

孕激素受体与 Ki-67 指数组合对激素受体阳性中分化 早期乳腺癌预后的评估价值

张燕娜, 周易冬, 茅 枫, 姚 儒, 孙 强

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院乳腺外科, 北京 100730

通信作者: 孙 强 电话: 010-69158703, E-mail: sunqiangpumc@sina.com

【摘要】目的 探讨孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 及 Ki-67 指数 (PK) 组合对激素受体阳性腋窝淋巴结阴性中分化早期乳腺癌的预后评估价值。**方法** 回顾性分析 2012 年 5 月至 2017 年 5 月于北京协和医院乳腺外科行手术治疗且行 21 基因检测的中分化早期乳腺癌患者的临床及病理资料, 根据 21 基因复发风险评分 (recurrence score, RS) 将患者分为 RS 低危组 ($RS < 18$)、RS 中危组 ($18 \leq RS < 31$) 和 RS 高危组 ($RS \geq 31$), 同时按照 PR 表达及 Ki-67 指数设定 PR 与 Ki-67 指数组合, 将患者分为 PK 低危组 ($PR \geq 10\%$ 且 $Ki-67 \leq 20\%$)、PK 高危组 ($PR < 10\%$ 且 $Ki-67 > 20\%$) 及 PK 中危组 (非高危或低危组), 分析并比较 PK 组合与 RS 评分的一致性。**结果** 共 389 例符合纳入及排除标准的患者入选本研究, 其中 RS 低危组 247 例 (63.5%, 247/389), RS 中危组 115 例 (29.6%, 115/389), RS 高危组 27 例 (6.9%, 27/389); PK 低危组 248 例 (63.8%, 248/389), PK 中危组 125 例 (32.1%, 125/389), PK 高危组 16 例 (4.1%, 16/389)。推荐的 PK 组合对 RS 低危组和高危组的预测敏感度分别为 75.3% 和 37.0%, 阳性预测值分别为 75.0% 和 62.5%, 不一致性分别为 0.4% 和 6.3%。中位随访 40 个月的结果显示, PK 低、中、高危组的总事件发生率分别为 3.6%、7.2% 和 12.5%, RS 低、中、高危组的总事件发生率分别为 3.2%、8.7% 和 7.4%, 两组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.200, P = 0.655$)。**结论** 针对激素受体阳性腋窝淋巴结阴性中分化早期乳腺癌的 PK 组合具有与 21 基因 RS 评分相当的预后评估价值。

【关键词】 乳腺癌; 预后; 孕激素受体; Ki-67; 21 基因检测

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-9081(2019)05-0539-07



DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.05.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Prognostic Value of Progesterone Receptor and Ki-67 Combination in Hormone Receptor Positive Grade 2 Early-stage Breast Cancer

ZHANG Yan-na, ZHOU Yi-dong, MAO Feng, YAO Ru, SUN Qiang

Department of Breast Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: SUN Qiang Tel: 86-10-69158703, E-mail: sunqiangpumc@sina.com

【Abstract】Objective To evaluate the prognostic value of the combination of progesterone receptor (PR) and Ki-67 index in grade 2 breast cancer with positive hormone receptor (HR) and negative axillary lymph node. **Methods** The clinical and pathological data of patients with grade 2 breast cancer who underwent surgical treatment and 21 genes' recurrence score (RS) testing in the department of Breast Surgery, Peking Union Medical College Hospital from May 2012 to May 2017 were retrospectively analyzed. According to the 21 genes' RS, patients were divided into RS low-risk group ($RS < 18$), RS intermediate-risk group ($18 \leq RS < 31$),

and RS high-risk group ($RS \geq 31$). At the same time, the combination of PR and Ki-67 index (PK) was set according to the expression of PR and Ki-67 index. The patients were divided into PK low-risk group ($PR \geq 10\%$ and $Ki-67 \leq 20\%$), PK high-risk group ($PR < 10\%$ and $Ki-67 > 20\%$), and PK intermediate-risk group (non-high or low-risk group). The consistency of the PK combination and 21 genes' RS was analyzed and compared. **Results** A total of 389 patients who met the inclusive and exclusive criteria were enrolled in this study, including 247 patients in RS low-risk group (63.5%, 247/389), 115 in RS intermediate risk group (29.6%, 115/389), 27 in RS high-risk group (6.9%, 27/389), 248 in PK low-risk group (63.8%, 248/389), 125 in PK intermediate risk group (32.1%, 125/389), 16 in PK high-risk group (4.1%, 16/389). The predictive sensitivity of the recommended PK combination for RS low risk and high-risk group was 75.3% and 37.0%, respectively, with the positive predictive values of 75.0% and 62.5%, and the inconsistency of 0.4% and 6.3%, respectively. After a median follow-up of 40 months, the total incidence of locoregional recurrence (LRR) and distant metastasis (DM) in PK low, intermediate, and high-risk group was 3.6%, 7.2%, and 12.5%, respectively. The total incidence of LRR and DM in RS low, intermediate, and high-risk groups was 3.2%, 8.7%, and 7.4%, respectively. There was no significant difference between PK combination and RS ($P=0.655$). **Conclusion** The prognostic value of PK combination for HR-positive grade 2 early-stage breast cancer with negative axillary lymph nodes is comparable to that of the 21 genes' RS.

【Key words】 breast cancer; prognosis; progesterone receptor; Ki-67; 21-gene assay

Med J PUMCH, 2019,10(5):539-545

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,近年来其发病率呈上升趋势。对于其中激素受体(hormone receptor, HR)表达阳性且人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)表达阴性的早期乳腺癌患者,化疗获益及预后评估是临床关注的问题。美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)乳腺癌临床指南自2011年起推荐在HR阳性HER-2阴性腋窝淋巴结阴性早期乳腺癌中使用21基因检测^[1],为预后判断及化疗决策提供帮助。鉴于21基因检测费用高昂(8000~10 000元/例),目前国内常规开展这一检测的医疗机构尚为少数。在众多中小型医疗机构中,乳腺癌临床治疗决策的制定更多依赖于病理分期和免疫组化结果。本研究通过对389例行21基因检测的HR阳性HER-2阴性腋窝淋巴结阴性中分化早期乳腺癌患者的临床、病理资料进行分析,探讨在中分化早期乳腺癌中应用孕激素受体(progesterone receptor, PR)与Ki-67指数(PK)组合和21基因复发风险评分(recurrence score, RS)的一致性以及对乳腺癌预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2012年5月至2017年5月间于北京

协和医院乳腺外科行手术治疗的早期浸润性乳腺癌患者的临床及病理资料。

纳入标准:(1)HR阳性、HER-2阴性且淋巴结未见转移的早期浸润性乳腺癌;(2)肿瘤组织学分级为中分化(即组织学分级为Ⅱ级);(3)完成21基因检测。

排除标准:(1)术前已行新辅助化疗或新辅助内分泌治疗;(2)同侧或对侧乳腺曾患乳腺癌;(3)合并其他恶性肿瘤。

1.2 病理检测

所有病理切片均由两位经验丰富的病理科医师复核诊断并核定病理学参数,包括组织学分级、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、PR、HER-2及Ki-67的表达情况。病理诊断采用世界卫生组织2012年版的乳腺肿瘤组织学分类标准:(1) $\geq 1\%$ 的癌细胞核ER或PR表达阳性定义为HR(+);(2)HER-2免疫组化(-)或(+)为HER-2阴性,(+++为阳性,HER-2(++)则行荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测,无基因扩增为阴性(结果不确定按照阴性处理),有基因扩增则为阳性。

1.3 21基因检测方法及其复发风险评分

应用基因分支DNA-液相芯片技术对全部病例的手术组织标本进行基因mRNA表达水平检测,并计算RS评分^[2]。RS<18为低复发风险(RS低危组),

18≤RS<31 为中复发风险 (RS 中危组), RS≥31 为高复发风险 (RS 高危组)。

1.4 PK 组合

依据本研究小组的前期临床研究结果^[3], 将组织学分级为中分化的患者按照 PR 表达及 Ki-67 指数分为 PK 低危组 (PR≥10% 且 Ki-67≤20%)、PK 高危组 (PR<10% 且 Ki-67>20%) 及 PK 中危组 (非高危或低危组), 并将这一分组命名为 PK 组合 1; 将 PK 组合 1 中的 PR 临界值由 10% 提高为 20%, 保持 Ki-67 临界值不变, 即以 PR≥20% 且 Ki-67≤20% 为低危组, 以 PR<20% 且 Ki-67>20% 为高危组, 将该分组命名为 PK 组合 2; 同理, 分别或同时调整 PR 及 Ki-67 指数的临界值, 设定不同的 PK 组合, 分析并比较不同 PK 组合与 RS 评分的一致性。

1.5 随访

采用查阅电子病历系统、门诊随访和电话随访的方式, 由科室随访员每隔半年进行统一随访。随访内容包括术后辅助治疗情况、复发和转移、影像学检查以及生存情况等。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差表示, 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) 表示。计数资料采用频数 (率) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验, 不同分组事件数比较采用 McNemar 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

573 例早期浸润性乳腺癌患者按照组织学分级及 21 基因 RS 评分进行分组 (表 1), 依据纳入及排除标准共 389 例中分化乳腺癌患者纳入本研究。纳入患者均为女性, 其中 RS 低危组 247 例 (63.5%, 247/389), 平均年龄 (48.8±8.8) 岁; RS 中危组

115 例 (29.6%, 115/389), 平均年龄 (48.4±8.8) 岁; RS 高危组 27 例 (6.9%, 27/389), 平均年龄 (50.3±8.6) 岁, 差异无统计学意义 ($P=0.213$)。

2.2 乳腺癌临床病理特征与 21 基因复发风险评分的关系

389 例中分化早期乳腺癌患者根据 21 基因 RS 评分分组后, 组间在 ER 表达、PR 表达及 Ki-67 指数方面差异具有统计学意义 (P 均≤0.001); 在乳腺手术方式的选择、腋窝淋巴结处理及术后辅助内分泌治疗方面差异无统计学意义 ($P=0.651$ 、 $P=0.122$ 和 $P=0.489$); 化疗选择上, 高危组相对于中、低危组有更高比例的患者接受了术后辅助化疗, 差异有统计学意义 ($P<0.001$) (表 2)。

2.3 PK 组合对复发风险预估与 21 基因复发风险评分的关系

按照 PR 表达及 Ki-67 指数将 389 例患者分为 PK 低危组 248 例 (63.8%, 248/389), PK 中危组 125 例 (32.1%, 125/389) 及 PK 高危组 16 例 (4.1%, 16/389)。247 例 RS 低危组中 186 例 (75.3%, 186/247) 被 PK 组合正确判断为低危, 60 例进入 PK 中危组, 1 例高估为 PK 高危组; 27 例 RS 高危患者中 10 例 (37.0%, 10/27) 被 PK 组合判断为高危, 16 例进入 PK 中危组, 1 例低估为 PK 低危组 (表 3)。

2.4 不同 PK 组合对 21 基因复发风险评分分组的准确性

从敏感度、阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 及不一致性 (RS 低危预估为 PK 高危或 RS 高危预估为 PK 低危) 3 方面进行比较, 以高敏感度、高 PPV 以及低不一致性作为选择标准。在对 RS 低危组的预估中, PK 组合 1 的敏感度明显高于 PK 组合 2 (75.3% 比 55.8%), PPV 及不一致性两者近似; 在对 RS 高危组的预估中, PK 组合 1 的敏感度与 PK 组合 2 一致, 但 PK 组合 1 的 PPV 更高 (62.5% 比 35.7%) 而不一致性更低 (6.3% 比 17.9%) (表 4)。逐一比较不同 PK 组合与 RS 评分的一致性, 最终将 PK 组合 1 确定为本文推荐的预估组合。

表 1 不同组织学分级早期乳腺癌 RS 分组 [n (%)]

组织学分级	RS 低危组	RS 中危组	RS 高危组	χ^2 值	P 值
I 级 ($n=136$)	117 (86.0)	18 (13.2)	1 (0.7)		
II 级 ($n=389$)	247 (63.5)	115 (29.6)	27 (6.9)	76.26	<0.001
III 级 ($n=48$)	17 (35.4)	15 (31.3)	16 (33.3)		

RS: 复发风险评分

表 2 389 例中分化早期乳腺癌患者不同 RS 分组的临床病理资料 [n (%)]

临床病理特征	RS 低危组 (n=247)	RS 中危组 (n=115)	RS 高危组 (n=27)	χ^2 值	P 值
病理类型				9.92	0.128
IDC	212 (85.8)	108 (69.7)	26 (96.3)		
ILC	26 (10.5)	7 (30.3)	0 (0)		
IDC+ILC	6 (2.4)	0 (0)	1 (3.7)		
其他	3 (1.2)	0 (0)	0 (0)		
肿瘤大小 (cm)				7.01	0.135
≤ 2	233 (94.3)	102 (88.7)	23 (85.2)		
> 2	14 (5.7)	12 (10.4)	4 (14.8)		
不详	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)		
ER 表达				13.44	0.001
阳性	247 (100)	115 (100)	26 (96.3)		
阴性	0 (0)	0 (0)	1 (3.7)		
PR 表达				32.32	<0.001
0	10 (4.0)	12 (10.4)	7 (25.9)		
1~9	4 (1.6)	5 (4.3)	3 (11.1)		
10~19	6 (2.4)	7 (6.1)	1 (3.7)		
20~100	227 (91.9)	91 (79.1)	16 (59.3)		
Ki-67 指数 (%)				72.21	<0.001
≤ 20	199 (80.6)	73 (63.5)	1 (3.7)		
> 20	48 (19.4)	42 (36.5)	26 (96.3)		
乳腺手术方式				0.86	0.651
保留乳腺	86 (34.8)	39 (33.9)	7 (25.9)		
全切乳腺	161 (65.2)	76 (66.1)	20 (74.1)		
腋窝淋巴结手术方式				4.22	0.122
前哨淋巴结活检	73 (29.6)	34 (29.6)	3 (11.1)		
腋窝淋巴结清扫	174 (70.4)	81 (70.4)	24 (88.9)		
内分泌治疗				7.45	0.489
SERM	155 (62.8)	72 (62.6)	13 (48.1)		
AI	88 (35.6)	38 (33.0)	13 (48.1)		
SERM-AI	2 (0.8)	2 (1.7)	1 (3.7)		
OFS	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)		
未服药	2 (0.8)	2 (1.7)	0 (0)		
化疗				168.03	<0.001
是	8 (3.2)	26 (22.6)	26 (96.3)		
否	239 (96.8)	89 (77.4)	1 (3.7)		

RS: 同表 1; IDC: 浸润性导管癌; ILC: 浸润性小叶癌; SERM: 选择性雌激素受体调节剂; AI: 芳香化酶抑制剂; OFS: 卵巢功能抑制

表 3 PK 组合对复发风险预估与 RS 分组的关系 (n)

PK 分组	RS 分组		
	低危组 (n=247)	中危组 (n=115)	高危组 (n=27)
低危组 (n=248)	186	61	1
中危组 (n=125)	60	49	16
高危组 (n=16)	1	5	10

RS: 同表 1; PK 组合: 孕激素受体与 Ki-67 指数组合

表 4 不同 PK 组合对 RS 分组预估的一致性比较

一致性指标	PK 组合	RS 低危组 (%)	RS 高危组 (%)
敏感度	1	75.3	37.0
	2	55.8	37.0
阳性预测值	1	75.0	62.5
	2	79.3	35.7
不一致性	1	0.4	6.3
	2	0	17.9

RS: 同表 1; PK 组合: 同表 3; PK 组合 1: 以 PR \geq 10%且 Ki-67 \leq 20%为低危, 以 PR $<$ 10%且 Ki-67 $>$ 20%为高危; PK 组合 2: 以 PR \geq 20%且 Ki-67 \leq 20%为低危, 以 PR $<$ 20%且 Ki-67 $>$ 20%为高危

2.5 PK 组合分组及 21 基因 RS 分组与复发转移的关系

截至 2018 年 1 月, 本研究中位随访时间为 40 (8~68) 个月, 全组共有局部区域复发 14 例 (包括胸壁复发 7 例, 同侧乳腺复发 1 例, 同侧腋窝或锁骨上淋巴结转移 6 例), 其中 RS 低、中、高危组分别为 5 例、7 例和 2 例; PK 低、中、高危组分别为 6 例、6 例和 2 例。全组共有 6 例远处转移 (包括骨转移 4 例、肺转移 1 例、纵隔及腹腔淋巴结转移 1 例), RS 低、中、高危组分别为 3 例、3 例和 0 例, PK 分组与其一致。按总事件数统计, RS 低、中、高危组的总事件数分别为 8 例 (3.2%)、10 例 (8.7%) 和 2 例 (7.4%), PK 低、中、高危组的总事件数分别为 9 例 (3.6%)、9 例 (7.2%) 和 2 例 (12.5%), PK 分组与 RS 分组总事件发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.200$, $P=0.655$), 且总事件发生率随 PK 组合危险度的升高而升高 (表 5)。

表 5 不同 RS 分组及 PK 分组事件数比较 [n (%)]

组别	发生事件数	
	局部复发	远处转移
RS 分组		
低危组 (n=247)	5 (2.0)	3 (1.2)
中危组 (n=115)	7 (6.1)	3 (2.6)
高危组 (n=27)	2 (7.4)	0 (0)
PK 分组		
低危组 (n=248)	6 (2.4)	3 (1.2)
中危组 (n=125)	6 (4.8)	3 (2.4)
高危组 (n=16)	2 (12.5)	0 (0)
χ^2 值	0.200	
P 值	0.655	

RS: 同表 1; PK 组合: 同表 3

3 讨论

本研究通过回顾性分析行 21 基因检测的 HR 阳性 HER-2 阴性腋窝淋巴结阴性中分化早期乳腺癌患者的临床、病理资料, 首次提出按照 PR 表达及 Ki-67 指数设定 PK 组合, 将患者分为 PK 低危组 (PR \geq 10%且 Ki-67 \leq 20%)、PK 高危组 (PR<10%且 Ki-67>20%) 及 PK 中危组 (非高危或低危组), 发现针对该患者群的 PK 组合具有与 21 基因 RS 评分相当的预后评估价值。

随着基因检测技术的不断提升和推广, HR 阳性

HER-2 阴性早期乳腺癌的预后判断及治疗选择不再仅仅依赖于肿瘤的临床病理分期。自 2011 年美国 NCCN 乳腺癌临床指南推荐在该患者群中使用 21 基因检测至今^[1], 已有众多国内外临床研究证实 21 基因 RS 评分在辅助化疗决策以及预后判断中的作用^[2-7]。但考虑到目前中国庞大的人口基数、发病率以及基因检测的可获得性和昂贵费用, 21 基因检测在国内医疗机构的广泛开展尚需时日。本研究小组的前期研究显示, RS 评分是影响 HR 阳性 HER-2 阴性早期乳腺癌患者无复发生存的独立影响因素^[8], 组织学分级、ER/PR 表达及 Ki-67 指数是影响 RS 评分的主要免疫组化指标^[3, 8]。在 RS 评分不可获得的情况下, 如何根据现有的免疫组化结果对 RS 评分作出一定预估, 是现阶段值得研究和探索的方向。

从本研究有明确组织学分级的 573 例患者的 RS 分组情况来看, 136 例高分化乳腺癌中 RS 低危者占 86.0%, RS 高危者仅占 0.7%; 而低分化乳腺癌仅 48 例 (8.4%, 48/573), 低、中、高危组约各占 1/3。由此来看, 高分化肿瘤中绝大多数为低复发风险患者, 而低分化肿瘤往往因肿瘤增殖较快、预后欠佳而少有患者选择先行 21 基因检测再决定化疗。细化组织学分级后, ER/PR 表达及 Ki-67 指数成为影响 21 基因 RS 评分的主要因素。

本研究 389 例中分化乳腺癌中 ER 表达阴性者仅 1 例, PR 表达阴性者有 29 例, PR<10% 者有 41 例, 高危组的 PR 阴性率及低 PR 表达率分别为 25.9% 和 37.0%, 明显高于中、低危组。研究显示, ER 阳性 PR 阴性的乳腺癌具有侵袭性强且对他莫昔芬耐药的特点, 是一种预后相对较差的独特的乳腺癌亚型^[9]。Prat 等^[10]在分析了 PR 表达水平在 luminal A 样乳腺癌中的预后价值后提出, 将 PR 阳性表达率 20% 作为区分 luminal A 样及 luminal B 样乳腺癌的临界指标, 并被 2013 年 St. Gallen 共识所采纳^[11]。Kurozumi 等^[12]在对 ER 阳性 HER-2 阴性乳腺癌的 PR 和 Ki-67 指数进行联合分析后发现, PR 表达水平是独立的预后因素, 尤其是对 Ki-67 指数介于 10%~30% 之间的患者而言, PR<20% 的预后效应尤为显著。在本研究中, PR<20% 的患者在 RS 低、中、高危组中所占比例分别为 8.1% (20/247)、20.9% (24/115) 及 40.7% (11/27), 逐级递增趋势明显, 与上述研究吻合。但在预估模型中, 将 PR 临界值设为 20% 是否为最佳选择, 尚需验证。本研究分别以 0、10% 及 20% 作为临界值计算预测的敏感性和 PPV, 发现 PR 临界值设置越低, 对低危患者的预测敏感度越高, 对高危

患者的预测敏感度越低；随临界值降低，RS 低危组的 PPV 稳中有降，RS 高危组的 PPV 则明显升高（具体数据未列出），故最终选定 $PR \geq 10\%$ 作为本文预估低危的条件之一。

Ki-67 作为细胞增殖的相关抗原，其表达水平与细胞周期活性有关，被认为是较理想的检测细胞增殖活性的指标^[13]。研究显示，Ki-67 是 HR 阳性 HER-2 阴性早期乳腺癌的化疗预测及预后因子^[14-15]。2017 年的 St. Gallen 早期乳腺癌共识^[16] 仍将 Ki-67 作为区分 luminal A 样和 luminal B 样乳腺癌的参考因素，但并未对临界值作出具体定义。考虑到现阶段各医疗机构 Ki-67 检测方法（手工和全自动计数）的不一致性、肿瘤内部异质性以及由此造成的 Ki-67 相对较差的观察者间和观察者内的可重复性，Ki-67 的临界值的确定需充分考虑所在医疗机构的临床经验。尤其是对于中分化乳腺癌，Ki-67 指数的可重复性似乎更差^[17]。本研究中将 PR 和 Ki-67 组合，并根据本研究小组前期的研究结果推算，将 $Ki-67 \leq 20\%$ 作为低增殖的临界值，以期获得 PK 组合对 RS 分组预估最高的敏感度和阳性预测值，并尽量降低不一致性。

从中位随访 40 个月的结果来看，PK 低、中、高危组的总事件发生率分别为 3.6%、7.2% 和 12.5%，与 RS 低、中、高危组的总事件发生率（3.2%、8.7% 和 7.4%）具有可比性，考虑到随访时间有限，远处转移事件数较少，局部复发事件发生率随 PK 组合危险度上升而升高的趋势更为明显（表 5），PK 组合的预估价值得到初步验证。

从 Magee 公式^[18]到 IHC4 分数^[19]，再从乳腺癌预后分数（the Breast Cancer Prognostic Score）^[20]到改良的 Magee 公式^[21]，用肿瘤的免疫组化结果预估 RS 评分是众多学者历年来研究的方向。本文推荐的针对中分化乳腺癌患者的 PK 组合相较于上述分数和公式更加简单易用，尤其对于 21 基因检测尚不可获得的医疗机构，PK 组合的应用能够更准确地评估预后。

由于本研究是单中心回顾性分析，选择偏移难以避免，同时因 21 基因检测开展时间不长随访时间有限，PK 组合对远处转移的预测价值尚不能肯定。

综上所述，应用肿瘤免疫组化指标预估激素受体阳性淋巴结阴性早期乳腺癌的预后是切实可行的，本研究针对中分化早期乳腺癌的 PK 组合具有与 RS 评分相当的预后评估价值。未来将进一步开展相关研究，并进一步调整 PK 组合，以完善 PK 预估模型。

参 考 文 献

- [1] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1. 2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14: 324-354.
- [2] Mamounas EP, Tang G, 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, 2010, 28: 1677-1683.
- [3] Zhang YN, Zhou YD, Mao F, et al. Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay in adjuvant chemotherapy selection for node-negative, hormone receptor-positive breast cancer in the Chinese population [J]. Neoplasma, 2015, 62: 658-665.
- [4] Toi M, Iwata H, Yamanaka T, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population [J]. Cancer, 2010, 116: 3112-3118.
- [5] Lee MH, Han W, Lee JE, et al. The clinical impact of 21-gene recurrence score on treatment decisions for patients with hormone receptor-positive early breast cancer in Korea [J]. Cancer Res Treat, 2015, 47: 208-214.
- [6] Henry NL, Braun TM, Ali HY, et al. Associations between use of the 21-gene recurrence score assay and chemotherapy regimen selection in a statewide registry [J]. Cancer, 2017, 123: 948-956.
- [7] Zeng Y, Li Q, Qin T, et al. Impact of a 21-Gene Recurrence Score Test on the Choice of Adjuvant Chemotherapy for Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer: A Prospective Study [J]. Anticancer Res, 2017, 37: 4539-4547.
- [8] 张燕娜, 周易冬, 茅枫, 等. 21 基因检测复发风险评分在激素受体阳性早期乳腺癌临床治疗和预后评估中的价值 [J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 2: 110-114.
- [9] Thakkar JP, Mehta DG. A review of an unfavorable subset of breast cancer: estrogen receptor positive progesterone receptor negative [J]. Oncologist, 2011, 16: 276-285.
- [10] Prat A, Cheang MC, Martin M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 203-209.
- [11] 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; 2206-2223.
- [12] Kurozumi S, Matsumoto H, Hayashi Y, et al. Power of PgR expression as a prognostic factor for ER-positive/HER2-negative breast cancer patients at intermediate risk classified by the Ki67 labeling index [J]. BMC Cancer, 2017, 17: 354-362.
- [13] Gerdes J, Lemke H, Baisch H, et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 [J]. J Immunol, 1984, 133: 1710-1715.
- [14] Nishimura R, Osako T, Okumura Y, et al. Clinical significance of Ki-67 in neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer as a predictor for chemosensitivity and for prognosis [J]. Breast Cancer, 2010, 17: 269-275.
- [15] Honma N, Horii R, Iwase T, et al. Ki-67 evaluation at the hottest spot predicts clinical outcome of patients with hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer treated with adjuvant tamoxifen monotherapy [J]. Breast Cancer, 2015, 22: 71-78.
- [16] Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017 [J]. Ann Oncol, 2017, 28: 1700-1712.
- [17] Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, et al. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast and Gynecopathologists [J]. PLoS One, 2012, 7: e37379.
- [18] Flanagan MB, Dabbs DJ, Brufsky AM, et al. Histopathologic variables predict Oncotype DX recurrence score [J]. Mod Pathol, 2008, 21: 1255-1261.
- [19] Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 4273-4278.
- [20] Geradts J, Bean SM, Bentley RC, et al. The oncotype DX recurrence score is correlated with a composite index including routinely reported pathobiologic features [J]. Cancer Invest, 2010, 28: 969-977.
- [21] Turner BM, Skinner KA, Tang P, et al. Use of modified Magee equations and histologic criteria to predict the Oncotype DX recurrence score [J]. Mod Pathol, 2015, 28: 921-931.

(收稿日期: 2018-01-16)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊开通“健康科普行动”专栏

健康科普是全社会共同的责任,为响应并践行“健康中国行动(2019—2030)”,本刊特策划“健康科普行动”专栏,立足期刊主题,针对疾病预防和健康促进两大核心及15个重大专项行动,发布系列科普文章,为广大读者朋友服务。

本期论文转化为健康科普文章的内容如下:

1. 胰腺炎,你应该了解的那些事儿

论文原文:孙翰,柏小寅,吴东.急性胰腺炎早期干预的时效性[J].协和医学杂志,2019,10:514-517.

2. 乳腺癌患者的举棋不定——化疗真有用吗?

论文原文:张燕娜,周易冬,茅枫,等.孕激素受体与Ki-67指数组合对激素受体阳性中分化早期乳腺癌预后的评估价值[J].协和医学杂志,2019,10:539-545.



扫描二维码阅读



扫描二维码阅读