

· 国外医学报道 ·

使用免疫组织化学标志物改进受体三阴性乳腺癌患者的预后评估

乳腺癌一般按照其基因表型分类,但现在越来越趋向于按照免疫组化(IHC)染色结果进行分类。这种分类在一些回顾性研究中其益处凸显,特别体现在对 ER(-)、PR(-)、HER-2(-)、CK5/6(+)以及表皮生长因子受体(EGFR)(+)等标志物不同排列组合的预后研究中。Marc Tischkowitz 等在 2007 年 7 月 24 日出版的 BioMed Central 上介绍了使用免疫组化标志物法改进受体三阴性乳腺癌患者预后评估的新方法。本文对其主要内容进行介绍。

Perou 等使用 DNA 微阵列技术进行基因表达的研究,发现了许多不同的乳腺癌亚型,而且其预后也不相同。这些亚型中雌激素受体(ER)阴性包括三大主要类型:ER(-)/HER-2(-)、ER(-)/HER-2(+),类似正常/未分类型,还有至少 2 种 ER(+)肿瘤(鲁米那 A 型和鲁米那 B 型)。基底样肿瘤通常高表达乳腺上皮细胞特征,表达谱包括复层上皮细胞角蛋白 5、14、15 和 17。基底样乳腺癌占乳腺浸润性导管癌的 15%,在非洲妇女中十分普遍。一般病理组织学和分子生物学研究认为基底细胞样癌通常分级较高,有区域性坏死,或有典型的表现型,有特殊的遗传学改变(包括频繁的 TP53 突变)。

目前广泛使用 DNA 微阵列这一金标准进行乳腺癌的亚型分类,但当前这些福尔马林固定、石蜡包埋的标本不适宜进行大规模的临床回顾性研究。在这种情况下,免疫组化(IHC)染色技术便显示出优势。但对于基底样乳腺癌免疫组化研究的最适宜条件目前尚不清楚。受体“三阴性表型”TNP[ER(-)、PR(-)、HER-2(-)]已经逐渐被认为是临床上常用的基底样乳腺癌的替代性标志物。尽管绝大多数基底样乳腺癌不表达 ER、PR 和 HER-2,但基底样乳腺癌和 TNP 乳腺癌的表达并不完全重叠。可是将 ER(-)、HER-2(-)、CK5/6(+)和/或表皮生长因子受体(EGFR)+基本核心表型(CBP)进行组合的表达谱与基底样乳腺癌的基因表达谱较吻合。

Marc Tischkowitz 曾经研究证实肿瘤表达 CK5/6 与 BRCA1 家族突变有关。以上结果基于对来自 Jewish General Hospital(JGH)随机选择的 192 例乳腺癌以及 Vancouver General Hospital(VGH)的 264 例病例研究得出。研究中的临床资料、病理学资料和分子生物学数据采用了双盲的形式进行收集。患者特征性资料采用 Wilcoxon 检验和 Fisher 精确检验。随访的中位生存时间为 11.13 年。10 年存活曲线使用 Kaplan-Meier 法估算获得,其差异的统计学意

义通过 log-rank 时间等级检验进行评估。

由于在 JGH 数据中设定了年龄上限而在 VGH 数据中没有设定,所以再重复检测时将 VGH 数据中 65 岁以上的予以剔除,但研究发现最终结果在考虑年龄因素后却无明显差异,所以统计中又将所有数据予以保留。还使用类似的模型对辅助化疗和激素治疗对预后影响进行研究,使用 Poisson 回归模型研究了阳性淋巴结与肿瘤大小的关系。

研究结果发现,在 10 年期研究范围内,JGH 和 VGH 的乳腺癌患者生存率无明显差异,TNP 在两所医院乳腺癌患者所占比例均为 14% (JGH 27 个肿瘤,VGH 36 个肿瘤)。将两所医院数据进行合并,TNP 与非 TNP 组生存率差别点位于第 3 年,TNP 组生存率由 93.5% 下降到 76.8%。尽管 TNP 10 年生存率只有 9.2%,但与非 TNP 组差异仍有统计学意义。当使用 CBP 进行研究时,总生存率和第 3 年生存率显著下降(从 93.4% 降至 77.4%),与 TNP 相仿,而且 10 年生存率也呈逐渐下降趋势。同时,在多变分析模型中显示,在第 3 年,TNP 和 CBP 模型在其自身和预后判断模型中的结果一致。由于以上两个模型都是以 ER(-)、HER-2(-) 为前提,因此认为它们可能是早期预后判断的主要因素。相对而言,在 10 年期预后判断时,ER(-) 和 HER-2(-) 随着时间的推移影响力逐渐降低,而 CK5/6(+) 和/或 EGFR(+) 则成为判断预后的主要因素。因此,作者认为 CBP 应该作为 10 年期预后判断较好的模型。

研究发现,不同免疫组化标志物的组合在不同时间点上对预后判断会产生不同的影响,这与 Anderson 等的近期研究结果相符。Anderson 等通过对 SEER 数据库研究发现,在第 17 个月,ER(-) 者患病风险率突然增加 7.5% 后再下降,而与此同时 ER(+) 患者风险率却始终保持在 1.5% ~ 2%;逐渐下降的 ER(-) 患病风险率与保持恒量的 ER(+) 患病风险率在第 7 年有一次交叉,此后 ER(+) 患者预后会较 ER(-) 患者更好。TNP 模型在判断预后时发现淋巴结阴性患者较淋巴结阳性患者预后更好。例如在近期对非洲裔美国妇女的研究中,Carey 等发现淋巴结阴性的基底样乳腺癌生存率并不明显降低,而淋巴结阳性患者生存率普遍偏低。研究还发现,在 TNP 模型中肿瘤大小和淋巴结状态的关联性不大,因此认为在 TNP 组中引入淋巴结状态这一参数意义不大。

JGH 人群调查数据显示 TNP 乳腺癌患者前 3 年预后判断较差,但长期观察发现这些不良预后因素的影响逐渐减少。以上结果被 VGH 的独立数据分析所证实。两个数据集显示了十分相似的可比的总体生存曲线。分析数据还显示,基底样乳腺癌预后较差,尽管其内部尚有显著差别的同源异质性,但当癌症复发时其对化疗的反应性更差。此项研究的优点是利用大量临床病理学

易获取的标志物进行研究,并且这些标本的长期随访资料完整。

尽管有大量新的标志物出现,ER、PR、HER-2、EGFR 和 CK5/6 在各大治疗中心都可以常规、方便地获得,但是目前 ER、PR 和 HER-2 仍然是指导乳腺癌治疗和预后判断的特殊标志物。Haffty 等近期发表了一组预后数据,在 482 例患者中 117 例是 TNP,中位随访时间为 7.9 年。他们认为 TNP 是一个独立的乳腺癌疾病专有生存率评估指标(危害比 = 1.79,95% 可信区间为 1.03 ~ 3.22)。另一项新的研究发现,在新辅助化疗组,ER(-)、HER-2(-)乳腺癌患者对蒽环类化疗药物的敏感性要高于苯巴比妥类,并且达到病理学完全缓解的比率更高。目前对靶标为 EGFR 的抗乳腺癌药物作用还处于评估阶段,当前的观察结果显示这些药物的疗效要在较长时间后才能发挥出来,而其疗效观测时间却超过对一般药物疗效观察的最长期限。因此,大量免疫组化标志物被用于识别基底样乳腺癌和 BRCA1 相关乳腺癌的研究。对这些新加标志物的进一步验证性研究还将贯穿于临床预后判断和治疗方式选择的全过程。

研究数据表明 TNP 是一个有效的预后判断标志物,但是随着时间的推移 TNP 对生存率判断的效力会减退,此时应该关注 CK5/6 和/或 EGFR 的表达情况。它们可以在远期(3 年以上)预后判断中发挥更重要的作用。

(柴凡 摘译 范林军 审校)

(收稿日期:2008-06-30)

(本文编辑:张毅)

柴凡. 使用免疫组织化学标志物改进受体三阴性乳腺癌患者的预后评估[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版,2008,2(4):490-492.