

## • 讲座 •

# luminal B 型乳腺癌的生物学特点

王玮 朱丽

乳腺癌为一种分子水平上具有高度异质性的疾病,相同临床分期或病理类型的患者,采用同一治疗方案,其治疗的敏感性及患者的预后存在明显的差异。利用基因组表达谱基因芯片技术进行乳腺癌分子分型,为肿瘤异质性和预后的判断以及个体化治疗提供了重要依据。但由于费用和技术等方面的限制,临床上通常用受体及蛋白表达的检测来代替基因组分型。

luminal B 型(管腔 B 型)是指 ER/PR 阳性,且 Ki67 $\geq$ 14% 或 HER-2 阳性的乳腺癌。这种类型对内分泌治疗的敏感性较 luminal A 型差,但对化疗的敏感性较 luminal A 型的好。本文将围绕 luminal B 型乳腺癌的人群分布、病因、临床病理学特征及预后等情况讨论其生物学特点。

## 1 luminal B 型乳腺癌的人群分布特点

过去认为 luminal A 型在乳腺癌的构成比中所占比例最高, luminal B 型仅占小部分<sup>[1]</sup>。但回顾一些大样本数据后发现, luminal B 型乳腺癌在乳腺癌的构成比中已高于 luminal A 型<sup>[2]</sup>。在摩洛哥一项关于北非女性乳腺癌的研究中, luminal B 型乳腺癌在所有乳腺癌中所占比例最高, 为 41.8%, 其次为 luminal A 型(30.5%)<sup>[3]</sup>。来自巴西一家医疗中心的数据显示, 2003—2005 年 601 例乳腺癌患者中有高达 52.6% 的患者为 luminal B 型, 仅 luminal B-HER-2(-) 就占 41.8%<sup>[4]</sup>。这种变化与乳腺癌分子分型的改变有关, 一部分过去被认为是 luminal A 型的乳腺癌归入了 luminal B 型, 但也预示不同类型的乳腺癌的发生率可能发生了一定的变化。同时, 乳腺癌分子分型的分布可能会受地理或环境的影响。

luminal B 型乳腺癌倾向于低年龄段分布。尽管乳腺癌各种分型的平均年龄差异无统计学意

义, 但年轻患者(<40 岁)在 luminal B 型乳腺癌中所占的比例最高<sup>[4]</sup>。一项与 luminal A 型乳腺癌对比的研究也表明 luminal B 型的发病年龄偏小( $P=0.044$ )<sup>[5]</sup>。但其与月经状态的关系, 不同研究所得结果却不尽相同<sup>[4-5]</sup>。

## 2 luminal B 型乳腺癌的临床病理学特点

luminal B 型乳腺癌的重要特点之一就是较 luminal A 型乳腺癌预后不良。基因分型的研究表明, luminal B 型乳腺癌的重要特征是增殖相关基因的高表达<sup>[6]</sup>。这种高表达与 luminal 型乳腺癌的原发肿瘤直径、腋窝淋巴结转移及病理组织学分级呈正相关<sup>[7]</sup>。与 luminal A 型乳腺癌相比: 首先, luminal B 型乳腺癌分化差、激素受体共表达缺乏, 因此对激素治疗敏感性下降, 治疗后早期复发率高<sup>[1]</sup>; 其次, luminal B 型乳腺癌肿块更大、组织学分级更高, 更易发生脉管转移和淋巴结侵犯<sup>[5]</sup>。luminal A 型乳腺癌中早期肿瘤(原位癌、I~II 级癌)所占比例较大, 而 luminal B 型乳腺癌中 II~III 级肿瘤更常见<sup>[4]</sup>。但 luminal B 型乳腺癌增殖指数高, 术前化疗的 pCR 率较 luminal A 型乳腺癌高<sup>[8-9]</sup>。在组织学方面, luminal A 型乳腺癌以小叶组织来源为主, 而 luminal B 型乳腺癌浸润性导管癌更常见<sup>[1]</sup>。

与其他类型的乳腺癌相比, 在组织学类型上, luminal B 型乳腺癌在浸润性导管癌中所占比例也较高, 尤其是 luminal B-HER-2(-) 型<sup>[2]</sup>。多项研究同时表明, luminal B 型乳腺癌的淋巴管浸润及淋巴结转移情况也较其他类型更多<sup>[4, 10-11]</sup>。表 1 对比了 3 项研究中不同类型乳腺癌的淋巴管浸润和淋巴结转移情况。luminal B 型乳腺癌的远处转移也较有规律, 骨转移为这一类型乳腺癌最常见转移部位<sup>[2]</sup>。

## 3 luminal B 型乳腺癌的复发和预后情况

保留乳房手术或根治术后的局部复发是乳腺癌术后长期随访中需要关注的问题。总体而言,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2014.05.011

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81102017)

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心

通信作者: 朱丽, Email: zhuli8@yeah.net

表 1 3 项研究中不同分子亚型乳腺癌的淋巴管浸润及淋巴结转移率

作者	分型方法	淋巴管浸润及淋巴结转移率(%)				
		luminal A	luminal B	luminal B[HER-2(+)]	HER-2 过表达型	三阴型
Cintra 等 <sup>[4]</sup>	免疫组织化学染色	28.4	40.4	53.8	40.9	48.9
Mazouni 等 <sup>[10]</sup>	免疫组织化学染色	32.8	53.3	39.0	47.5	31.6
Arvold 等 <sup>[11]</sup>	免疫组织化学染色	20.0	35.0	37.0	46.0	31.0

在各分子亚型乳腺癌中, luminal 型(激素受体阳性型)较 HER-2 过表达型和三阴型乳腺癌预后好。而临床研究证实, 在保留乳房手术、腺叶切除术及乳腺癌手术同期重建乳房的 luminal 型患者中, luminal B 型乳腺癌的局部或区域复发率均高于 luminal A 型<sup>[10-12]</sup>。在 luminal B 型乳腺癌中, HER-2 阳性型为较独立、较特殊的一类。在复发率方面, luminal B-HER-2(-) 型乳腺癌与 luminal A 型相似, 术后复发率较低但基本保持恒定; 而 luminal B-HER-2(+) 型乳腺癌与 HER-2 过表达型及三阴型乳腺癌相似, 在初诊后的五六年内复发率较高<sup>[2]</sup>。

在早期预后方面, 各项研究显示 luminal B 型乳腺癌的 5 年 OS 率仅次于 luminal A 型, 其次为三阴型和 HER-2 过表达型<sup>[5, 13-14]</sup>, 5 年 DFS 率<sup>[5]</sup>、无复发生存率<sup>[13]</sup>和无远处转移生存率<sup>[14]</sup>也符合类似规律。多因素分析表明淋巴结转移状况和肿瘤大小是 luminal B 型乳腺癌预后情况的独立预测因子<sup>[5]</sup>, 肿块较大的肿瘤 DFS 率和 OS 率均较低<sup>[15]</sup>。PR 缺失被认为是 luminal B 型乳腺癌预后不良的标志。无论 HER-2 状态如何, PR 缺失的 luminal B 型乳腺癌患者的复发率和病死率均增高<sup>[16]</sup>。2013 年 3 月召开的第 13 届瑞士 St. Gallen 乳腺癌大会上形成的最新版 St. Gallen 共识也将 PR 状态加入到乳腺癌的分子分型中, 将 PR ≤ 20% 的 luminal 型归入预后较差的 luminal B 型中<sup>[17]</sup>。而另一项研究表明增殖指数在 luminal A 型与 luminal B-HER-2(-) 型乳腺癌中具有重要的预测价值<sup>[18]</sup>。

#### 4 luminal B 型乳腺癌的其他生物学特点

年龄、家族史、生育因素及既往乳腺病史等被认为与乳腺癌的发病相关。作为一种高度异质性疾病, 不同类型乳腺癌在病因学上也有一定的差异。Tamim 等<sup>[19]</sup>关于乳腺癌危险因素的研究表明: 18 岁之后的体重增长似乎与乳腺癌分型有明显的关联, 而在 luminal B 型乳腺癌中这种关联性尤其强; 关于家族史对乳腺癌的影响, 一级亲属乳腺癌病史与 luminal B 型乳腺癌相关, 这种相关在

二级亲属中不存在。一些可以解释肥胖、机体变化与乳腺癌关系的生物标志物尚未能得到有效检测<sup>[20]</sup>。目前, Guinan 等<sup>[20]</sup>关于乳腺癌危险因素的前瞻性研究正在进行, 研究结果将能更好地分析危险因素与乳腺癌的关系, 同时也将为乳腺癌血液学早期预测提供可能。

HER-2 作为一项乳腺癌分型和预后的重要指标, 其在免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)和荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)检测中结果的不一致性, 给临床诊断和治疗带来了很大困扰。在 IHC 检测阴性的病例中, 有 luminal B 型特征(如 ER 阳性、组织学分级 II ~ III 级、Ki67 高表达)的肿瘤细胞 FISH 检测阳性概率更大<sup>[21]</sup>。因此, 有 luminal B 型特征的 IHC 阴性病例应该考虑 FISH 检测 HER-2。

另外, 有学者发现 luminal B 型乳腺癌患者在乳腺癌后发生其他器官原发肿瘤的概率更高<sup>[22]</sup>。目前相关的研究、统计数据较少, 对于其机制也不完全清楚。

#### 5 结语

关于 luminal B 型乳腺癌的生物学特征, 基因组分析表明: 其部分基因型与 luminal A 型相似, 如具有雌激素受体基因 ESR1 (estrogen receptor  $\alpha$  gene)、FOXA1 (forkhead box A1) 基因和 BCL2 (B-cell lymphoma 2) 基因; 部分基因型与基底型乳腺癌相似, 如具有 Ki67 基因、BIRC5 (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5) 基因和细胞周期蛋白 B1 基因等<sup>[23]</sup>。luminal B 型乳腺癌作为激素受体阳性乳腺癌, 被认为是激素治疗敏感的类型, 这也是其复发和预后情况优于 HER-2 过表达型和三阴型的重要原因。研究表明, 辅助内分泌治疗使激素受体阳性乳腺癌患者的局部复发风险和病死风险降低了 30%<sup>[24]</sup>, 这种预后的改善在乳腺癌晚期患者(如发生肝转移)也非常明显<sup>[25]</sup>, 因此, 内分泌治疗在 luminal B 型乳腺癌中仍有十分重要的地位。虽然部分 PR 缺失的 luminal B 型乳腺癌对激素信号通路的依赖性降低而导致内分泌治疗敏感性下降, 但 luminal B 型

乳腺癌增殖相关基因的表达增高使其对化疗的敏感性高于 luminal A 型<sup>[8]</sup>。由于 luminal 型乳腺癌患者的局部复发较非 luminal 型患者少,其在局部治疗如放射治疗中的获益低于非 luminal 型。

【关键词】 乳腺肿瘤; 分子诊断技术; 病理学, 临床; 预后

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

## 参 考 文 献

- [1] Park S, Koo JS, Kim MS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry [J]. Breast, 2012, 21(1): 50-57.
- [2] Fountzilas G, Dafni U, Bobos M, et al. Differential response of immunohistochemically defined breast cancer subtypes to anthracycline-based adjuvant chemotherapy with or without paclitaxel [J]. PloS One, 2012, 7(6): e37946.
- [3] El Fatemi H, Chahbouni S, Jayi S, et al. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: an immunohistochemical profile study from Morocco [J]. Diagn Pathol, 2012, 7: 170.
- [4] Cintra JR, Teixeira MT, Diniz RW, et al. Immunohistochemical profile and clinical-pathological variables in breast cancer [J]. Rev Assoc Med Bras, 2012, 58(2): 178-187.
- [5] 白鸽, 张建清, 杨媚, 等. Luminal A 型与 Luminal B 型乳腺癌的临床病理特征及预后比较 [J]. 实用肿瘤杂志, 2012, 27(1): 55-59.
- [6] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(10): 736-750.
- [7] 董欢, 林燕苹, 应学翔, 等. Ki67、增殖细胞核抗原在不同分子分型乳腺癌组织中的表达及意义 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2013, 7(2): 91-96.
- [8] Jinno H, Matsuda S, Hayashida T, et al. Differential pathological response to preoperative chemotherapy across breast cancer intrinsic subtypes [J]. Chemotherapy, 2012, 58(5): 364-370.
- [9] 余海云, 李文萍, 郜红艺, 等. 新辅助化疗疗效与乳腺癌 Ki67, P53 表达的关系 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2011, 5(3): 297-305.
- [10] Mazouni C, Rimareix F, Mathieu MC, et al. Outcome in breast molecular subtypes according to nodal status and surgical procedures [J]. Am J Surg, 2013, 205(6): 662-667.
- [11] Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(29): 3885-3891.
- [12] Kneubil MC, Brollo J, Botteri E, et al. Breast cancer subtype approximations and loco-regional recurrence after immediate breast reconstruction [J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(3): 260-265.
- [13] Dawood S, Hu R, Homes MD, et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 126(1): 185-192.
- [14] Sanpaolo P, Barbieri V, Genovesi D. Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early stage breast cancer: a retrospective clinical study [J]. Eur J Surg Oncol, 2011, 37(10): 876-882.
- [15] Castaneda CA, Andrés E, Barcena C, et al. Behaviour of breast cancer molecular subtypes through tumour progression [J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(6): 481-485.
- [16] Cancellio G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Progesterone receptor loss identifies Luminal B breast cancer subgroups at higher risk of relapse [J]. Ann Oncol, 2013, 24(3): 661-668.
- [17] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 [J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223.
- [18] Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(16): 5158-5165.
- [19] Tamimi RM, Colditz GA, Hazra A, et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 131(1): 159-167.
- [20] Guinan EM, Hussey J, McGarrigle SA, et al. A prospective investigation of predictive and modifiable risk factors for breast cancer in unaffected BRCA1 and BRCA2 gene carriers [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 138.
- [21] Park S, Park HS, Koo JS, et al. Breast cancers presenting luminal B subtype features show higher discordant human epidermal growth factor receptor 2 results between immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization [J]. Cancer, 2012, 118(4): 914-923.
- [22] Cortesi L, De Matteis E, Cirilli C, et al. Outcome evaluation in pre-trastuzumab era between different breast cancer phenotypes: a population-based study on Italian women [J]. Tumori, 2012, 98(6): 743-750.
- [23] Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1160-1167.
- [24] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. Lancet, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [25] Ge QD, Lv N, Kong YN, et al. Clinical characteristics and survival analysis of breast cancer molecular subtypes with hepatic metastases [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(10): 5081-5086.

(收稿日期: 2013-10-29)

(本文编辑: 罗承丽)

王玮, 朱丽. luminal B 型乳腺癌的生物学特点 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2014, 8(5): 355-357.