显的抵抗化疗现象。

作者采用 qRT-PCR 技术,进一步对 279 例不同治疗队列的患者进行亚型分级验证和危险预测。患者标本选自 1976 年至 1995 年的福尔马林固定石蜡包埋标本。结果显示,亚型分层与生存分布和微阵列分布是一致的, ROR 评分对远期复发的预测有重要意义。这些陈年标本组同样通过免疫组化(IHC)对临床标记(ER 和 HER-2)进行评分,并与基因表达的测试进行对比。基因表达结果显示, ESR1 和 ERBB2 较 IHC 有更高的灵敏度和特异度。qRT-PCR 与 IHC 比较,其优点在于避免了如视觉等主观干扰以及能够定量分析。

考虑到分子亚型特性的潜在临床意义,作者使用多个队列和平台验证了统计源基因样本集,建立了一种标准化分类方法。作者在人群水平评估微阵列预测分析 50(PAM50)以及相关的标准分子标记。结果显示,对于诊断为

ER 阳性或阴性肿瘤的患者,所有分子亚型都对预后预测有重要临床意义。因此,分子亚型并不仅仅是反映 ER 状态的一种分类方法。

在 HER-2clin 阳性的标本中分子亚型未显示对预后预测有重要意义;但是,这类患者的例数及随访均较少。尽管如此,HER-2clin 阳性患者分层为 HER-2-过表达后,HER-2-过表达和 luminal 亚型的曲线明显偏离,前者预后差,后者预后好。作者发现 6% 的 HER-2clin 阳性肿瘤为 basal-like 型。这表明表达基底标识 HER-2clin 阳性的肿瘤,若给予曲妥珠单克隆抗体和长春瑞滨化疗,效果可能会更差。

大约 1/3 HER-2 过表达亚型不是 HER-2clin 阳性,这说明表现为 ER 阴性、非 basal 的亚型并不是源于 HER-2 基因的扩增。选定 HER-2 过表达的典型标本同样高表达 17q12 ~ 21 扩增基因(HER-2/ERBB2 和 GRB7), FGFR4(5q35), TMEM45B(11q24), GPR160 (3q26)。此外,其他生长因子受体如表皮生长因子受体也有助于对 HER-2 过表达的基因分类。

作者发现大约 10% 的乳腺癌可归为 normal-like 型,即为 ER 阳性或 ER 阴性,预后居中。因为 normal-like 分类是从研究正常乳腺组织发展而来,作者推测 normal-like 型主要是由于肿瘤标本中高比例正常细胞的“污染”而造成的伪像。此外,其他解释包括:normal-like 型是一群生长缓慢的 basal-like 肿瘤,缺乏表达增殖基因;也有被指是如同 claudin 低表达肿瘤的一个潜在的新亚型。需要进行详细的组织学、免疫组化和基因表达分析来解析这些组织。由于尚不明确,在建立 ROR 模型时,作者排除了 normal-like 型标本。

多因素分析未行全身辅助治疗患者的预后时,作者认为最好的模式是使用分子亚型合并病理分期。因为病理分期在新辅助治疗组诊断中不可行,作者使用了组织学分级和临床标记作为切除前预测化疗反应的预测标准。单用分子亚型模型的 ROR 评分同样对新辅助化疗有预测价值。ROR 预测的优势之一是鉴定了 Lum A 组的患者。这组患者的 ROR 评分较低,不可能从新辅助化疗获益。因此,基于亚型的 ROR 与针对 ER 阳性、淋巴结阴性患者的 Oncotype Dx 复发评分是相似的。而且,PAM50 分析对所有的患者提供了 ROR 评分,包括 ER 阴性患者,对所有患者而言是预测新辅助治疗反应的较好方法。

总之,基于 PAM50 基因组的内在亚型和危险预测显著增加了病理分期、组织分级、标准临床分子标记的预后和预测价值。qRT-PCR 分析能够应用于存档的乳腺组织,这将对回顾性研究和前瞻性临床病例研究很有帮助。

(唐振宁 摘译 范林军 审校)

(收稿日期:2009-03-06)

(本文编辑:罗承丽)

唐振宁 摘译,范林军 审校. 基于分子亚型的乳腺癌预后和疗效预测[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2009,3(2):242-244.