

Luminal A 型乳腺癌伴腋窝淋巴结转移的临床特征与治疗进展

俞嘉仪, 姚玲莉, 章佳波

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.038

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1530-04

乳腺癌是中国女性恶性肿瘤发病首位^[1], 严重威胁女性健康。乳腺癌依据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体-2(HER-2)、Ki-67 的表达程度分为 4 个亚型, 分别为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型及三阴性型^[2]。其中以 Luminal A 型最为常见, 且预后最好。但临床中仍有部分 Luminal A 型患者早期即出现淋巴结转移或远处复发, 说明 Luminal A 型乳腺癌具有独特的生物学特征和行为, 不能一概而论。本文主要描述了 Luminal A 型乳腺癌腋窝淋巴结阳性患者目前的影像学特征、临床特征及治疗的进展, 为 Luminal A 型乳腺癌伴腋窝淋巴结转移(ALNM)的进一步研究提供依据和参考。

1 Luminal A 型乳腺癌的影像学特征

1.1 超声成像 在 Luminal A 型乳腺癌中, 伴有 ALNM 的 Luminal A 型乳腺癌患者在超声下更容易表现出肿块较大、淋巴结皮质较厚($> 3 \text{ mm}$)、长径与短径的比值较小(< 2), 存在丰富的淋巴结血流的表现^[3]。一项以 Luminal A 型乳腺癌患者为主的研究也指出, 发生淋巴结转移的乳腺癌在自动乳腺全容积成像(ABVS)下有具有肿瘤离乳头距离近, 冠状面汇聚征的特点^[4]。

1.2 钼靶成像 钼靶在检测转移性淋巴结方面发挥的作用较为有限^[5]。当淋巴结在钼靶中出现淋巴结门结构消失、淋巴结密度均匀增高或内部增大并伴有钙化灶、边缘模糊有分叶等表现时, 则要考虑发

生淋巴结转移^[6]。

1.3 磁共振(MRI)成像 在 MRI 成像表现中, 乳腺癌病灶位置、肿块大小、边缘特征及早期强化模式与 ALNM 具有相关性。在 Luminal A 型乳腺癌中, 存在 ALNM 的乳腺癌肿块常拥有更低的平均表观扩散系数(ADC)和最小 ADC 值^[7]。

2 Luminal A 型乳腺癌的临床特征

与 Luminal B 型乳腺癌 ALNM 率(39.58%)和 5 年无病生存率(73.96%)相比, Luminal A 型乳腺癌具有较低的淋巴结转移率和复发风险, 其 ALNM 发生率为 13.10%, 5 年复发转移率为 16.67%, 5 年无病生存率达到 88.4%^[8-9]。但锁骨上淋巴结转移的发生率在淋巴结阴性的患者中仅为 1.9%, 在腋窝淋巴结阳性、雌激素受体阴性的乳腺癌中则会增加^[10]。

21 基因复发评分(RS)对激素受体阳性、HER-2 阴性乳腺癌伴淋巴结转移患者的预后具有一定的预测作用, 其中, 预测乳腺癌特异生存(BCSS)方面, 对于存在微转移或 1~3 个阳性淋巴结患者而言, RS 结果具有很强的预测作用, 并且阳性淋巴结数量与复发评分结果的恶化具有相关性^[11]。

70 基因检测能够确定患者的基因风险, 协助判断化疗获益情况。在一项包括了 1~3 个淋巴结阳性患者的研究发现, 在临床风险高、基因组复发风险低的早期乳腺癌女性中, 基于 70 基因特征未接受化疗的患者, 其 5 年无远处转移生存率比接受化疗患者低 1.5 个百分点^[12]。尤其是 50 岁以上的临床高风险、基因低风险患者, 放弃辅助化疗对患者无远处转移生存率的影响甚微^[13]。

Luminal 型乳腺癌中, Luminal B 型乳腺癌转移

作者单位: 315010 宁波, 宁波大学医学部(俞嘉仪); 宁波大学附属第一医院(姚玲莉、章佳波)

通信作者: 章佳波, Email: jiaoz_1985@163.com

出现较晚,转移好发于骨和脑,而 Luminal A 型乳腺癌倾向于在 5 ~ 15 年内持续复发,约有 17.2% 的 Luminal A 型乳腺癌患者在 10 年随访中出现了远处转移,超过 70% 的转移灶发生在骨^[14]。一项包含了 2 393 例患者的回顾性研究也证明,Luminal A 型乳腺癌的远处转移最常发生于骨 (51.1%)、肺 (24.2%)、肝脏 (19.8%),脑转移的发生率最低 (1.7%)^[15]。其中,骨转移的患者生存率通常最高,中位总生存期达到 31 个月,脑转移患者预后最差,中位总生存期为 11 个月^[16]。

3 Luminal A 型乳腺癌的治疗

目前 Luminal A 型乳腺癌的临床治疗方案通常为手术治疗、内分泌治疗、化疗,必要时联合放疗,需要进一步结合患者的年龄、绝经与否、临床分期等因素进行个体化治疗。

3.1 手术治疗 目前 Luminal A 型乳腺癌的手术方式分为全乳切除术和保乳手术。全乳切除术能够根除肿瘤,减少术后复发和转移风险,但创伤较大,术后并发症发生率较高,且影响患者心理健康;保乳手术维持了乳房外观的完整性,创伤较小,并发症较低。当与放疗结合,保乳手术患者的长期生存率与传统手术无明显差别^[17]。在保乳比例方面,三阴性乳腺癌保乳比例最高 (56.1%),而 Luminal A 型最低 (24.1%)^[18]。肿瘤较小 (< 2cm)、分期早、淋巴结阴性及未合并其他疾病等,则可以提高患者的保乳率^[19]。在严格把握适应症的基础上,保乳手术将在临床上得到更多的推广和应用。

3.2 内分泌治疗 Luminal A 型乳腺癌由于其激素受体表达较高的特点,对内分泌治疗敏感。内分泌治疗的药物主要包括选择性雌激素受体调节剂 (SERM)、芳香化酶抑制剂 (AI) 等。

在 SERM 中,他莫昔芬被认为是 Luminal A 型绝经前乳腺癌内分泌治疗的首选药物^[20],但有部分患者对他莫昔芬治疗的敏感性低,并有远处转移的情况。这可能与雌激素受体通路 (如 ESR1 突变) 发生改变有关,氟维司群与 PI3K 抑制剂联合使用将会有所改善^[21]。肿瘤抑制因子 RB 缺失、p16 和 CDK6 扩增等机制常常会导致 CDK4/6i 耐药性的产生^[22],使用 RANK 配体 (RANKL) 抑制剂可以恢复对

CDK4/6i 的敏感性^[23]。一些能够克服上述机制所致耐药的药物也正处于研发中,如能够降低骨折风险的新型口服 SERDs,在细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 抑制剂 (CDK4/6i) 耐药的乳腺癌细胞中仍能发挥抗肿瘤活性的艾拉司群等^[24]。

此外,一种新的 Luminal 型乳腺癌的分型—复旦腔面四分型,将 Luminal 型乳腺癌进一步划分为 4 个亚型,分别为经典腔面型 (SNF1)、免疫调节型 (SNF2)、增殖型 (SNF3) 和 RTK 驱动型 (SNF4),其中 SNF1 和 SNF4 能够进一步细化 Luminal A 型乳腺癌的精准治疗,推动内分泌治疗耐药问题的解决^[25]。

3.3 化疗 有研究显示,只有当 Luminal A 患者的临床分期处于 IIB 期或存在 ALNM (除外 N1mi 期) 时,化疗才开始显示出有限的疗效^[26]。并且,预后优于新辅助化疗患者^[27]。但 Li 等^[28]发现,无论淋巴结状态如何,联合化疗后,Luminal A 型乳腺癌患者并没有获得更好的预后。因此,准确评估患者的复发风险具有重要的意义。临床上,可以根据患者的年龄、肿瘤大小、淋巴结等情况及进行多基因检测等方式进一步协助判断患者是否需要接受化疗,减少过度治疗的可能。

不受分子亚型和淋巴结状态的影响,RS 的高低被认为是 Luminal A 型乳腺癌患者是否应当接受化疗的关键因素^[29],并与 Ki-67 的高低、有无脉管内癌栓呈正相关^[30]。在淋巴结阳性的患者中,RS 为 11 ~ 30 分的患者通常可以从化疗中获益^[31]。尤其是具有 1 ~ 3 个阳性淋巴结的绝经前妇女,随着 RS 的增加,其 5 年无浸润性肿瘤复发生存率明显增加 (93.9% 和 89.0%),而那些存在 ALNM、RS 为 0 ~ 25 分的绝经后妇女则能够安全地放弃辅助化疗^[32]。研究显示,在 254 例 Luminal A 型乳腺癌患者中,约有 35.83% 的患者属于低 RS,但只有 8.79% 的低 RS 患者推荐化疗;而在 518 例 Luminal B 型中,17.95% 属于低 RS,其中 27.96% 的低 RS 患者推荐化疗;当存在淋巴结转移的情况时,高 RS 患者推荐化疗的比例从 91.60% 上升到了 97.44%^[29]。

Luminal A 型乳腺癌患者相比其他类型的乳腺癌,往往拥有最低的病理完全缓解 (pCR) 率^[33],符合年龄 ≤ 50 岁、肿块位于外象限、未绝经这些条件的 Luminal A 型乳腺癌患者通常更能从新辅助治疗中

受益^[34]。但对于 Luminal B 型乳腺癌来说,新辅助化疗在抑制增殖、缩小肿瘤体积方面能够起到良好的作用,然而在目前的研究中,新辅助化疗是否使 Luminal B 型乳腺癌患者都获得了较高 pCR 率,这一问题尚未获得一致的结论^[35]。

3.4 放疗 Luminal A 型乳腺癌通常拥有较高的放疗敏感性。乳房切除术术后放疗 (PMRT) 能够延长 T₁₋₂N₁ Luminal A 乳腺癌患者的总生存期^[36]。保乳手术的女性乳腺癌患者原则上术后均要接受放疗,但当患者满足年龄 ≥ 55 岁,肿瘤大小 ≤ 2 cm 且不伴有淋巴结转移、组织学分级为 1 级或 2 级、分子亚型为 Luminal A 型乳腺癌、接受了内分泌治疗的条件,能安全豁免术后放疗^[37]。

年龄 > 60 岁且不伴有淋巴结转移的 Luminal 型乳腺癌患者在接受了术中放射治疗 (IORT) 后,尽管局部无复发生存期仍存在差异,但就总生存期而言,与接受全乳照射治疗的患者无明显差别^[38]。

4 总结与展望

综上所述,与淋巴结阴性的患者相比, Luminal A 型乳腺癌伴 ALNM 患者可以根据多种影像学方法的整合、应用计算机深度学习的方法更准确地判断淋巴结转移情况,为避免腋窝淋巴结清扫提供依据。Luminal A 型乳腺癌患者的一些临床特征和生物学标志物对判断淋巴结或远处转移有一定的参考意义,在此基础上结合基因检测,能够更清晰地评价淋巴结阳性患者的预后及化疗获益情况。对于 Luminal A 型乳腺癌的手术治疗,保乳手术与放疗的组合能降低复发风险,提高获益,将成为许多患者的首选。一些新的药物正在研发中以解决内分泌治疗耐药的问题,并通过分析其生物学和临床特征等,进一步探索 Luminal A 型乳腺癌的精准分型,为精准治疗提供一个新的准确方向。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 郑荣寿,张思维,孙可欣,等.2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2023,45(3):212-220.

[2] 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.

[3] 平洁怡,查海玲,陈智慧,等.Luminal A 型乳腺癌临床病理学及超声特征与腋窝淋巴结转移的关联分析[J].肿瘤影像学,2023,32(5): 424-428.

[4] 孙喜燕,宁伟,王谦,等.超声自动乳腺全容积成像表现对乳腺癌腋窝淋巴结转移的预测价值及乳腺癌腋窝淋巴结转移的危险因素分析[J].中国医刊,2024,59(3):329-332.

[5] VALENTE S A, LEVINE G M, SILVERSTEIN M J, et al. Accuracy of predicting axillary lymph node positivity by physical examination, mammography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(6): 1825-1830.

[6] 赵晶,潘纪成,彭楠.腋窝内脂肪浸润淋巴结的 X 线表现[J].临床放射学杂志,2005,24(8):695-698.

[7] KATO F, KUDO K, YAMASHITA H, et al. Predicting metastasis in clinically negative axillary lymph nodes with minimum apparent diffusion coefficient value in luminal A-like breast cancer[J]. Breast Cancer, 2019, 26(5): 628-636.

[8] 辛肇晨,吴茜,方昭然,等.Luminal A 型和 Luminal B 型乳腺癌患者的腋窝淋巴结转移发生率及预后的比较研究[J].现代生物医学进展,2021,21(5):846-849,875.

[9] 刘佳兴,谷家梦,左怀全. Luminal A 型乳腺癌患者术后预后影响因素分析[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(1):38-42.

[10] CHEN S C, CHEN M F, HWANG T L, et al. Prediction of supraclavicular lymph node metastasis in breast carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(3): 614-619.

[11] ROBERTS M C, MILLER D P, SHAK S, et al. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX Recurrence Score results in the SEER database[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 163(2): 303-310.

[12] WYLD L, CUTRESS R, MORGAN J. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer[M]//50 Landmark Papers every Breast Surgeon Should Know. London: CRC Press, 2024: 117-122.

[13] PICCART M, VAN 'T VEER L J, PONCET C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: Updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(4): 476-488.

[14] HAGEN K, RINAT Y, RYAN W, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol, 2010,28(20):3271-3277.

[15] FAN J H, ZHANG S, YANG H, et al. Molecular subtypes predict the preferential site of distant metastasis in advanced breast cancer: A nationwide retrospective study[J]. Front Oncol, 2023, 13: 978985.

[16] CHEN M T, SUN H F, ZHAO Y, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: A SEER population-based analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9254.

[17] OMRANIPOUR R. Surgery for pregnancy-associated breast cancer[M]. Advances in Experimental Medicine and Biology. Cham: Springer International Publishing, 2020: 95-99.

[18] 周鹏,赵梦凡,李慧敏,等.乳腺癌新辅助化疗后影响保乳手术选择的因素分析[J].中国普外基础与临床杂志,2021,28(6):779-784.

[19] 刘佳,吴子敬,金锋,等.可行保乳手术的乳腺癌患者术式选择的影响因素[J].中国医科大学学报,2022,51(12):1140-1145.

- [20] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
- [21] MILLER T W, BALKO J M, FOX E M, et al. ER α -dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(4): 338-351.
- [22] PANDEY K, AN H J, KIM S K, et al. Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A review[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(5): 1179-1188.
- [23] GOMES I, GALLEG0-PAEZ L M, JIMENEZ M, et al. Co-targeting RANK pathway treats and prevents acquired resistance to CDK4/6 inhibitors in luminal breast cancer[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(8): 101120.
- [24] HERNANDO C, ORTEGA-MORILLO B, TAPIA M, et al. Oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) as a novel breast cancer therapy: Present and future from a clinical perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7812.
- [25] JIN X, ZHOU Y F, MA D, et al. Molecular classification of hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(10): 1696-1708.
- [26] 曹禹, 方芳. 基于监测、流行病学和结果数据库分析管腔 A 型乳腺癌辅助化疗效果[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(6): 4-7, 12.
- [27] 施杰, 李云涛, 高海燕. 腋窝淋巴结阳性 Luminal A 型乳腺癌患者新辅助与辅助化疗的预后及影响因素分析 [J]. 中华乳腺病杂志 (电子版), 2023, 17(6): 353-361.
- [28] LI Y, MA L. Efficacy of chemotherapy for lymph node-positive luminal A subtype breast cancer patients: An updated meta-analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 316.
- [29] WANG W, LIN L, FEI X, et al. 21-Gene recurrence score influences the chemotherapy decision for patients with breast cancer of different luminal subtypes[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4346-4356.
- [30] 韩金怡, 苏志勇. 21 基因检测对早期 Luminal A 型乳腺癌治疗指导作用研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(9): 1081-1085.
- [31] IBRAHEEM A F, PRESS D J, OLOPADE O I, et al. Community clinical practice patterns and mortality in patients with intermediate oncotype DX recurrence scores: Who benefits from chemotherapy[J]. *Cancer*, 2019, 125(2): 213-222.
- [32] KALINSKY K, BARLOW W E, GRALOW J R, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(25): 2336-2347.
- [33] 钱贝, 辛玥, 史薇, 等. 乳腺癌新辅助化疗疗效影响因素研究及预测模型构建[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2022, 51(1): 72-77.
- [34] 王健宇, 张显玉, 庞达. Luminal A 型乳腺癌新辅助化疗疗效的影响因素分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2021, 35(2): 131-136.
- [35] 孙运坡, 应学翔, 何萍青. Luminal B 型乳腺癌的治疗及其靶点的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(7): 555-560.
- [36] WEI J, JIANG Y, SHAO Z. The survival benefit of postmastectomy radiotherapy for breast cancer patients with T1-2N1 disease according to molecular subtype[J]. *Breast*, 2020, 51: 40-49.
- [37] WHELAN T J, SMITH S, PARPIA S, et al. Omitting radiotherapy after breast-conserving surgery in luminal A breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(7): 612-619.
- [38] FALCO M, MASOJC B, ROLLA M, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative radiotherapy is effective in luminal breast cancer patients aged 60 years and older[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(7): 1116.

收稿日期: 2024-05-08

(本文编辑: 方能)