

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.10.019

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190424.1702.038.html(2019-04-25)

乳腺癌分子分型与临床病理特征的相关性研究*

黄亮亮,吕俊远,唐应麒,熊代刚,蔡玉怀,程晓明[△]

(遵义医学院附属医院乳腺甲状腺诊疗中心,贵州遵义 563000)

[摘要] **目的** 探讨乳腺癌不同分子分型与临床病理特征的关系。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2018 年 5 月在该院手术切除的乳腺癌患者病例 553 例,回顾性分析其分子分型分布及临床病理特征。**结果** 553 例患者中,Luminal A 型 112 例(20.3%),Luminal B 型 234 例(42.3%),HER-2 过表达型 82 例(14.8%),三阴性 125 例(22.6%)。不同分子分型的肿瘤直径,腋窝淋巴结转移及病理分级间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。与年龄分布及病理类型差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 乳腺癌肿瘤直径,腋窝淋巴结状态及病理分级与分子分型存在相关性。

[关键词] 乳腺肿瘤;病理学,临床;分子生物学;分子分型**[中图分类号]** R737.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)10-1701-04

Correlation between clinicopathological characteristics and molecular subtypes of breast cancer*

HUANG Liangliang, LYU Junyuan, TANG Yingqi, XIONG Daigang, CAI Yuhuai, CHENG Xiaoming[△]

(Medical Center of Breast and Thyroid Disease, Affiliated Hospital of Zunyi

Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To study the correlation between clinicopathological characteristics and different molecular subtypes of breast cancer. **Methods** Retrospectively investigated the molecular subtypes and clinicopathological characteristics were conducted in 553 breast cancer patients, who underwent surgical resection in Affiliated Hospital of Zunyi Medical College from January 2013 to May 2018. **Results** In the 553 cases of breast cancer patients, there were 112 cases (20.3%) of Luminal type A, 234 cases (42.3%) of Luminal type B, 82 cases (14.8%) of HER-2 overexpression type and 125 cases (22.6%) of triple negative type. There were significant difference in tumor diameter, axillary lymph node metastasis and histological grade among different molecular types ($P<0.05$) but no significant difference in age distribution and pathological types ($P>0.05$). **Conclusion** The molecular subtypes of breast cancer is associated with the tumor diameter, axillary lymph node metastasis and histological grade.

[Key words] breast neoplasms; pathology, clinical; molecular biology; molecular subtype

乳腺癌是一种高度异质性疾病,即使病理类型相同的患者对同一治疗方案的敏感性及其预后存在较大差异^[1-2]。随着分子生物学技术的发展,采用基因表达检测技术对乳腺癌患者进行分子分型,对患者个体化治疗具有重要意义。目前基于遗传分子特征的免疫治疗和靶向治疗是否可以常规应用于临床,依旧未得到肯定^[3];深入研究乳腺癌分子分型,以指导有效的个体化治疗成为临床关注的热点问题。本文分析了 553 例乳腺癌患者分子分型及临床病理特征,以期对乳腺癌分子分型的临床应用提供更多理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月至 2018 年 5 月在本院手术切除的乳腺癌患者 553 例为主要观察对象。

患者年龄 21~85 岁,平均年龄(49.04±10.69)岁。肿瘤直径小于或等于 2 cm 者 206 例,>2~5 cm 者 316 例,>5 cm 者 31 例。无腋窝淋巴结转移者 280 例,伴腋窝淋巴结转移者 273 例,转移率 49.4%。病理学分级:I 级 29 例,II 级 297 例,III 级 121 例,未明 106 例。病理类型:浸润性导管癌 466 例,导管原位癌 41 例,黏液癌 17 例,其他类型 29 例。纳入标准:(1)均经遵义医学院附属医院乳腺甲状腺疾病诊疗中心手术治疗,术后病理学确诊为乳腺癌;(2)术前均未接受过任何化疗及内分泌治疗;(3)检查无远处转移;(4)有完善的临床资料。排除标准:(1)外院行原发病灶切除者;(2)男性乳腺癌患者;(3)合并其他恶性肿瘤病史者;(4)不能明确分子分型者。

1.2 方法 使用免疫组织化学法检测 ER、PR 及 HER-2 的状态进行分型。ER 及 PR 的阳性标准:依据 2010 年美国临床肿瘤学会(ASCO)/美国病理医师学院(CAP)发布的指南^[4]将 1%作为 ER/PR 表达阳性临界值。HER-2 的阳性标准:依据 2013 年 ASCO/CAP 乳腺癌 HER-2 检测指南^[5],将大于 10%浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色(3+)定义为阳性;0 及(1+)定义为阴性;(2+)进一步行 FISH 检测。参照文献^[6]将乳腺癌分为 4 型:(1) Luminal A 型:ER 阳性,PR 表达大于或等于 20%,HER-2 阴性且 Ki-67 阳性指数小于 20%;(2) Luminal B 型分为两种情况:一为 ER 阳性,HER-2 阴性,Ki-67 阳性指数大于或等于 20%或 PR 表达小于 20%;另一种为 ER 阳性,HER-2 阳性,Ki-67 阳性指数及 PR 表达在任何水平;(3) HER-2 过表达型:ER 及 PR 表达阴性,HER-2 阳性;(4) 三阴性:ER、PR 及 HER-2 均阴性。根据文献^[7]中常用的年龄分段对患者年龄分布进行统计。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。采用 GraphPad Prism 5.01 软件作图。计数资料采取率(%)表示,组间率比较采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间数据的比较依据资料的性质,采用 *t* 检验或方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组织化学表型及分子分型情况 ER 表达阳性为 344 例(62.2%),PR 表达阳性为 264 例(47.7%),HER-2 阳性为 156 例(28.2%),Ki-67 阳性指数大于或等于 20%为 297 例(53.7%)。553 例患者中,Luminal A 型 112 例(20.3%),Luminal B 型 234 例(42.3%),HER-2 过表达型 82 例(14.8%),三阴性 125 例(22.6%)。

2.2 一般人口学特征与分子分型的关系 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型与三阴型的平均年龄分别为(48.69 ± 10.04)、(48.98 ± 11.46)、(47.77 ± 8.52)、(50.28 ± 11.02)岁,不同分子分型在患者发病年龄差异无统计学意义($F = 0.990, P = 0.397$),见表 1。

2.3 分子分型与临床病理特征比较 Luminal A

型、Luminal B 型、HER-2 过度表达型与三阴性乳腺癌患者肿瘤直径情况见图 1。Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过度表达型与三阴性乳腺癌患者平均肿瘤直径分别为(2.35 ± 1.16)、(2.84 ± 1.43)、(2.94 ± 1.72)、(2.80 ± 1.27)cm,不同分子分型的肿瘤直径的差异有统计学意义($P = 0.002$),在 Luminal A 型中平均肿瘤直径较小。在 553 例乳腺癌患者中,有 273 例(49.4%)经术后病理证实出现腋窝淋巴结转移。不同分子分型与淋巴结转移差异具有统计学意义($P = 0.000$),在 Luminal A 型中患者出现腋窝淋巴结转移的比例较低。不同分子分型与病理分级差异有统计学意义($P = 0.000$),三阴性显示出更高的病理学分级 III 级的比例,为 52.4%,明显高于 Luminal A 型(14.3%)、Luminal B 型(19.9%)及 HER-2 过表达型(26.3%)。不同分子分型与病理类型差异无统计学意义($P = 0.422$),见表 2。

表 1 患者年龄分布[n(%)]

年龄(岁)	n	分子分型			
		Luminal A	Luminal B	HER-2 过表达	三阴性
21~30	12	2(1.8)	8(3.4)	2(2.4)	0(0)
>30~40	102	20(17.9)	47(20.1)	12(14.7)	23(18.4)
>40~50	233	52(46.4)	90(38.5)	40(48.8)	51(40.8)
>50~60	123	23(20.5)	51(21.8)	21(25.6)	28(22.4)
>60~70	61	10(8.9)	29(12.4)	6(7.3)	16(12.8)
>70~80	20	5(4.5)	8(3.4)	1(1.2)	6(4.8)
>80~90	2	0(0)	1(0.4)	0(0)	1(0.8)

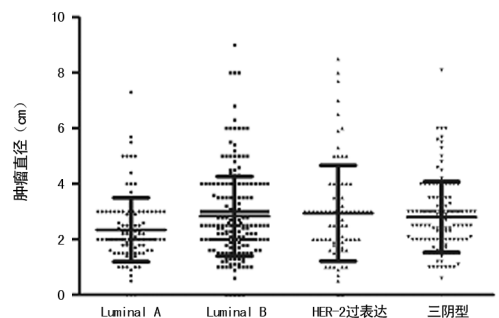


图 1 不同分子分型患者肿瘤直径

表 2 不同分子分型临床病理特征[n(%)]

项目	Luminal A(n=112)	Luminal B(n=234)	HER-2 过表达(n=82)	三阴性(n=125)	χ^2	P
肿瘤直径(cm)					20.71	0.002
<2	60(53.6)	76(32.5)	31(37.8)	39(31.2)		
2~5	49(43.7)	146(62.4)	43(52.4)	78(62.4)		
>5	3(2.7)	12(5.1)	8(9.8)	8(6.4)		
腋窝淋巴结转移					28.62	0.000
0	71(63.4)	101(43.2)	50(61.0)	58(46.4)		
1~3	28(25.0)	59(25.2)	19(23.2)	43(34.4)		
≥4	13(11.6)	74(31.6)	13(15.8)	24(19.2)		

续表 2 不同分子分型临床病理特征[n(%)]

项目	Luminal A(n=112)	Luminal B(n=234)	HER-2 过表达(n=82)	三阴性(n=125)	χ^2	P
病理分级 ^a					62.18	0.000
I	15(13.4)	11(4.7)	1(1.2)	2(1.6)		
II	63(56.3)	146(62.4)	41(50.0)	47(37.6)		
III	13(11.6)	39(16.7)	15(18.3)	54(43.2)		
未分级	21(18.8)	38(16.2)	25(30.5)	22(17.6)		
病理类型					9.16	0.422
浸润性导管癌	89(79.5)	200(85.5)	65(79.3)	112(89.6)		
导管原位癌	9(8.0)	15(6.4)	10(12.2)	7(5.6)		
黏液癌	5(4.5)	8(3.4)	2(2.4)	2(1.6)		
其他	9(8.0)	11(4.7)	5(6.1)	4(3.2)		

^a: 计算 I、II、III 级比例时, 剔除了未分级例数

3 讨 论

乳腺癌的分子分型从 2000 年 PEROU 等^[8] 根据基因芯片分析到目前推广的免疫组织化学法分型, 已广泛应用于临床, 对乳腺癌患者的个体化治疗具有重要指导意义^[9]。

在本研究纳入的 553 例患者中, 预后较好的 Luminal A 型仅 112 例(20.3%), 而 Luminal B 型 234 例(42.3%), HER-2 过表达型 82 例(14.8%), 三阴性型 125 例(22.6%), 与过去报道的 Luminal A 型分布最多不一致^[10]。这可能是受检测方法、种族差异、生活环境等因素对乳腺癌发病的影响^[11]。在本研究中, 这种不一致与腋窝淋巴结转移比例较高相符。腋窝淋巴结状态是乳腺癌患者重要的预后因素^[12]。在 553 例乳腺癌患者中, 有 273 例(49.4%) 经术后病理证实出现腋窝淋巴结转移, 提示预后不佳, 本组病例中腋窝淋巴结转移率高可能与西南地区健康意识不足, 患者普遍就诊较晚有关。本研究表明三阴性乳腺癌显示出更高的病理学分级 III 级的比例(52.4%), 明显高于 Luminal A 型(14.3%)、Luminal B 型(19.9%) 及 HER-2 过表达型(26.3%)。与过去相关研究中, 三阴性乳腺癌在病理学 III 级占有明显优势结论一致, 提示三阴性乳腺癌具有更高的侵袭性, 患者复发、转移风险较高, 对临床发现的三阴性乳腺癌患者术后应更重视定期复查^[13-14]。Luminal A 型乳腺癌肿瘤直径较小, 不易出现腋窝淋巴结转移, 肿瘤直径及腋窝淋巴结转移在不同分子分型中差异具有统计学意义($P < 0.05$), 这与过去报道提示乳腺癌不同分子分型与肿瘤直径及淋巴结转移具有显著关系结论一致^[15-16]。此外, 三阴性与 Luminal B 型淋巴结转移阳性率及 4 枚以上阳性率均较 Luminal A 型及 HER-2 过表达型高, 尽管过去研究认为乳腺癌管腔亚型由于激素受体阳性而预后较好^[17]; Luminal B 型乳腺癌的预后是否较三阴性及 HER-2 过表达型好还需进一步研究。而三阴性乳腺癌由于尚无靶向治疗, 通常认为预后不佳, 最初根据 Lehmann 的分类法三阴性乳腺癌分为 6 种亚型(BL-1、BL-2、IM、M、MSL、LAR)^[18]。研究认为根据三阴性乳腺癌亚型的精准

分类有助于选择新辅助治疗, BL 亚型患者可能是标准化疗的候选者^[19], 这为三阴性乳腺癌的治疗带来了新的契机。相较于传统的乳腺癌预后指标, 如病理分级和病理分期, 精准的分子分型对临床医师选择乳腺癌辅助治疗方案及判断患者预后可能更具有参考意义。乳腺癌的发病与年龄具有相关性, PÜRUSHOTHAM 等^[20] 报道乳腺癌患者的年龄与生存期也存在联系。本研究分析了乳腺癌患者不同分子分型的年龄分布及病理类型情况, 发现年龄分布及病理类型与乳腺癌分子分型差异无统计学意义($P > 0.05$)。这与部分其他研究者结果一致^[15-16, 21], 提示乳腺癌分子分型与临床病理特征有关, 但具体关系还需大量数据统计定论。

综上所述, 本研究与既往研究都显示出不同分子分型在临床病理特征存在显著差异, 这种差异可能是由于乳腺癌不同亚型的干细胞来源不同^[22], 导致其生物学行为存在差异。在本研究中, Luminal B 型乳腺癌最多, Luminal B 型、HER-2 过表达型及三阴性肿瘤直径较大, 三阴性肿瘤显示出更高的病理学分级, 三阴性与 Luminal B 型淋巴结阳性率及 4 枚以上阳性率较高。乳腺癌病理类型及患者年龄与疾病分子分型无明显联系。通过对 553 例乳腺癌患者分析, 表明肿瘤直径、腋窝淋巴结状态及病理分级与分子分型存在相关性。对临床应用分子分型判断乳腺癌患者预后及指导个体化治疗有一定参考价值。

参考文献

- [1] SETYAWATI Y, RAHMAWATI Y, WIDODO I, et al. The association between molecular subtypes of breast cancer with histological grade and lymph node metastases in Indonesian woman[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(5): 1263-1268.
- [2] SI C S, JIN Y T, WANG H Y, et al. Association between molecular subtypes and lymph node status in invasive breast cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 6800-6806.
- [3] MORIGI C. Highlights from the 15th St Gallen International Breast Cancer Conference 15-18 March, 2017, Vien-

- na; tailored treatments for patients with early breast cancer. *Ecanermedscience*. 2017, 11; 732.
- [4] HAMMOND M, HAYES D F, DOWSETT M A, et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2784-2795.
- [5] WOLFF A C, HAMMOND M, HICKS D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3997.
- [6] GOLDBIRSCHE A, WINER E P, COATES A S, 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.
- [7] ELLSWORTH R E, KOSTYNIK P J, CHI L H, et al. Organochlorine pesticide residues in human breast tissue and their relationships with clinical and pathological characteristics of breast cancer[J]. *Environmental Toxicology*, 2018, 33(8): 876-884.
- [8] PEROU C M, SORLIE T, EISEN M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752.
- [9] GOLDBIRSCHE A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [10] SALHIA B, TAPIA C, ISHAK E A, et al. Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology[J]. *BMC Womens Health*, 2011, 11; 44.
- [11] LEONG S P, SHEN Z Z, LIU T J, et al. Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries [J]. *World J Surg*, 2010, 34(10): 2308-2324.
- [12] KIM K J, HUH S J, YANG J H, et al. Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2005, 35(3): 126-133.
- [13] VALLEJOS C S, GÓMEZ H L, CRUZ W R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a peruvian hospital database[J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10(4): 294-300.
- [14] LI J H, CHEN Z B, SU K A, et al. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 8500-8505.
- [15] 李双, 范红敏, 肖菲菲, 等. 不同分子分型及临床病理特征与乳腺癌术后患者预后的关系[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2016, 32(1): 39-44.
- [16] 马建萍, 马芬兰. 不同分子分型乳腺癌的临床病理特征及预后的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(12): 2041-2044, 2048.
- [17] FALLAHPOUR S, NAVANEELAN T, DE P, et al. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data[J]. *CMAJ Open*, 2017, 5(3): E734-E739.
- [18] LEHMANN B D, BAUER J A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [19] ECHAVARRIA I, LÓPEZ-TARRUELLA S, PICORNELL A, et al. Pathological response in a triple-negative breast cancer cohort treated with neoadjuvant carboplatin and docetaxel according to lehmann's refined classification[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(8): 1845-1852.
- [20] PURUSHOTHAM A, SHAMIL E, CARIATI M, et al. Age at diagnosis and distant metastasis in breast cancer—a surprising inverse relationship[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(10): 1697-1705.
- [21] 李杰宝, 喻晓程, 田野. 乳腺癌分子分型与临床病理参数的关系及预后[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(6): 1027-1029.
- [22] SHARMA B, SINGH R K. Emerging candidates in breast cancer stem cell maintenance, therapy resistance and relapse[J]. *J Carcing*, 2011, 10; 36.

(收稿日期: 2018-10-18 修回日期: 2019-01-23)

(上接第 1700 页)

- associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor1 [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(4): 505-512.
- [16] MATZUK M M, LAMB D J. The biology of infertility: research advances and clinical challenges[J]. *Nat Med*, 2008, 14(11,S): 1197-1213.
- [17] LUO M L, LI Y C, GUO H, et al. Protein arginine methyltransferase 6 involved in germ cell viability during spermatogenesis and down-regulated by the androgen receptor [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12): 29467-29481.
- [18] CHEN H, LIU Z, HUANG X. Drosophila models of peroxisomal biogenesis disorder: peroxins are required for spermatogenesis and very-long-chain fatty acid metabolism[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(3): 494-505.
- [19] LU C C, XU M F, WANG R, et al. Pathogenic variants screening in five non-obstructive azoospermia-associated genes[J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(2): 178-183.

(收稿日期: 2018-08-22 修回日期: 2018-11-23)