

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.031

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.031

三阴乳腺癌临床病理特征与分子标志物的相关性

王晶晶^{1,2}, 张旭辉² 综述 冯晓燕², 房涛² 审校

(军事医学科学院 1. 附属医院病理科, 北京 100071; 2. 基础医学研究所, 北京 100850)

[摘要] 三阴乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)即雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2(human epithelial growth factor receptor-2, HER-2)均为阴性的乳腺癌。对内分泌治疗和抗HER-2的治疗无效, 其分子亚型较多, 存在基因表达差异, 异质性明显, 缺乏有效的分子靶标, 且具有较高的侵袭转移率及复发率、预后差, 临床病理学特征独特, 因此探寻TNBC的临床病理特征及其分子标志物, 对临床进一步诊断及治疗TNBC具有重要意义。

[关键词] 三阴乳腺癌; 临床病理特征; 分子标志物

Correlation between clinicopathological features of triple-negative breast cancer and molecular markers

WANG Jingjing^{1,2}, ZHANG Xuhui², FENG Xiaoyan², FANG Tao²

(1. Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Military Medical Sciences, Beijing 100071; 2. Department of Bio-diagnosis, Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract Triple-negative breast cancer (TNBC) is characterized by a lack of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) expressions. TNBC is invalid for endocrine therapy and anti-HER-2 therapy. TNBC is a heterogeneous breast cancer group and lacks of effective molecular targets. As its unique clinical pathological features with high rate of invasion and metastasis, recurrence, and unfavorable prognosis, exploring the clinicopathological features and molecular markers is necessary for clinical diagnosis and treatment of TNBC patients.

Keywords triple-negative breast cancer; clinicopathological feature; molecular marker

乳腺癌来源于乳腺上皮组织, 为女性常见的一种恶性肿瘤, 病死率仅次于肺癌而位居第2位, 占女性恶性肿瘤的15%^[1], 近年来发病率呈直线上

升趋势。乳腺癌发病与其家族史、肥胖、初潮及足月怀孕年龄早、绝经及生育过晚、未生育或哺乳期短等因素相关^[2], 其发病与年龄也紧密相

收稿日期 (Date of reception): 2016-10-31

通信作者 (Corresponding author): 房涛, Email: fangtao@nic.bmi.ac.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81672607), 国家重点研发计划 (2016YFC0106603)。This work was supported by the National Nature Science Foundation (81672607), National Key Research and Development Plan Foundation (2016YFC0106603), P. R. China.

关, >50岁发病率明显上升^[3]。全球每年约50万的女性死于乳腺癌。近年来我国乳腺癌发病率逐年上升并向低龄化发展, 已成为当前社会的重大公共卫生问题。

三阴乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是乳腺癌的一种特殊类型, 即雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2(human epithelial growth factor receptor-2, HER-2)均为阴性的乳腺癌。TNBC具有独特的生物学行为及免疫表型, 侵袭性强、转移及复发率高、生存率低、预后较差^[4-5], 主要致死原因是肿瘤转移。流行病学研究^[6]表明在绝经前期的非洲裔美国妇女中发病率较高, 绝经后的非洲裔美国妇女发病率仅有14%^[7]。

1 TNBC 的临床病理特征

TNBC是高度异质性的肿瘤, 具有特殊的临床病理学特征。此类乳腺癌的组织学分级多为3级, 细胞增殖比例较高, C-KIT、P53和EGFR表达多为阳性^[8]。其组织形态学表现多样, 大多为高级别非特殊类型浸润性导管癌。镜下肿瘤多与周围组织分界较清楚, 有推挤性边缘, 肿瘤细胞界限不清, 胞浆丰富, 核浆比大, 具有高核分裂指数, 呈实体巢状或片状生长, 缺乏腺管样结构, 间质少伴淋巴细胞浸润, 常出现地图状坏死及化生。TNBC除常见的高级别浸润性导管癌外, 也包括一些特殊类型, 如化生性癌(90%), 髓样癌(95%), 腺样囊性癌(90%~100%)和分泌型癌(40%~60%)等^[9], 其中腺样囊性癌、分泌型癌、髓样癌、低度恶性腺鳞癌等预后较好, 但中央坏死性乳腺癌、分泌基质的癌等预后却极差。TNBC较非TNBC患者发病年龄及总生存期低, TNM分期晚, 更易较早发生复发和转移。

2 分子标志物与 TNBC 临床病理特征的关系

2.1 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)

EGFR属于HER/ErbB家族的I型跨膜酪氨酸激酶生长因子受体, 由胞外区、跨膜区及胞内区三部分组成^[10], 其分子质量为170 kDa, 在细胞膜上表达, 与肿瘤血管生成、肿瘤细胞增殖、远处转移、侵袭、抑制肿瘤细胞凋亡等息息相关。大量研究表明: EGFR的异常表达或者过度表达可导致肿瘤患者复发时间短、复发率高、存活期短

等。Nielsen等^[11]报道EGFR在TNBC中的阳性表达率为45%~70%显著高于非TNBC。在TNBC的病理特征中, EGFR阳性表达与其组织学分级、淋巴结的转移均呈正相关, 并且EGFR阳性表达率越高, 肿瘤生长体积越大^[12]。因此, EGFR是调节细胞正常生长、分化及存活非常重要的因子, 其表达情况可以作为衡量TNBC预后的一个有价值的指标。

2.2 雄激素受体 (androgen receptor, AR)

AR是一种具有配体活性的转录因子, 属于核受体超家族中的类固醇受体, 依赖雄激素调节相关基因参与肿瘤细胞的迁移和侵袭。生理量的雄激素稳定存在于细胞质中可以对乳腺细胞起到保护作用, 但当AR基因突变时, 雌激素调节基因被激活, 增加了乳腺癌的发病风险^[13]。临床研究^[14]显示: 在TNBC患者中AR的阳性表达率高达53%。近期有研究^[15]进一步证实: AR的阳性表达与肿瘤的临床分期、组织学分级、核分裂象及增生指数均呈负相关。此外, AR阳性表达还与乳腺癌的淋巴结转移、瘤体大小密切相关, 肿瘤体积越大, AR阳性表达率越低。研究^[16]显示: AR表达缺失, 促进了TNBC患者, 尤其是淋巴结阳性患者的局部复发和远处转移。综上所述, AR在乳腺癌的发生发展中具有抑制及保护作用。

2.3 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)

VEGF在肿瘤形成、浸润和转移中起重要作用, 是诱导肿瘤血管形成的特异性血管生长因子。VEGF家族在调控肿瘤血管生成方面发挥重要作用, 这个家族由5个配体(VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, PlGF)和3个受体(VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3)组成, 此外, 还有两个神经纤毛蛋白共受体(NRP1和NRP2)。其中VEGFR2在促进血管生成中起着重要的作用, 而VEGFR3主要促进淋巴管的生成^[17-18]。VEGF在TNBC中有较高水平表达, 并提示与早期复发及不良临床预后关系密切^[19]。既往研究^[20]发现: 在乳腺癌细胞中VEGFR3阳性表达率达52%, 也可表达于癌巢周围的微淋巴管及肿瘤浸润边缘组织中。综上所述, VEGF在TNBC患者中与其淋巴结转移、组织学分级、临床分期显著相关, VEGF蛋白的表达越高, 其分化程度越低, 组织学分级越高, 淋巴结转移率越高, 临床分期越晚, 致其侵袭性越强和恶性程度越高, 最终导致患者预后差。因此抗VEGF的生成可以提高TNBC患者的治愈率及生存率。

2.4 乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA-1)

BRCA-1作为肿瘤抑制基因存在于正常乳腺上皮细胞核中,通过同源重组来修复突变的双链DNA损伤。雌激素受体 α (ER α)低表达是BRCA-1相关乳腺癌最具特征的免疫表型。BRCA-1基因突变与遗传性乳腺癌有关,属常染色体显性遗传,定位于17q21,全长100 kb。研究^[21]显示:BRCA-1基因突变的女性携带者其乳腺癌发病风险高达60%~80%。BRCA-1基因突变的患者Ki-67表达高,常表达c-myc,基底细胞标志CK5/6及表皮生长因子受体EGFR, p53基因往往容易发生突变。BRCA-1蛋白高表达的TNBC患者其肿瘤体积大、恶性程度高、肿瘤侵袭性强,疾病发展迅速,易发生重要脏器的转移,其组织学分级多为Ⅲ级,核分级高,细胞分裂增殖活跃,临床分期晚、易发生淋巴结转移。以上研究说明:携带BRCA-1基因突变的TNBC患者恶性程度高,预后生存很差。

2.5 第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)

PTEN是首个被发现的具有双重磷酸酶活性的抑癌基因,在促进肿瘤细胞凋亡中具有一定作用^[22]。PTEN是PI3K/AKT信号通路的关键因子,能够调节细胞周期、细胞生长、血管生成和基因组稳定性等^[23-25]。在TNBC中,PTEN蛋白的表达与其组织学分级及淋巴结转移均呈负相关,肿瘤恶性程度增高反而其表达下调;无淋巴结转移患者的PTEN蛋白阳性表达率明显高于有淋巴结转移的患者,说明PTEN蛋白的异常缺失/低表达与TNBC的进展、浸润及转移有关^[23]。

3 结语

TNBC具有独特的临床病理学特征,异质性明显,具有较高的侵袭转移率及复发率,缺乏有效的分子靶标,已成为临床治疗上一个亟待解决的难题。因此探讨TNBC中的生物标志物及新的靶点,研发新的靶向药物,有望从根本上提高TNBC的总体生存率。上述分子标志物与TNBC的临床病理特征均有一定的相关性,未来可能对临床进一步诊断及治疗TNBC具有重要价值。

参考文献

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 64(1): 9-29.
2. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(14): 1126-1135.
3. Anderson WF, Chu KC, Chang S, et al. Comparison of age-specific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004, 13(7): 1128-1135.
4. Brady-West DC, MCGrowder DA. Triple negative breast cancer: therapeutic and prognostic implications[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(8): 2139-2143.
5. Podo F, Buydens LH, Hilhorst R, et al. Triple-negative breast cancer: present challenges and new perspectives[J]. Mol Oncol, 2010, 4(3): 209-229.
6. Lehmann BD, Bauer JA, 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.
7. Lehmann BD, Pietsenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple negative breast cancer subtypes[J]. J Pathol, 2014, 232(2): 142-150.
8. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. Cancer, 2007, 109(1): 25-32.
9. Criscitiello C, Azim HA, Schouten PC, et al. Understanding the biology of triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2012, 23(suppl 6): vi13-vi18.
10. Gala K, Chandarlapaty S. Molecular pathways: HER3 targeted therapy[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(6): 1410-1416.
11. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(16): 5367-5374.
12. Perez EA, Awada A, O'Shaughnessy J, et al. Etririnecan pegol (NKTR-102) versus treatment of physician's choice in women with advanced breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine (BEACON): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(15): 1556-1568.
13. Shah PD, Gucalp A, Traina TA. The role of the androgen receptor in triple-negative breast cancer[J]. Women's Health, 2013, 9(4): 351-360.
14. Qi J, Yang Y, Zhu H, et al. Expression of the androgen receptor and its correlation with molecular subtypes in 980 Chinese breast cancer patients[J]. Breast Cancer (Auckl), 2012, 6: 1-8.
15. Mrkličić I, Pogoreličić Z, Čapkun V, et al. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas[J]. Acta Histochem, 2013, 115(4):

- 344-348.
16. Sutton LM, Cao D, Sarode V, et al. Decreased androgen receptor expression is associated with distant metastases in patients with androgen receptor-expressing triple-negative breast carcinoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(4): 511-516.
 17. Koch S, Tugues S, Li X, et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors[J]. *Biochem J*, 2011, 437(2): 169-183.
 18. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5): 549-560.
 19. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(10): 1639-1646.
 20. Valtola R, Salven P, Heikkilä P, et al. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer[J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(5): 1381-1390.
 21. Fasano J, Muggia F. Breast cancer arising in a BRCA-mutated background: therapeutic implications from an animal model and drug development[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4): 609-614.
 22. Mense SM, Barrows D, Hodakoski C, et al. PTEN inhibits PREX2-catalyzed activation of RAC1 to restrain tumor cell invasion[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(370): ra32.
 23. Inanc M, Ozkan M, Karaca H, et al. Cytokeratin 5/6, c-Met expressions, and PTEN loss prognostic indicators in triple-negative breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1): 1-8.
 24. Davis NM, Sokolosky M, Stadelman K, et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(13): 4603-4650.
 25. Perez EA, Dueck AC, Mccullough AE, et al. Impact of PTEN protein expression on benefit from adjuvant trastuzumab in early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2115-2122.

本文引用: 王晶晶, 张旭辉, 冯晓燕, 房涛. 三阴乳腺癌临床病理特征与分子标志物的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2): 408-411. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.031

Cite this article as: WANG Jingjing, ZHANG Xuhui, FENG Xiaoyan, FANG Tao. Relevance between clinicopathological features of triple-negative breast cancer and molecular markers[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(2): 408-411. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.031