

乳腺癌预后分子生物学标志物的研究进展

张磊超 王雪梅 王丽萍

基金项目:吉林省科技厅科技基金项目(2011220101000936)

作者单位:130033 长春市,吉林大学中日联谊医院病理科

通讯作者:王丽萍, E-mail: wangliping63@163.com

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.04.016

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,虽然近年来乳腺癌发病率率和病死率均有显著下降,但其仍是全世界第二高发的癌症,且为女性最常见的恶性肿瘤^[1]。在女性患者,乳腺癌是除肺癌之外最大的杀手^[2]。现在的乳腺癌治疗逐步发展为以手术治疗为主的综合治疗,包括内分泌治疗、化疗及预防治疗。乳腺癌分子靶向治疗开启了乳腺癌治疗的新时代,分子生物学标志物对乳腺癌的治疗以及预后评估起着重要作用。本文将已知的乳腺癌重要生物学标志物的最新进展做一综述。

1 乳腺癌及其特点

乳腺癌是一种高度异质性的肿瘤,近年来研究^[3]显示,这种多样性是由不同的遗传学、表观遗传学和转录组学改变所致。尽管肿瘤形态学通常与分子畸变模式相关,但组织学类型相同的肿瘤患者常有明显不同的临床表现,这种特点在浸润性非特殊型乳腺癌最为明显。浸润性非特殊型乳腺癌是浸润性乳腺癌中最常见的类型,占浸润性乳腺癌的 70%~75%。虽然其组织学分级相同,但不同患者的预后和对系统性治疗的反应截然不同^[4]。当前的乳腺癌组织病理学分类系统基于有预后价值的实体项目,传统的病理形态学分型在目前的临床实践中已逐渐显示出其不完善性。随着人类基因组计划的完成及高通量分子技术的应用,以肿瘤形态学结合基因表达特征的分子分型概念已被学者们所认同,其正在逐步改变我们对乳腺癌的理解,一些具有较强预测能力的分子和新的治疗靶点慢慢出现。2000 年,斯坦福大学的 Perou 等^[5]最先对乳腺癌的基因表达进行研究,并提出了乳腺癌的分子分型,至少分为 4 种亚型:luminal A 型、luminal B 型、人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性和基底细胞样癌。目前为止,乳腺癌的分子分型研究仍在广泛进行中,尚无统一的结论。但是分子生物学方法对我们理解乳腺癌及其前体细胞,对乳腺癌诊断病理学做出了无比卓越的贡献。

2 乳腺癌分子生物学标志物

四种临床上已知的最重要的乳腺癌分子生物学标志物:

雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、HER-2 和 Ki-67,在乳腺癌中的表达变化均很大。

2.1 HER-2 HER-2 基因又称为 C-erbB2 基因,定位于人第 17 号染色体长臂 21 位(17q21),其 mRNA 约 4.8 Kb,编码一个由 1255 个氨基酸残基组成、相对分子质量为 185×10^3 的跨膜糖蛋白。研究^[6]证实,HER-2 基因与乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、结肠癌等多种恶性肿瘤的发生有密切关系。原癌基因 HER-2 的蛋白表达产物是具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白(p185),属表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族成员,通过细胞间的信号传导,在肿瘤致癌转化中起着重要作用,调节肿瘤细胞的增殖、分化和生长。目前的研究^[6,7]表明,在乳腺癌患者中约有 25%~30%的病例有 HER-2 基因的扩增和蛋白的过度表达。

HER-2 基因阳性的乳腺癌患者肿瘤恶性程度高、复发及转移率高、预后不良,且常规化疗效果不佳,通过检测 HER-2 水平可对患者预后进行评判并为治疗方案的选择提供依据。关于 HER-2 的靶向治疗已逐步成为临床治疗乳腺癌的重要手段,其不仅延长了乳腺癌患者的生存时间,改善了生活质量,同时还提示了对特异性分子进行靶向治疗的可行性。1997 年美国 FDA 批准曲妥珠单抗克隆抗体的应用,开始了乳腺癌分子靶向治疗的新时代。曲妥珠单抗是选择性针对 HER-2 受体胞外区的人源化单克隆抗体。对于已经发生转移的 HER-2 阳性原发性乳腺癌患者,应用曲妥珠单抗的辅助治疗能显著改善预后^[8]。其他新型抗 HER-2 的靶向药物也陆续出现。帕妥珠单抗是继曲妥珠单抗之后第 2 个被美国 FDA 批准用于 HER-2 依赖性肿瘤治疗的单克隆抗体,通过与 HER-2 受体结合,阻止配基诱导的 HER-2 二聚化,从而抑制受体介导的肿瘤发生。拉帕替尼是一种新型小分子酪氨酸激酶抑制剂,能同时作用于 HER-2 及 EGFR。

对乳腺癌患者 HER-2 基因的检测受到临床和病理医师的广泛重视。国内乳腺癌专家组于 2009 年发布了《乳腺癌

HER-2 检测指南》,标志着我国 HER-2 检测向标准化方向迈上新的台阶^[9]。目前利用 HER-2 检测对乳腺癌进行诊治已取得了一定进展,但仍应意识到仅依据 HER-2 过表达来确诊乳腺癌是有局限性的。HER-2 过度表达在乳腺癌患者中仅占 25%~30%,即使是在有 HER-2 基因扩增和过表达的乳腺癌患者中,曲妥珠单抗的靶向治疗仅在部分患者中有效。因此,HER-2 的检测仍存在许多争论,对 HER-2 的结构、作用机制、检测方法、治疗策略等方面仍有许多问题需进一步探讨。

HER-2 靶向治疗的显著临床疗效被认为与其指向乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell, BCSC)的能力有关。一项最新的研究^[10]显示,HER-2 对 BCSC 的调节也适用于那些没有 HER-2 基因扩增的乳腺癌。这些肿瘤中 HER-2 选择性表达于 BCSC 中,这种表达方式是通过对肿瘤微环境的调节而形成。在小鼠模型中,曲妥珠单抗作为辅助用药,抑制了 HER-2 阴性肿瘤的生长,但是对已经形成的肿瘤没有影响。通过回顾性分析临床试验,这项研究提供了一种潜在的令人激动的结论:曲妥珠单抗作为辅助性用药可能使当前分类为 HER-2 阴性的女性乳腺癌患者受益。除了对乳腺癌治疗产生重大影响,这项研究也提示了重新评估 HER-2 调控其他类型肿瘤干细胞群的作用的必要性。

2.2 激素受体 ER、PR 尽管乳腺癌的具体发病机制还不清楚,但是有依据认为此过程中约 70%患者体内的激素作用扮演了重要的角色,大量证据将乳腺癌主要的病因学因素指向雌激素^[11,12]。从 1978 年 FDA 批准他莫昔芬用于治疗 ER 阳性的乳腺癌开始,到现在乳腺癌治疗逐步发展为以手术治疗为主的综合治疗,包括进行内分泌治疗及预防治疗。 α 雌激素受体(estrogen receptor alpha, ER α)和 PR 可表达于正常乳腺组织的导管和小叶上皮细胞的细胞核,且小叶的表达高于导管,然而仅有少数细胞表达。超过 70%乳腺癌患者表达 ER α 并对激素治疗有反应,这些患者通常也表达 PR,PR 是功能性 ER 的可靠标记。目前临床常规应用免疫组织化学法检测出的 ER 仅是 ER 的 α 亚型,PR 是 PR 亚型的混合体(PR-A、PR-B)。一般来说,ER/PR 阳性肿瘤的分化和预后较好,针对 ER 的靶向(内分泌)治疗反应也较好^[13]。

乳腺癌预防性治疗得到国际专家的共识。选择性 ER 调节剂应用最广泛,如他莫昔芬、雷洛昔芬、阿佐昔芬以及拉索昔芬等。他莫昔芬和雷洛昔芬能够显著降低高危人群乳腺癌的发病率。一项大样本研究^[14]显示:在治疗期间以及治疗完成后至少 5 年时间内,ER 阳性的浸润性乳腺癌发生率都降低了,提示其保护效应的持久性。其他预防性治疗药物还有芳香化酶抑制剂等。当然预防性治疗不一定适合于每个人,与其他药物预防性干预一样,需要充分衡量风险与获益。

2.3 Ki-67 Ki-67 是一种与细胞增殖相关的非组蛋白核抗原,其细胞周期的所有活动期包括 G₁、S、G₂ 和 M 期中都有

表达,但不表达于 G₀ 期。自 80 年代初发现以来,Ki-67 作为肿瘤增殖标志物受到广泛关注,尤其是在淋巴瘤、乳腺癌、内分泌肿瘤和脑肿瘤中,其与多种类型恶性肿瘤的预后有关。Ki-67 通常作为病理组织学分级的补充分级系统,包括作为增殖标志的有丝分裂计数^[15]。Ki-67 具有预测辅助治疗疗效的价值,虽然许多研究结果显示 Ki-67 与乳腺癌患者的总生存率和无病生存率有关,但是其是否能判定乳腺癌预后尚有争论^[16]。ER 阳性乳腺癌复发风险评估的一个重要判定指标就是肿瘤细胞增殖能力。在乳腺癌中已经发现 Ki-67 阳性细胞比例与核级别、年龄及有丝分裂速度之间有很强的相关性。Ki-67 的免疫组化染色是一个可广泛开展和经济适用的方法,拥有良好的耐受性和较小的变异性。2011 年第十二届国际乳腺癌大会公布了最新版《St.Gallen 共识》,认为 Ki-67 指数检测的准确评估是 luminal A 型和 luminal B 型分类诊断的关键,因这两种乳腺癌亚型的治疗方案和预后评估不同。luminal A 型 Ki-67(< 14%)和 HER-2 低表达,适于单纯内分泌治疗,而 Luminal B 型较为复杂,一类为 Ki-67 为任何水平,但是 HER-2 阳性,治疗为内分泌+化疗,联合抗 HER-2 治疗;另外一类是 Ki-67 指数增高($\geq 14\%$)。然而,目前还没有一个统一的、常规、可靠并详尽的临床用 Ki-67 的检测和评分系统。在这种情况下,病理学家必须尽快达成共识,在一个标准化的框架内建立 Ki-67 评分系统^[17]。

3 小结

传统病理形态学观察的各项病理指标对乳腺癌预后评价仍有重要价值,而各种生物学指标的预后价值得到越来越多的重视。ER、PR、HER-2 和 Ki-67 能够同时用于判定乳腺癌的预后和预测治疗反应,作为制定乳腺癌治疗方案需参考的指标,其检测结果直接影响患者的治疗方案,因此其检测的准确性和标准化至关重要。乳腺癌治疗中要根据不同患者制定个体化的治疗方案,降低耐药事件的发生,同时保证分子靶向治疗、化疗及内分泌治疗起到协同作用,从而使患者获益更高。

4 参考文献

- 1 Smigal C, Jemal A, Ward E, et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin*, 2006, 56: 168-183.
- 2 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63: 11-30.
- 3 Sunil B, David JD, Stuart JS, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implication for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*, 2011, 24: 157-167.
- 4 Geyer FC, Marchio C, Reis-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology*, 2009, 41: 77-88.
- 5 Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, 2000, 406: 747-752.

(下接第 225 页)

案,及时纠正患者的凝血功能异常。

综上所述,TF+MP 与 PS 对 APL 凝血机制的研究有重要的临床意义。TF+MP 及 PS 的水平变化预示 APL 患者体内病理生理变化,TF+MP 的数量与 APL 患者血栓形成程度呈正比,而 PS 水平可反映 APL 患者的血栓形成倾向,有助于临床治疗及监测。本文研究为探讨 TF+MP 及 PS 在 APL 患者凝血功能障碍中的作用提供了实验依据,对进一步研究 APL 合并 DIC 的发病机制具有重要的意义。

4 参考文献

- 1 Robert S, Poncelet P, Lacroix R, et al. Standardization of platelet-derived microparticle counting using calibrated beads and a Cytomics-FC500 routine flow cytometer: a first step towards multicenter studies. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 190-197.
- 2 Sellam J, Proulle V, Jünger A, et al. Increased levels of circulating

microparticles in primary Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11: R156.

- 3 Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, et al. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 520-527.
- 4 Manly DA, Wang J, Glover SL, et al. Increased microparticle tissue factor activity in cancer patients with Venous Thromboembolism. *Thromb Res*, 2010, 125: 511-512.
- 5 Tesselaar ME, Romijn FP, van der Linden IK, et al. Microparticle-associated tissue factor activity in cancer patients with and without thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2009, 7: 1421-1423.
- 6 Jy W, Horstman LL, Jimenez JJ, et al. Measuring circulating cell-derived microparticles. *Thromb Haemost*, 2004, 2: 1842-1851.

(收稿日期:2013-10-08)

(本文编辑:陈淑莲)

(上接第 249 页)

- 6 Kasof GM, Comes BC, et al. Livin, a novel inhibitor of apoptosis protein family member. *J Biol Chem*, 2001, 276: 3238-3246.
- 7 Shin SJ, Hyjek E, Early E, et al. Intratumoral heterogeneity of Her-2/neu in invasive mammary carcinomas using fluorescence in situ hybridization and tissue microarray. *Int J Surg Pathol*, 2006, 14: 279-284.
- 8 Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 5685-5692.
- 9 《乳腺癌 HER2 检测指南》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版). *中华病理学杂志*, 2009, 38: 836-840.
- 10 Korkaya H, Wicha MS. HER2 and breast cancer stem cells: more than meets the eye. *Cancer Res*, 2013, 73: 3489-3493.
- 11 Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, et al. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13: 1558-1568.

- 12 Santen R, Cavalieri E, Rogan E, et al. Estrogen mediation of breast tumor formation involves estrogen receptor-dependent, as well as independent, genotoxic effects. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1155: 132-140.
- 13 唐平,魏兵,杨雯娟,等. 乳腺癌预后/预测因子. *中华病理学杂志*, 2011, 40: 73-76.
- 14 Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2013, 381: 1827-1834.
- 15 Elisabeth L, Fabrice A, Frederique S, et al. Ki-67: level of evidence and methodological consideration for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast cancer Res Treat*, 2012, 132: 895-915.
- 16 Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, et al. Correlation between Ki67 and breast cancer prognosis. *Oncology*, 2013, 84: 219-225.
- 17 Pathmanathan N, Balleine RL. Ki67 and proliferation in breast cancer. *J Clin Pathol*, 2013, 66: 512-516.

(收稿日期:2013-09-11)

(本文编辑:张志成)