

· 综述 ·

乳腺癌多基因检测研究进展

李英子¹ 廖宁²

【摘要】 乳腺癌多基因检测技术对早期乳腺癌患者的预后判断和指导患者术后辅助治疗方案有着重要的参考价值。乳腺癌多基因检测可评估早期乳腺癌患者的复发风险,帮助判断患者预后,预测药物疗效并指导个体化治疗。每种多基因检测有不同的评判标准,通过将患者划分为各个风险组来评估预后,决定治疗策略。笔者针对目前常用的多基因检测技术,包括 21 基因检测(Oncotype DX)、70 基因检测(MammaPrint)、50 基因复发风险评分系统(PAM50)、EndoPredict(EPclin)、乳腺癌复发指数(BCI)在乳腺癌中的应用与研究进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 基因检测

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 8 版乳腺癌临床分期指南提出了“预后分期”的概念,首次将肿瘤组织学分级(包括 HER-2、ER、PR 的表达状态)和多基因检测复发风险评分作为参考因素,使乳腺癌治疗进入精准化治疗时代^[1]。乳腺癌多基因检测可评估早期乳腺癌患者的复发风险,帮助判断患者预后,预测药物疗效并指导个体化治疗。每种多基因检测有不同的评判标准,通过将患者划分为各个风险组来评估预后,决定治疗策略。目前常用的多基因检测方法包括 21 基因检测(Oncotype DX)、70 基因检测(MammaPrint)、50 基因复发风险评分系统(Prosigna, PAM50)、EndoPredict(EPclin)、乳腺癌复发指数(Breast Cancer Index, BCI),笔者就这 5 种多基因检测方法的研究进展进行综述。

一、21 基因检测

21 基因检测是目前美国乳腺癌患者应用最广泛的多基因检测方法,主要针对 ER 阳性乳腺癌患者。2004 年,Paik 等^[2]利用反转录-聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测石蜡包埋肿瘤组织的基因表达情况,从 250 个肿瘤相关基因中,筛选出 16 个乳腺癌相关基因和 5 个参考基因,通过计算这 21 个基因表达水平得出复发评分(recurrence score, RS),分值为 1~100 分,根据 RS 将乳腺癌的复发风险分为低(RS<18 分)、中(RS 为 18~30 分)和高(RS>30 分)3 个等级(图 1)。RS 分值越高,则患者远处复发风险越高。

1. 临床应用

NSAPB-B14^[2]和 B20^[5]临床试验验证了 21 基因检测在 ER 阳性、区域淋巴结转移阴性早期乳腺癌患者中的预后价



注: RT-PCR 为反转录聚合酶链反应; RS 为复发评分;

HER-2 为人表皮生长因子受体 2

图 1 21 基因检测原理示意图

值。在 NSAPB-B14 试验入组患者中,RS 为低、中、高 3 组患者的 10 年无远处复发生存率(distant relapse-free survival, DRFS)分别为 51%、22%和 27%,高危组患者的 10 年远处复发率明显高于低危组(30.5%比 6.8%);多因素分析结果提示 RS 可作为 ER 阳性、区域淋巴结阴性早期乳腺癌患者的独立预后因素($P<0.001$)^[2]。21 基因检测可评估所有 ER 阳性、区域淋巴结阴性早期乳腺癌患者的 10 年远处复发风险,且不受原发肿瘤大小影响^[3],其在 ER 阳性、区域淋巴结阴性乳腺癌患者中的预后价值已被多项临床研究证实^[4-7]。

美国国家癌症研究所开展的 TAILORx 前瞻性临床试

验^[8],根据 21 基因检测 RS 分值,将 ER 阳性、区域淋巴结阴性且 HER-2 阴性乳腺癌患者进行分组治疗:RS ≤ 10 分(低危组)患者仅接受内分泌治疗;RS ≥ 26 分(高危组)患者接受化疗和内分泌治疗;RS 为 11~25 分(中危组)患者则随机分为 2 组,分别接受化疗联合内分泌治疗和单纯内分泌治疗。仅接受内分泌治疗的低危组患者 5 年 DFS 为 93.8%,5 年无远处转移生存率(distant metastasis-free survival, DMFS)为 99.3%,5 年无复发生存率(relapse-free survival, RFS)为 98.7%,5 年 OS 为 98.0%,说明 RS 低危组患者仅接受内分泌治疗的效果好,可免于化疗。2018 年该研究更新数据显示,RS 低危组的 10 年远处复发率仅为 2%,RS 中危组患者单独接受内分泌治疗的疗效并不劣于内分泌治疗联合化疗,即中危组患者接受术后辅助化疗并没有获益^[9]。由此可见,RS 评分越高,化疗获益越大,RS > 25 分的 ER 阳性、区域淋巴结阴性且 HER-2 阴性患者可考虑接受术后辅助化疗。2019 年,TAILORx 试验亚组分析显示:年龄 ≤ 50 岁的低危组患者,不论临床复发风险如何,其 9 年远处复发率均不到 5%;年龄 ≤ 50 岁的中危且临床复发风险低的患者,仅接受内分泌治疗的 9 年远处复发率也不到 5%;而年龄 ≤ 50 岁的高危且临床高复发风险患者,接受化疗联合内分泌治疗后,9 年远处复发率超过 10%^[10]。该研究结果说明,21 基因检测可以和年龄、临床复发风险一起对患者的术后辅助治疗进行综合且个体化的判断。

上述临床试验均针对区域淋巴结转移阴性的患者,对于区域淋巴结转移阳性患者的预后,21 基因检测的应用价值仍不明确。SWOG-8814 临床试验对 367 例 ER 阳性、区域淋巴结阳性乳腺癌患者进行回顾性分析,结果提示 RS 在仅接受他莫昔芬内分泌治疗的患者中有预后价值;排除区域淋巴结阳性的影响因素后,RS 低危组无明显化疗获益($HR = 1.02, 95\%CI: 0.54 \sim 1.93, P = 0.97$),而化疗可改善 RS 高危组患者的 DFS($HR = 0.59, 95\%CI: 0.35 \sim 1.01, P = 0.03$)^[3]。另一项回顾性分析结果显示,对于年龄 ≤ 70 岁、区域淋巴结分期为 N₁ 的激素受体阳性、HER-2 阴性且 RS 为 12~25 分的乳腺癌患者,未化疗组的 5 年死亡风险比化疗组高 91%;年龄 > 70 岁且 RS 低危的患者,化疗与否的 5 年死亡风险相似^[11]。21 基因检测是否能评估区域淋巴结阳性患者还有待前瞻性临床试验进一步验证。

2. 指南推荐

NCCN 乳腺癌治疗指南、美国临床肿瘤学会、圣加伦(St. Gallen)专家共识均推荐对 ER 阳性、HER-2 阴性的早期乳腺癌患者行 21 基因检测,从而判断预后,辅助治疗决策^[12-14]。2019 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)乳腺癌治疗指南更新,强烈推荐激素受体阳性、HER-2 阴性、区域淋巴结阴性的早期乳腺癌患者进行 21 基因检测,强调其评估复发和化疗收益的必要性,同时建议 50 岁以上的患者仅接受内分泌治疗;≤ 50 岁且 RS 为 16~25 分的患者可考虑接受辅助化疗;RS > 30 分的患者则必需接受辅助化疗。非正式共识建议为 RS 评分为 26~30 分

的患者提供化疗联合内分泌治疗^[15]

二、70 基因检测

荷兰癌症研究院于 2002 年首次提出 70 基因检测方法,用于评估 0~3 枚区域淋巴结阳性的早期乳腺癌患者预后,指导化疗方案,是首个通过美国 FDA 批准用于临床的多基因检测方法^[16]。van't Veer 等^[17]从 97 例早期乳腺癌患者中,挑选 78 例患者的新鲜冰冻组织进行 cDNA 微阵列分析,采用随机层次聚类计算,从 25 000 个基因中筛选出 7 个肿瘤转移相关信号通路的 70 个基因来计算基因组得分,分为低风险和高风险,免除了中风险评估的不确定性。RASTER 研究联合 Adjuvant! Online 网站的临床复发风险评估和 70 基因检测,对 812 例早期乳腺癌患者的检测结果进行分析,发现高临床复发风险但低基因复发风险的患者,其 5 年远处复发风险不超过 7.5%,如果按照临床复发风险结果对患者进行辅助化疗,这部分患者并不能从术后辅助化疗中获益^[18]。还有研究发现,70 基因检测的预后判断能力优于传统的临床病理预后因素,对 0~3 枚区域淋巴结阳性的早期乳腺癌患者预后判断具有重要的价值^[19]。

1. 临床应用

70 基因检测最具指导意义的临床研究是 MINDACT 研究,该临床试验入组欧洲 6 693 例早期乳腺癌患者(0~3 枚区域淋巴结阳性),所有患者均采用 Adjuvant! Online 网站进行临床复发风险评估和 70 基因检测进行基因复发风险评估,根据结果分为高临床/高基因复发风险、高临床/低基因复发风险、低临床/高基因复发风险和低临床/低基因复发风险 4 个亚组,其中高临床/高基因复发风险组患者接受化疗后序贯内分泌治疗,低临床/低基因复发风险组患者仅接受内分泌治疗,其余 2 个亚组的患者随机分配决定是否行辅助化疗(图 2)。5 年随访结果提示:高临床/低基因复发风险患者接受化疗组与未接受化疗组的 5 年 DMFS 比较,差异无统计学意义(95.9% 比 94.4%),其中有 1~3 枚区域淋巴结阳性患者接受化疗组与未接受化疗组的 5 年 DMFS 比较(96.3% 比 95.6%),差异也无统计学意义,提示这部分临床高复发风险患者可以根据其基因检测结果免除辅助化疗^[20]。该研究结果表明,70 基因检测评估为高基因复发风险的患者可以从辅助化疗中获益,低基因复发风险患者可以免除化疗。Caruana 等^[21]在 MINDCAT 临床试验的基础上添加质量调整生存年这一替代终点,证明了 70 基因检测可用于指导高临床/低基因复发风险患者的辅助化疗方案,避免过度治疗。

鉴于 21 基因检测在中风险患者的化疗获益评估中具有不确定性,PROMIS 临床试验对 840 例已被 21 基因检测评定为中风险(RS 为 18~30 分)的 ER 阳性乳腺癌患者进行 70 基因检测,21% RS > 25 分的患者经 70 基因检测评为低风险,50% RS ≤ 25 分的患者被评为高风险;根据 70 基因的检测结果,有 33.6% 患者调整了术后治疗方案,其中 37% 高风险患者避免了治疗不足,29% 低风险患者避免了过度治疗^[22]。

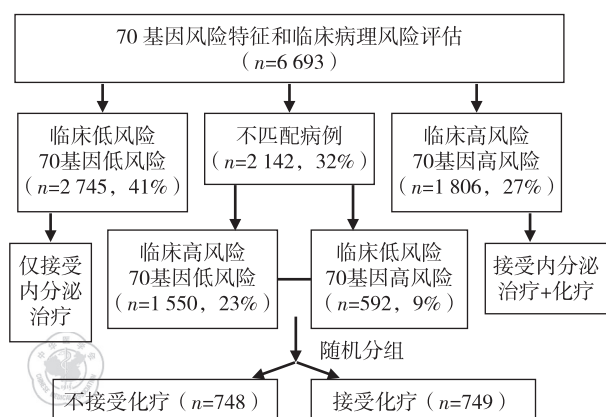


图 2 MINDACT 临床试验研究方案

2. 指南更新

2011 年圣加伦国际乳腺癌会议专家共识首次将 70 基因检测纳入早期乳腺癌病人的临床诊治推荐^[23]。2017 年 ASCO 专家组以高质量和高强度证据推荐临床适应证人群接受 70 基因检测^[24]。欧洲肿瘤标志物小组 (European Group on Tumor Markers, EGTm) 乳腺癌指南也以高级别证据进行推荐^[25]。2019 年 ASCO 更新了对加拿大安大略癌症治疗中心 (Cancer Care Ontario, CCO) 乳腺癌诊疗指南的认可, 推荐 70 基因检测用于指导激素受体阳性、区域淋巴结 0~3 枚转移的乳腺癌患者是否需要接受术后辅助化疗。中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 也在 2019 年版起乳腺癌诊疗指南重点推荐进行 70 基因检测评估早期乳腺癌患者术后是否需接受辅助化疗^[26]。无论患者有无区域淋巴结转移, 70 基因检测的临床效用证据只在被确定为临床复发风险较高的患者中明显, 因此, 目前不建议在临床复发风险较低的患者中使用 70 基因检测^[27]。

三、50 基因复发风险评分系统

50 基因复发风险评分系统 (Prosigna, PAM50) 是美国 FDA 批准的第 2 个可用于乳腺癌术后风险评估的多基因检测方法。Prosigna (PAM50) 通过荧光条形码 (nanosting) 技术定量对甲醛固定石蜡包埋 (formalin-fixed and paraffin-embedded, FFPE) 组织样本进行 mRNA 检测, 将 50 个与多种分子途径及肿瘤增殖相关基因的表达情况与肿瘤内在亚型 (luminal A 型、luminal B 型、HER-2 阳性型、基底样型) 相结合, 计算患者术后复发的风险分数 (risk of recurrence, ROR)。2009 年, Parker 等^[28]利用基因芯片和 RT-PCR 定量数据, 建立了 50 个基因亚型预测模型, 并在一组绝经后、不考虑区域淋巴结转移状态且包含 4 种内在亚型的患者队列中验证了该模型对乳腺癌患者的预后评估价值。相比其他多基因检测方法, Prosigna (PAM50) 将内在亚型纳入标准参数, 增加了重要的预后和预测信息。Prosigna (PAM50) 还提供了连续的 ROR 风险评分 (0~100 分), 对指导区域淋巴结阴性乳腺癌患者的治疗方案有参考价值, 也可用于评估新辅助化疗的疗效。

1. 临床应用

Prosigna (PAM50) 根据 50 个基因的相对表达情况, 使用 Cox 模型系数计算得到复发风险分数 ROR, 分值从 0~100 分。分值结合淋巴结状态, 将区域淋巴结转移阴性的乳腺癌患者分为低 (0~40 分)、中 (41~60 分)、高 (61~100 分) 风险 3 组; 将有 1~3 枚区域淋巴结阳性患者分为低 (0~40 分) 和高风险 (41~100 分) 2 组^[29]。TransATAC 和 ABCSG08 研究证明了 ROR 评分的预后价值, 低 ROR 评分或内在亚型为 luminal A 型乳腺癌患者的 10 年远处复发率低, 因此 Prosigna (PAM50) 被美国 FDA 批准用于评估 I~II 期 ER 阳性、绝经后乳腺癌患者接受内分泌治疗后的 DMFS, 通过风险分组评估, 判断患者是否需要接受 5 年以上的内分泌治疗^[30]。2018 年, 一项在丹麦进行的临床研究验证了 Prosigna (PAM50) 预测远处复发的能力。该研究纳入接受 5 年内分泌治疗的激素受体阳性、HER-2 阴性绝经后早期乳腺癌患者, 利用 Prosigna (PAM50) 复发风险评分预测其 10 年远处复发率, 结果提示: Prosigna (PAM50) 可以识别出区域淋巴结阴性和 1~3 枚区域淋巴结阳性乳腺癌患者中不需接受辅助化疗的亚组, 以避免该部分患者的过度治疗^[31]。Prosigna (PAM50) 的 ROR 评分和内在亚型被证明对高危绝经前早期乳腺癌患者也具有预后作用, 内在亚型对紫杉醇辅助化疗有预测作用; 对于化疗患者, Prosigna (PAM50) 检测可识别内分泌治疗后复发转移风险低, 可免除部分区域淋巴结转移患者的辅助化疗^[32]。ATAC 试验研究结果发现, ROR 低风险组患者 10 年远处转移率 < 3.5%, 提示该组患者化疗获益不大, 可避免术后辅助化疗, 为 Prosigna (PAM50) 检测在预测绝经后 ER 阳性的早期乳腺癌患者远处复发风险的临床有效性提供了一级证据^[33-34]。但截止目前仍缺乏关于 Prosigna (PAM50) 预测治疗效果的前瞻性数据。

2. 与其他多基因检测方法对比

早期 ER 阳性乳腺癌患者的远处复发风险是推荐化疗或反对化疗的主要决定因素, 通常使用 21 基因检测 RS 复发评分进行评估。OPTIMA 研究将 Prosigna (PAM50) 的 ROR 评分与 21 基因检测的 RS 评分进行对比, 结果提示: ROR 评分为接受内分泌治疗的 ER 阳性、区域淋巴结阴性早期乳腺癌患者提供了更多的预后信息, 可以更好地区分中、高危组患者。但 ROR 评分倾向将 RS 评分划分为中危的患者归为高危^[35]。

3. 指南更新

2017 年 EGTm 乳腺癌治疗指南更新, 结合已确定的临床和病理因素, 认为 Prosigna (PAM50) 可用于预测激素受体阳性、HER-2 阴性、区域淋巴结阴性或 1~3 枚阳性乳腺癌患者的预后和指导辅助治疗决策^[25]。2019 年 NCCN 指南将其列为 2A 证据, 未推荐临床使用^[14]。

四、EndoPredict (EPclin)

EndoPredict (EPclin) 复发风险评分系统通过 RT-PCR 检测 8 个癌症基因 (3 个增殖基因、5 个 ER 信号相关基因) 和

3 个管家基因的表达,得出 EP 评分(0~15 分),以 10 年远处复发风险为 10%作为临界值,将 ER 阳性且仅接受内分泌治疗的乳腺癌患者分为高复发风险和低复发风险组。联合区域淋巴结状态、肿瘤大小等临床病理信息,计算得到 EPclin 评分,获得综合预后信息^[36]。2013 年,EndoPredict (EPclin)在来自随机 3 期临床试验 ABCSG06 和 ABCSG08 的患者中得到验证,提示 EPclin 评分可为评估乳腺癌患者远处复发风险提供额外预后信息,且与临床病理参数无关^[37]。EPclin 评分优于所有常规的临床病理危险因素,可评估 ER 阳性、HER-2 阴性且仅接受内分泌治疗的女性乳腺癌患者的远期复发风险^[38]。

1. 临床应用

EndoPredict (EPclin) 复发风险评分在远期复发风险预测中具有优势,已被证实可用于筛查 ER 阳性、HER-2 阴性且接受 5 年内分泌治疗后长期预后良好的乳腺癌患者,提供仅针对内分泌治疗的辅助治疗决策,避免更长时间的内分泌治疗带来的不良作用。2019 年奥地利维也纳医科大学癌症研究所提出,EPclin 评分可以识别出低危的早期或晚期复发乳腺癌患者,且不受区域淋巴结状态影响,使得这些患者可以安全地放弃辅助化疗或更长时间的内分泌治疗^[39]。2019 年一项非随机对比分析中,研究者对比 EPclin 评分和 10 年无远处复发间隔时间(distant recurrence-free interval, DRFI)在单独使用辅助内分泌治疗和接受化疗联合内分泌治疗的乳腺癌患者间的变化趋势,评估 EPclin 评分预测 10 年 DRFI 的能力。结果提示:与单独接受内分泌治疗的患者相比,接受化疗联合内分泌治疗的乳腺癌患者 10 年 DRFI 随着 EPclin 分数的增加而增加的幅度明显较小,高 EPclin 分数可以预测 ER 阳性、HER-2 阴性女性乳腺癌患者的化疗获益^[40]。为了研究 EndoPredict (EPclin) 复发风险评分对新辅助化疗疗效的评估能力,Loibl 等^[41]将 EP 评分,结合新辅助化疗后肿瘤病理大小和淋巴结状态得到改良 EPclin(modified EPclin test, mEPclin)评分,发现 mEPclin 评分可独立预测新辅助治疗后患者的远处复发风险,可更准确地评估 luminal 型乳腺癌患者和新辅助化疗后未达到 pCR 患者的预后,该方法可考虑用于指导患者在新辅助化疗后,是否选择进行额外的辅助治疗。

2. 与其他多基因检测方法对比

在接受内分泌治疗的 ER 阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者中,EP 和 EPclin 评分对远处复发率具有很好的预测价值。与 21 基因检测的 RS 评分相比,EPclin 可提供更多的预后信息,尤其是在区域淋巴结阳性乳腺癌患者中,可更好的评估其 5~10 年的远处复发风险,可以更精确地筛选出远处复发风险高的患者,制定相应的治疗方案;同时对于远处复发风险低的患者群体,可以规避过度治疗带来的不良反应^[42]。对于区域淋巴结阴性的乳腺癌患者,ROR 评分、BCI 和 EPclin 评分较 21 基因检测的 RS 评分更能预测晚期远处复发风险;对于 1~3 枚区域淋巴结阳性的乳腺癌患者,从任何

多基因检测中获得的独立信息都是有限的,需要综合考虑各种多基因检测方法的特点,选择最合适的多基因检测方法^[43]。

3. 指南更新

EndoPredict (EPclin)复发风险评分是欧洲公信力较高的乳腺癌多基因检测技术,已通过欧盟认证,其检测设计为同业最高标准,检验证据 1B 等级,ASCO、欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)和圣加仑乳腺癌治疗指南等多项指南已建议使用^[27,44-45]。2017 年欧洲肿瘤标志物小组(European Group on Tumor Markers, EGTm)指南更新提出,结合已确定的临床和病理因素,EndoPredict (EPclin)复发风险评分可用于预测激素受体阳性、HER-2 阴性,0~3 枚区域淋巴结阳性乳腺癌患者的预后,指导辅助治疗决策^[25]。2019 年美国 NCCN 乳腺癌治疗指南将其列为 2A 证据,未推荐临床使用^[14]。

五、BCI

BCI 通过对 FFPE 组织进行 RT-PCR 检测,测定 7 个肿瘤基因[2 个与 HOXB13/IL17BR 表达比例(H/I)相关基因,5 个增殖相关基因]和 4 个管家基因的表达情况,进行预后评估,是 H/I 比值与分子学分级指数(molecular grade index, MGI)的结合。其预后能力在 2008 年得到初步验证^[46]。BCI 适用于预测 ER 阳性、HER-2 阴性且区域淋巴结阴性的乳腺癌患者早期(<5 年)和晚期(≥5 年)远处复发风险,根据评分将患者分为低风险和高风险组。其预测能力优于 21 基因检测且不受临床病理参数的影响,可以识别出 45%有较高晚期复发风险的患者群体,延长内分泌辅助治疗时间可能对该类患者有益,为指导诊断时的化疗决策和 5 年以上的内分泌治疗决策提供依据^[46]。近期研究提示,BCI 对 ER 阳性、HER-2 阴性且区域淋巴结阳性乳腺癌患者也具有一定的预后价值^[47-50]。在 3 期临床试验 NCIC MA. 14 中,接受单用他莫昔芬或他莫昔芬加奥曲肽治疗的早期乳腺癌患者,无论有无区域淋巴结转移,BCI 对其 RFS 均有很强预后作用,其中区域淋巴结阳性乳腺癌患者有一半被 BCI 归类为低风险^[51]。在 2019 年的 aTTom 试验中,共纳入 583 例激素受体阳性且区域淋巴结阳性的乳腺癌患者进行 BCI 评分,49%的 BCI 高风险患者从 5 年或 10 年的他莫昔芬治疗中获益($HR=0.35, 95\%CI:0.15\sim0.86, P=0.027$);BCI 低风险患者延长内分泌治疗后无明显获益($HR=1.07, 95\%CI:-1.65\sim0.69, P=0.768$)^[52]。该研究结果提示 BCI 高风险可用于预测内分泌治疗疗效,并确定了激素受体阳性且区域淋巴结阳性乳腺癌患者中的一个亚群,其 5 年或 10 年内分泌治疗获益明显,是 BCI 可预测延长内分泌治疗获益的 1B 水平证据,但还需要更多前瞻性的临床试验支持^[52]。

2. 与其他多基因检测方法对比

一项关于 BCI 和 21 基因检测预后准确性的对比研究发现,BCI 比 RS 评分更精确。BCI 确定了 RS 评分为低和中度

风险患者的一个子集,其临床相关的远处复发率升高。与 RS 评分相比,BCI 将中间风险患者进行了分类,将低 RS 风险患者和中间 RS 风险患者的子集确定为高风险,并为早期乳腺癌患者提供独特的个体化风险评估^[53]。

3. 指南更新

2017 年 ECTM 乳腺癌指南更新,结合已确定的临床和病理因素,认为 BCI 可用于预测激素受体阳性、HER-2 阴性且区域淋巴结阴性乳腺癌患者的预后和指导辅助治疗决策^[25]。2019 年 NCCN 乳腺癌指南将其列为 2A 证据,未推荐临床使用^[14]。

六、多基因检测方法的比较

随着分子检测技术的进步,利用多基因检测技术,临床医师可以获得比传统的病理分型和免疫组织化学分型更多的预测价值,在评估预后、指导治疗方案制定方面有非常重要的意义。目前多项指南已认可了多基因检测的应用价值,将 21 基因检测和 70 基因检测等多基因检测方法作为 1 级证据推荐(见表 1)。但根据目前已有的循证医学证据,多基因检测仍只能在特定的患者群体中作为对传统临床病理因素的补充,不同指南也有着不同的指导意见。多基因检测方法适用的患者群体不同,对患者的分层方法不同,高危患者的比例也不一样,尚不清楚这是否会导致治疗不足或过度治疗。即使风险组的分布在不同的检测中相似,在这些组中患者的分类也有很大的不一致,因此,不同检测技术不能互换使用。此外,值得注意的是,当在预后能力和治疗效果预测方面将不同的多基因检测方法进行比较时,方法之间的差异是必须要考虑的^[54](表 2)。

对比各项多基因检测方法,目前获得多个权威指南以高级别证据进行推荐的仅有 21 基因检测和 70 基因检测,评估患者化疗获益,指导术后化疗。21 基因检测将 ER 阳性、HER-2 阴性早期乳腺癌患者进行线性评分,分为低、中、高风险组,其中低、高风险组都有明确的治疗指导意义,但中风险

组的化疗获益评估能力仍不明确。当前仅有 TAILORx 临床研究证实其对 ER 阳性、HER-2 阴性、区域淋巴结阴性乳腺癌患者的临床价值,对于 1~3 枚区域淋巴结阳性患者的临床价值仍有待 RxPONDER 临床试验结果公布。相比之下,70 基因检测仅将相应患者群体分为高、低风险 2 组,不存在中间地带,对 1~3 枚区域淋巴结阳性群体也有 Mindaact 临床研究验证其临床价值,可补充评估 21 基因检测中等 RS 评分患者的化疗获益。不同于以上 2 种检测方法仅仅考虑相关基因表达情况,Prosigna 和 Endopredict 检测方法结合临床病理信息进行评估,考虑更多因素,预测能力更佳,已有研究证明这 2 种方法对延长内分泌治疗和新辅助化疗获益具有一定的指导意义。BCI 检测同样不受临床病理因素影响,较 21 基因检测精确性更高,对于内分泌治疗获益预测能力更强,但由于后 3 类多基因检测方法在目前仍缺乏有力的临床研究结果,所以多项指南仅将这 3 种方法列为 2 类证据,未明确推荐。

七、结语

目前乳腺癌的多基因检测仍有许多局限性:(1)检测一致性不高,国际上缺乏统一的检测标准和应用建议。(2)远期预测价值有限,还需要更多的前瞻性试验提供更高水平的临床应用证据。(3)根据中国国情,乳腺癌多基因检测在中国推广有难度。一方面,国内上市基因检测方法只有 70 基因检测,其他方法还需与国外基因检测机构合作,而不同机构的基因检测结果缺乏统一标准,不利于提供准确的诊疗信息;另一方面,基因检测价格高,国内多数患者不能承受。(4)中国乳腺癌患者与白人患者基因谱存在差异^[55-56],且目前进行的大型临床试验缺乏亚洲人群数据。针对这些问题,在未来,笔者认为还需进一步发展分子检测技术,降低检测成本,进行国内的大型临床试验,为建立统一的乳腺癌基因检测标准提供证据,制定适合中国国情的临床应用规范,进一步推进国内乳腺癌精准医疗的发展。

表 1 不同指南对激素受体阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者采用多基因检测工具的推荐

指南	多基因检测方法				
	21 基因检测	70 基因检测	50 基因复发风险评分	Endopredict	乳腺癌指数
ASCO ^[12-13]	区域淋巴结阴性	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性	区域淋巴结阴性	区域淋巴结阴性
NCCN ^[14]	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	-	-	-
St. Gallen ^[23]	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移
ECTM ^[25]	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性
CSCO ^[26]	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	区域淋巴结阴性及 1~3 枚淋巴结转移	-	-	-

注:ASCO 为美国临床肿瘤学会;NCCN 为美国国家综合癌症网络;ECTM 为欧洲肿瘤标志物小组;St. Gallen 为圣加仑专家共识;CSCO 为中国临床肿瘤学会;HER-2 是人表皮生长因子受体 2;“-”表示该指南无推荐

表 2 不同多基因检测方法的特点

多基因检测	首次验证年份	相关基因	检测样本类型	检测方法	基因组评分	风险分级	适用患者条件	预后验证结果	预测结果
21 基因检测	2004 ^[2]	21 个基因	FFPE 组织	RT-PCR	RS 评分为 0~100 分	低风险<18 分; 中风险为 18~30 分; 高风险>30 分	浸润性乳腺癌, pT ₁₋₂ N ₀₋₁ , ER 阳性 / HER-2 阴性	高风险患者 10 年远处复发高于低风险患者	高风险和中风险患者 (RS>25 分) 更可能从化疗获益; 低风险患者化疗获益小 ^[8,10]
70 基因检测	2002 ^[17]	70 个基因	冰冻组织	DNA 微阵列	基因风险评分: 高风险; 低风险	低; 高	浸润性乳腺癌, 年龄<55 岁, pT ₁₋₂ N ₀₋₁	高基因复发风险组 5 年远处转移较 低基因复发风险组高	高临床复发风险与低基因复发风险相结合, 确定了 5 年远处复发风险不超过 7.5% 的异质性患者组。该组化疗获益为 1.5% ^[20]
50 基因复发风险评分	2009 ^[28]	58 个基因	FFPE 组织	Nanostring 数字化基因检测	ROR 评分为 0~100 分, 分类型在亚型	低风险: 0~40 分; 中风险: 41~60 分; 高风险: 61~100 分	浸润性乳腺癌, 绝经后, pT ₁₋₂ N ₀ 或 pT ₂ N ₁ , ER 阳性, 化疗+内分泌治疗	低 ROR 的 luminal A 型亚群 10 年远处复发率低	-
Endopredict	2011 ^[38]	12 个基因	FFPE 组织	RT-PCR	EPclin 评分为 0~15 分	低风险≤3.328 7 分; 高风险>3.328 7 分	浸润性乳腺癌, 绝经后, pT ₁₋₂ N ₀₋₁ , ER 阳性/ HER-2 阴性	低 EPclin 评分患者比 高 EPclin 评分患者的 10 年远处复发率小 7 倍(4% 比 28%)	-
乳腺癌复发指数	2008 ^[46]	7 个基因	FFPE 组织	RT-PCR	复发风险评分为 0~10 分	低风险: 0~5 分; 高风险: 5.1~10 分	浸润性乳腺癌, pT ₁₋₃ N ₀ , ER 阳性/ HER-2 阴性, 化疗+内分泌治疗	高风险提示 10 年远处复发率高	-

注: FFPE 为甲醛固定石蜡包埋; RT-PCR 为反转录-聚合酶链反应; RS 为 21 基因检测复发风险评分; ROR 为 50 基因复发风险评分; EPclin 为 EndoPredict (EPclin) 复发风险评分; ER 为雌激素受体; HER-2 为人表皮生长因子受体 2; “-”表示无结果

参 考 文 献

- [1] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual; continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99.
- [2] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(27):2817-2826.
- [3] Kathy S, Albain W, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1):55-65.
- [4] Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(23):3726-3734.
- [5] Goldstein LJ, Gray R, Badve S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(25):4063-4071.
- [6] Eleftherios P, Mamounas GT, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in

- node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer-results from NSABP B-14 and NSABP B-20 [J]. *J Clin Oncol*, 28 (10): 1677-1683.
- [7] Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen; a TransATAC study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11):1829-1834.
- [8] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(21):2005-2014.
- [9] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2):111-121.
- [10] Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(25):2395-2405.
- [11] Weiser R, Haque W, Polychronopoulou E, et al. The 21-gene recurrence score in node-positive, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a cautionary tale from an NCDB analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 185(3):667-676.
- [12] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--Improving the management of early breast cancer: St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8):1533-1546.
- [13] Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10):1134-1150.
- [14] Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN guidelines updates: breast cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(5.5):552-555.
- [15] Andre F, Ismaila N, Henry NL, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update-integration of results from TAILORx [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22):1956-1964.
- [16] Slodkowska EA, Ross JS. MammaPrint 70-gene signature: another milestone in personalized medical care for breast cancer patients[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2009, 9(5):417-422.
- [17] van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer[J]. *Nature*, 2002, 415(6871):530-536.
- [18] Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER) [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(12):1079-1087.
- [19] Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116(2):295-302.
- [20] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8):717-729.
- [21] Caruana E, Foucher Y, Tessier P, et al. Patient-centered simulations to assess the usefulness of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy administration in early-stage breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(2):537-542.
- [22] Tsai M, Lo S, Audeh W, et al. Association of 70-gene signature assay findings with physicians' treatment guidance for patients with early breast cancer classified as intermediate risk by the 21-gene assay[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1): 133.
- [23] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, 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.
- [24] Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(24): 2838-2847.
- [25] Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM)[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 75:284-298.
- [26] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南(2019 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019:38-56.
- [27] Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, et al. Role of patient and disease factors in adjuvant systemic therapy decision making for early-stage, operable breast cancer: update of the ASCO endorsement of the Cancer Care Ontario Guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(22): 1965-1977.
- [28] 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.
- [29] Wallden B, Storchhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay [J]. *BMC Med Genomics*, 2015, 8(1):54.
- [30] Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(8): 916-922.
- [31] Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 735-740.
- [32] Liu S, Chapman JA, Burnell MJ, et al. Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA. 21 phase III chemotherapy trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 149(2): 439-448.
- [33] Gnant M, Filipits M, Greil R, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 risk of recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(2):339-345.
- [34] Gnant M, Sestak I, Filipits M, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using

- the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8):1685-1691.
- [35] Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(22):2783-2790.
- [36] Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(18):6012-6020.
- [37] Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(12):2959-2964.
- [38] Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(18):6012-6020.
- [39] Filipits M, Dubsky P, Rudas M, et al. Prediction of distant recurrence using EndoPredict among women with ER+, HER2- node-positive and node-negative breast cancer treated with endocrine therapy only[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13):3865-3872.
- [40] Sestak I, Martin M, Dubsky P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 176(2):377-386.
- [41] Loibl S, Weber K, Huober J, et al. Risk assessment after neoadjuvant chemotherapy in Luminal breast cancer using a clinicomolecular predictor[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(14):3358-3365.
- [42] Buus R, Sestak I, Kronenwett R, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(11):149.
- [43] Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(4):545-553.
- [44] Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen international consensus guidelines for the primary therapy of early breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10):1541-1557.
- [45] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8):1194-1220.
- [46] Ma XJ, Salunga R, Dahiya S, et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13; IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9):2601-2608.
- [47] Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11):1067-1076.
- [48] Habel LA, Sakoda LC, Achacoso N, et al. HOXB13; IL17BR and molecular grade index and risk of breast cancer death among patients with lymph node-negative invasive disease[J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(2):R24.
- [49] Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(15):4196-4205.
- [50] Zhang Y, Schroeder BE, Jerevall PL, et al. A novel breast cancer index for prediction of distant recurrence in HR+ early-stage breast cancer with one to three positive nodes[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(23):7217-7224.
- [51] Sgroi DC, Chapman JA, Badovinac-Crnjevic T, et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the Breast Cancer Index (BCI): an NCIC CTG MA. 14 study[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1):1.
- [52] Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the adjuvant tamoxifen - to offer more? (aTTom) trial[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(11):1776-1783.
- [53] Jerevall PL, Brock J, Palazzo J, et al. Discrepancy in risk assessment of hormone receptor positive early-stage breast cancer patients using breast cancer index and recurrence score[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173(2):375-383.
- [54] Varga Z, Sinn P, Seidman AD. Summary of head-to-head comparisons of patient risk classifications by the 21-gene Recurrence Score (RS) assay and other genomic assays for early breast cancer. [J] *Int J Cancer*, 2019, 145(4):882-893.
- [55] Zhang G, Wang Y, Chen B, et al. Characterization of frequently mutated cancer genes in Chinese breast tumors: a comparison of Chinese and TCGA cohorts[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(8):179.
- [56] Yap YS, Lu YS, Tamura K, et al. Insights into breast cancer in the East vs the West[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(10):1489-1496.

(收稿日期:2020-08-27)

李英子, 廖宁. 乳腺癌多基因检测研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2022, 16(5):307-314.