

## 21 基因复发风险评分在激素受体阳性乳腺癌患者中的应用

屈 洋, 张燕娜, 周易冬, 孙 强

中国医学科学院北京协和医院乳腺外科, 北京 100730

通信作者: 周易冬, E-mail: zhouyd@pumch.cn

孙 强, E-mail: xhsunq@163.com

**【摘要】**近 10 年来,随着精准医疗的发展,乳腺癌的治疗进入了一个新时代,即在不影响生存结果的前提下,趋向于治疗降级、方案个体化,在给患者带来最大获益的同时尽可能减少医源性毒性暴露。21 基因复发风险评分(21-gene recurrence score, RS)能够评估乳腺癌患者复发风险和化疗获益,已被美国临床肿瘤学会、美国国家综合癌症网络及中国抗癌协会推荐用于指导激素受体阳性、人类表皮生长因子受体 2 阴性的早期乳腺癌患者辅助治疗,但其临床应用尚存有争议。目前的研究主要聚焦于 RS 的临床优化,以更加准确地识别可从辅助治疗中受益的患者,使乳腺癌患者的治疗方案更加个体化。本文主要就 RS 在激素受体阳性乳腺癌患者辅助治疗中的应用、RS 对临床决策的影响、RS 面临的争议与应用前景等方面进行综述,以期指导临床进一步扩展 RS 的应用范围,使乳腺癌患者的辅助治疗更加精准。

**【关键词】**乳腺癌; 21 基因复发风险评分; 精准医疗; 临床病理因素; 辅助治疗

**【中图分类号】**R737.9 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2023)06-1274-08

**DOI:** 10.12290/xhyxzz.2023-0226

### Application of 21-gene Recurrence Score in Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients

QU Yang, ZHANG Yanna, ZHOU Yidong, SUN Qiang

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

Corresponding authors: ZHOU Yidong, E-mail: zhouyd@pumch.cn

SUN Qiang, E-mail: xhsunq@163.com

**【Abstract】**In the past decade, with the introduction of precision medicine, the treatment of breast cancer has entered a new era. It now tends towards the de-escalation and individualization of treatment plans, aiming to minimize iatrogenic toxicity while maximizing benefits for patients without compromising survival outcomes. The 21-gene assay evaluates the expression levels of 21 genes associated with breast cancer recurrence and provides a 21-gene recurrence score (RS) to assess the risk of recurrence and potential benefit from chemotherapy in breast cancer patients. Currently, RS is recommended by multiple guidelines such as the American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), and Chinese Anti-Cancer Association (CACA) for guiding adjuvant therapy in hormone receptor-positive (HR<sup>+</sup>)

基金项目: 中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-B-039)

引用本文: 屈洋, 张燕娜, 周易冬, 等. 21 基因复发风险评分在激素受体阳性乳腺癌患者中的应用 [J]. 协和医学杂志, 2023, 14 (6): 1274-1281. doi: 10.12290/xhyxzz.2023-0226.

and human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2<sup>-</sup>) early-stage breast cancer patients. However, there are still controversies surrounding its clinical application. Current research mainly focuses on optimizing RS to accurately identify patients who would benefit from adjuvant therapy, thus enabling more personalized treatment plans for breast cancer patients. This review provides an overview of the 21-gene assay, its application in HR<sup>+</sup> breast cancer patients' adjuvant therapy, its impact on clinical decision-making, existing controversies regarding RS, and prospects for integrating RS with clinical pathological information. The aim is to guide further expansion of RS's application in clinical practice and achieve more precise adjuvant therapy for breast cancer patients.

**【Key words】** breast cancer; 21-gene recurrence score; precise medicine; clinicopathological factors; adjuvant therapy

**Funding:** National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-039)

*Med J PUMCH*, 2023,14(6):1274-1281

乳腺癌作为全球女性第一大癌症，发病率以每年3%的速度攀升<sup>[1]</sup>，约70%以上的新确诊乳腺癌为激素受体阳性（hormone receptor positive, HR<sup>+</sup>）<sup>[2]</sup>，此类乳腺癌总体预后较好，但仍有约15%~35%的患者在术后10~15年出现复发<sup>[3-5]</sup>。因此，在内分泌治疗的基础上是否需要增加化疗以降低复发风险在临床诊疗过程中一直存有争议。年龄、肿瘤大小、肿瘤级别虽可预测预后，但无法预测化疗获益<sup>[6]</sup>，且此类预测信息均基于群体信息，无法针对个体患者进行准确预测。21基因检测是首个集预测和预后于一体的乳腺癌基因检测工具，其检测结果为21基因复发风险评分（recurrence score, RS），能够评估乳腺癌患者复发风险和化疗获益。RS已被美国临床肿瘤学会、美国国家综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）及中国抗癌协会推荐用于指导HR<sup>+</sup>、人类表皮生长因子受体2阴性（human epidermal growth factor receptor 2 negative, HER2<sup>-</sup>）的早期乳腺癌患者辅助治疗，但其临床应用仍存有一定争议。本文就RS在HR<sup>+</sup>乳腺癌患者辅助治疗中的应用、对临床决策的影响、面临的争议与应用前景等展开综述，以期指导临床进一步扩展RS的应用范围，促进乳腺癌患者的辅助治疗更加精准化。

1 21 基因检测概述

随机对照临床试验（NSABP B-14 和 NSABP B-20）证实，HR<sup>+</sup>、腋窝淋巴结阴性（node-negative, N0）的乳腺癌患者可从内分泌治疗和化疗中获益，成为HR<sup>+</sup>乳腺癌患者的标准治疗<sup>[4,7]</sup>。然而后续研究表明，不同患者的化疗获益存在差异<sup>[3,8]</sup>。2004年，Gianni等<sup>[9]</sup>基于已有数据挑选出250个候选基因，纳入NSABP B-14及B-20临床研究中的447例乳腺癌患者，采用RT-PCR技术检测基因表达，结果显示与乳腺癌远处复发（distant recurrence, DR）最相关的基因有21种（包括16种乳腺癌相关基因和5种内参基因），具体基因类型见图1。16种乳腺癌相关基因用于进行计算机自动加权和评分得出RS，5种内参基因用于评估标本是否符合要求、计量结果是否可靠。RS评分范围为0~100分，分数越高代表复发风险越大，同时从化疗中获益的可能性也越大。

2 RS 在 HR<sup>+</sup>乳腺癌患者辅助治疗中的应用

2.1 HR<sup>+</sup>、N0 患者辅助治疗

Paik等<sup>[10]</sup>通过评估RS与接受他莫昔芬治疗的

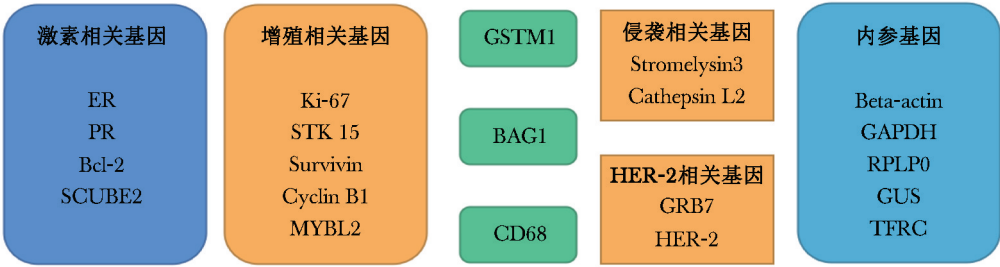


图 1 21 基因检测相关基因

HR<sup>+</sup>、N0 乳腺癌患者 DR 的相关性,发现 RS 在评估患者的总生存率和 DR 时可提供独立于临床病理因素之外的预测信息。该团队进一步运用 COX 风险模型测试 RS 与化疗之间的相关性,发现高风险组 (RS $\geq$ 31) 化疗获益最大,低风险组 (RS<18) 化疗获益很小,而中风险组 (RS 为 18~31) 化疗获益不确定。基于此,21 基因检测被广泛用于评估 HR<sup>+</sup>、N0 乳腺癌患者预后并预测化疗获益。同时 RS 的分割标准被定义为:RS<18 为低风险 [接受化疗获益较小,10 年远处转移率降低 (1.1% $\pm$ 2.2%)];18~31 为中风险 (尚不确定可否从化疗中获益);RS $\geq$ 31 为高风险 [接受化疗获益较大,10 年远处转移率降低 (27.6% $\pm$ 8.0%)]。Sparano 等<sup>[11]</sup>研究显示,RS $\leq$ 10、HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>、N0 的乳腺癌患者可免除化疗,该团队进一步对 RS 为 11~25 的患者进行研究发现,HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>、N0 的乳腺癌患者中除年龄 $\leq$ 50 岁、RS 为 16~25 的女性患者有化疗获益外,RS 为 0~25 的患者均无化疗获益<sup>[6]</sup>,因此 NCCN 指南于 2019 年将 RS 低、中、高临界值分别更新为 RS<26、RS 为 26~30 和 RS $\geq$ 31<sup>[12]</sup>。

## 2.2 HR<sup>+</sup>、腋窝阳性淋巴结 1~3 个 (N1) 乳腺癌患者的治疗

腋窝淋巴结转移与乳腺癌复发风险密切相关,而新诊断的 HR<sup>+</sup>早期乳腺癌患者中约 1/3 有腋窝淋巴结转移<sup>[13]</sup>,因此对于此类患者的复发风险和化疗获益预测也是目前关注的重点之一。

Albain 等<sup>[14]</sup>对 SWOG-8814 试验肿瘤库中的 367 个样本进行回顾性分析,证明 RS 是绝经后 HR<sup>+</sup>、N+ 乳腺癌患者无疾病生存期 (disease-free survival, DFS) 的预测因素,高 RS 评分者从化疗中获益更多 (HR=0.59, 95% CI: 0.35~1.01, P=0.03),而低 RS 评分者无法从化疗中获益 (HR=1.02, 95% CI: 0.54~1.93, P=0.97),从而将低复发风险患者从传统化疗中筛选出来,避免过度治疗<sup>[15]</sup>。TransATAC 研究证实,在接受阿那曲唑和他莫昔芬治疗的患者中,低 (RS<18)、中 (RS 18~30)、高 (RS $\geq$ 31) RS 评分组的 9 年 DR 率在 N0 患者中分别为 4%、12%和 25%,在 N+患者中分别为 17%、28%和 49%,RS 在接受 2 种药物治疗的患者中预后预测价值相似,均可作为 DR 的独立预测因子<sup>[16]</sup>。另有 1 项 III 期前瞻性临床研究结果表明,对于 RS $\leq$ 11、N1 的 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>早期乳腺癌患者,即使通过临床病理因素被判定为高风险,豁免化疗后仍有良好的 5 年无病生存率 (N0/N1: 94.2%/94.4%),这为低 RS、局限性淋巴结受累者免除化疗提供了依据<sup>[17]</sup>。

一项最新研究 (RxPONDER) 纳入 5018 例 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>、N1、RS $\leq$ 25 的女性乳腺癌患者,随机分为单独内分泌治疗或化疗+内分泌治疗组,统计 5 年无侵袭性疾病生存期 (invasive disease-free survival, IDFS) 和远处无复发生存期 (distant relapse-free survival, DRFS)。结果显示,在绝经前女性患者中,化疗+内分泌治疗较单独内分泌治疗的患者有更长的 IDFS 和 DRFS,而具有相同疾病特点的绝经后女性患者则未观察到明显的化疗获益<sup>[18]</sup>,因此对于绝经后女性患者可考虑豁免化疗,但对于绝经前女性患者从化疗中的获益是源于直接细胞毒性作用还是化疗诱导闭经 (chemotherapy induced amenorrhea, CIA) 引起的内分泌抑制这一问题目前尚不明确<sup>[19]</sup>。TAILORx 试验结果表明,RS 为 16~25,年龄 45~50 岁的围绝经期患者较年龄 $\leq$ 40 岁的患者化疗获益更明显,因此,在围绝经期患者中 CIA 的作用可能大于直接细胞毒性作用<sup>[20]</sup>。这为绝经前的早期乳腺癌患者使用卵巢功能抑制剂 (ovarian function suppression, OFS) +内分泌治疗替代化疗提供了依据。

基于上述研究成果,最新版 NCCN 指南 (2023 年 V4 版) 推荐,对于绝经后的 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>乳腺癌患者,不考虑淋巴结状态,RS $\geq$ 26 的患者均应在内分泌治疗的基础上加用化疗。而对于绝经前的 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>乳腺癌患者,部分 RS 为 16~26 的 N0 患者和 RS<26 的 N1 患者可从内分泌治疗和化疗中获益,但目前尚不明确是化疗的直接影响还是从 CIA 引起的内分泌抑制中获益。因此,可考虑化疗后进行内分泌治疗,或采用 OFS 联合三苯氧胺或芳香化酶抑制剂类药物进行治疗;而针对 RS $\geq$ 26 的 N0 及 N1 绝经前患者,则建议在内分泌治疗的基础上加用化疗<sup>[21]</sup>。这对 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>早期乳腺癌患者的辅助治疗指导更加精准 (表 1)。

## 3 RS 对临床决策的影响

西班牙一项 RS 对乳腺癌患者治疗影响的研究显示,在纳入的 107 例患者 (HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>, N0) 中,共有 32% 的患者在得到 RS 结果后改变了治疗建议,其中 21% 的患者从化疗+内分泌治疗改为内分泌治疗,11% 的患者从内分泌治疗改为化疗+内分泌治疗<sup>[23]</sup>。美国一项回顾性研究显示,51% 的医生在获得 RS 结果后改变了对于 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>、N1 乳腺癌患者的治疗建议,其中 1/3 的患者治疗强度由化疗+内分泌治疗降级为内分泌治疗<sup>[24]</sup>。一项纳入 304 例乳腺癌患者

表 1 RS 指导 HR<sup>+</sup>乳腺癌患者治疗的相关研究

分类	第一作者	发表时间 (年)	试验名称/ 样本来源	患者例数 (例)	患者类型	研究类型	RS 分层标准	研究结论
RS 在 HR <sup>+</sup> /N0 患者中的研究	Paik	2004 <sup>[10]</sup>	NSAPB-14	668	HR <sup>+</sup> 、N0	回顾性研究	RS < 18、18 ≤ RS < 31、RS ≥ 31	RS 可量化接受他莫昔芬治疗的 HR <sup>+</sup> 、N0 乳腺癌患者远处复发的可能性
		2006 <sup>[22]</sup>	NSAPB-20	651	HR <sup>+</sup> 、N0	回顾性研究	RS < 18、18 ≤ RS < 31、RS ≥ 31	RS 高危组从化疗中获益更多，低危组获益很小，中危组获益不明确
	Sparano	2015 <sup>[11]</sup>	TAILORx	10 273	HR <sup>+</sup> /HER2 <sup>-</sup> 、N0	前瞻性研究	RS ≤ 10、11 ≤ RS < 25、RS ≥ 26	RS ≤ 10 的 HR <sup>+</sup> /HER2 <sup>-</sup> 、N0 乳腺癌患者可安全豁免化疗
		2018 <sup>[6]</sup>						在 RS 中危组中，单独内分泌治疗与化疗联合内分泌治疗具有相似的疗效；仅 RS 为 16~25 且年龄 ≤ 50 岁的年轻女性患者可从化疗中获益
		2019 <sup>[20]</sup>						临床风险分层提供了预后信息，当添加到 RS 中时，可更准确识别出能从化疗中受益的绝经前女性患者
RS 在 HR <sup>+</sup> /N+ 患者中的研究	Albain	2010 <sup>[14]</sup>	SWOG-8814	367	绝经后、HR <sup>+</sup> 、N1~N2	回顾性研究	RS < 18、18 ≤ RS < 31、RS ≥ 31	腋窝淋巴结受累的 RS 低危组患者无法从蒽环类药物化疗中获益
	Dowsett	2010 <sup>[16]</sup>	TransATAC	1372	绝经后、HR <sup>+</sup> 、N0~N1	回顾性分研究	RS < 18、18 ≤ RS < 31、RS ≥ 31	在接受阿那曲唑和他莫昔芬治疗的 HR <sup>+</sup> /N0~N1 患者中，RS 对于远处复发的预后价值相似
	Gluz	2016 <sup>[17]</sup>	WGS PlanB	3198	HR <sup>+</sup> /HER2 <sup>-</sup> 、N0~N1	前瞻性研究	RS ≤ 11、11 < RS ≤ 25、RS > 25	对于 RS 低危组患者，即使通过传统临床病理因素被判定为高风险，豁免化疗后仍有 5 年无病生存期
	Kalinsky	2021 <sup>[18]</sup>	RxPONDER	5018	HR <sup>+</sup> /HER2 <sup>-</sup> 、N1	前瞻性研究	RS ≤ 25	RS ≤ 25、HR <sup>+</sup> 、N1 绝经后女性患者可豁免化疗；而在绝经前女性患者中，辅助化疗可改善预后，且绝对获益随 RS 评分的增加而增加

RS: 21 基因复发风险评分; HR<sup>+</sup>: 激素受体阳性; HER2<sup>-</sup>: 人类表皮生长因子受体 2 阴性

(RS 组 134 例, 对照组 170 例) 的研究表明, 肿瘤科医生在获得 RS 结果后, 共对 29% 的患者改变了治疗建议 (23% 拒绝化疗, 6% 增加化疗), 总体减少了化疗的使用, 且超半数的医生表示 RS 提高了其对辅助治疗建议的信心<sup>[25]</sup>。尽管这些回顾性研究不可避免地存在选择性偏倚、回忆偏倚或样本量较小等局限性, 但研究结果较为一致, 均体现了 RS 在临床决策中发挥的重要作用, 最常见的决策转变是由化疗改为内分泌治疗, 不仅使临床医生对患者的病情有了更全

面和精准的评估, 也使化疗获益较少的患者避免不必要的药物毒性暴露, 促使医疗资源分配更加合理。

4 RS 面临的争议与应用前景

4.1 RS 面临的争议

尽管目前 21 基因检测被国内外多个指南推荐用于指导 HR<sup>+</sup> 早期乳腺癌患者的辅助治疗<sup>[23-26]</sup>, 但高成本和长检测周期在一定程度上限制了其应用<sup>[27-28]</sup>。



在全球范围内,将该检测纳入医保的国家十分有限;对于广大发展中国家,特别是基层医院,21基因检测的普及性和可负担性均受限制;包括中国在内的诸多国家均缺乏21基因检测原研产品—Oncotype DX,多数实验室或病理科采用自制检测工具,导致不同医疗单位间的检测结果存在差异,且针对中国人开展的相关研究较少,仍缺乏共识;此外,手术和辅助化疗之间的时间间隔对于提高生存率至关重要,开始辅助化疗的时间延后会对患者的长远预后产生负面影响<sup>[29]</sup>。因此,21基因检测的周期较长可能导致治疗决策的延迟,从而影响患者预后。

目前,研究者对传统临床病理学特征进行了多变量整合,以建立更方便的临床模型替代昂贵的21基因检测<sup>[30-33]</sup>,其中多为数学模型,需在线获取<sup>[34-35]</sup>。2020年,基于TAILORx试验<sup>[20]</sup>的研究成果,国内研究者通过整合临床风险、孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达、Ki-67指数3个变量开发出一种更为便捷的IHC3预测模型,可将患者划分为高复发风险和低复发风险<sup>[36]</sup>,其中关于临床风险的定义与TAILORx试验一致,最终结果表明,IHC3模型预测IDFS准确度优于RS和TAILORx,可考虑作为乳腺癌治疗和预后预测的替代方法。

韩国研究者利用191例患者的临床病理参数(核分级、PR表达和Ki-67指数)构建诺莫图预测HR<sup>+</sup>/N0早期乳腺癌患者中的高RS得分(RS>25)者,并使用264个独立病例进行了内部验证,显示预测概率与实际概率具有良好的一致性,提示该模型具有显著的风险区分能力<sup>[37]</sup>。Orucevic等<sup>[38]</sup>使用美国肿瘤数据库中的约27 000例HR<sup>+</sup>、N0早期乳腺癌患者数据构建诺莫图预测高RS得分者,结果显示有6个变量(年龄、肿瘤大小、组织学分级、组织学类型、淋巴血管侵犯、PR表达)与高RS显著相关。而基于亚洲人群建立的模型中肿瘤大小并未被判定为预测RS的临床指标<sup>[33,39]</sup>,淋巴血管侵犯与RS的相关性在不同研究中的结果不同<sup>[33,40]</sup>。

不同模型纳入的预测指标差异可能是由东西方患者不同的肿瘤基线特征导致的,东西方患者存在肿瘤遗传学和生物学差异,亚洲乳腺癌女性的发病年龄较西方女性更早,绝经前女性所占比例更高<sup>[40]</sup>,因此基于西方人群建立的模型可能无法直接应用于亚洲女性。此外,现有模型大多针对高RS和低RS得分者建立,未来仍需开发针对中等RS得分者的预测模型。同时,Ki-67作为细胞增殖指标,在RS中所占权重较大,其在一些模型中也被纳为预测指标<sup>[31-33]</sup>,

但由于观察者和实验室之间可能存在的测量差异<sup>[41]</sup>,对于Ki-67的分割标准目前仍缺乏共识。

## 4.2 RS的应用前景

对于RS和临床病理因素判定结论不一致的患者,选择何种依据指导治疗决策尚无明确建议,因此,RS与其他临床病理特征相结合的预测模型或许能更加准确地进行预测。TAILORx临床试验根据肿瘤大小和组织学分级将乳腺癌复发的临床风险分为低和高,并将临床风险分层与RS相结合,最终证明可更准确地预测患者的远处转移和预后<sup>[20]</sup>;相同RS得分的患者临床风险不同,预后结果也不同:当RS为21~25时,无论临床风险如何,患者化疗获益相似;而当RS为16~20时,高风险与低风险患者的化疗获益差异显著[(6.5±4.9)%比(0.2±2.1)%, $P<0.01$ ],提示将临床风险和RS结合可更准确地预测复发风险,但无法预测化疗获益。

Tang等<sup>[42]</sup>通过整合RS和临床风险因素(如年龄、肿瘤大小、肿瘤级别、化疗方案等)建立了更为可靠的RSPC早期乳腺癌预后预测模型,对于HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>的早期乳腺癌患者DR的预测价值显著高于RS( $P<0.01$ );对于中等RS得分者,经RSPC评估后部分被划分为低风险,显示出更好的风险分离。值得注意的是,RSPC同样不能预测化疗获益。

Sparano等<sup>[43]</sup>将临床风险和患者年龄、肿瘤大小相结合开发出RS Clin模型,即“RS临床加强版”,使用TAILORx试验中的基线风险和事件发生率预测患者DR,使用TAILORx和NSABP-B20试验中的个体化化疗效果预估化疗受益,经外部验证表明,与单用RS或单用临床病理因素相比,RS Clin推算出的DR风险准确率显著较高( $P<0.001$ )<sup>[15]</sup>,可更加个体化指导HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>、N0乳腺癌患者的辅助化疗。

随着预测工具的不断研发,未来可更加准确地识别出从辅助治疗中获益的患者,使治疗方案实现个体化。目前的工具主要应用于HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>、N0乳腺癌患者,部分工具在化疗获益预测方面表现欠佳,相信随着研究的不断深入,预测功能更加全面、可用于多种类型乳腺癌的预测工具不久后将会相继问世。

## 5 小结与展望

目前,RS的适应证已从最初的HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>、N0患者扩大到HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>、N1患者,尤其对于绝经前女性患者的检测价值更大,但仍需探讨辅助化疗的获益是由于细胞毒性效应消除了潜在转移病灶还是CIA

导致的内分泌间接效应；此外，越来越多的研究者聚焦于 RS 指导新辅助治疗的可能性<sup>[44-46]</sup>，有望将 RS 的应用范围进一步扩展；而 RS 的分割标准随着研究的不断深入也在动态改变。同时，受限于高昂的价格、较长的检测周期和原产品供应不足，21 基因检测在广大发展中国家和基层医院的可及性仍较低，因此通过整合临床病理信息建立可替代 RS 的预测模型有望准确识别出高风险患者，但纳入的参考指标在基于不同人群建立的模型中仍存在较大差异。而 21 基因检测能够弥补临床病理特征的不足，为患者提供预后信息。因此，RS 与临床病理特征相结合的检测工具可促进乳腺癌患者个体化治疗的发展。

除 21 基因检测外，70 基因（MammaPrint）、28 基因（RecurIndex）、12 基因（EndoPredict）、7 基因乳腺癌复发指数（breast cancer index, BCI）等多基因检测工具的临床应用价值也被多项指南推荐，用于指导 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>、N0~N1 早期乳腺癌患者的术后辅助化疗。但最新版 NCCN 指南（2023 年 V4 版）中，仅 21 基因和 70 基因检测作为 1 级证据推荐<sup>[21]</sup>，其中 70 基因检测是首个被美国食品药品监督管理局批准用于临床的多基因检测方法<sup>[47]</sup>，MINDACT 研究对其预后价值的验证结果显示，46.2% 的临床高危患者豁免化疗<sup>[48]</sup>，但这一检测方法仅适用于复发风险较高的患者，不建议在低风险患者中应用<sup>[49]</sup>。其余检测工具由于缺乏充分的前瞻性数据支持，推荐级别均为 2A。

综上，RS 作为乳腺癌预后预测和治疗决策的重要辅助检测工具，仍需进一步开展基于中国人群的大型临床试验，建立符合中国国情的临床规范，加强多学科交叉融合，进一步实现 RS 的临床优化，使乳腺癌患者的辅助治疗更加精准。

**作者贡献：**屈洋负责论文撰写、收集资料及论文构思；张燕娜负责收集资料及论文构思；周易冬、孙强负责论文构思及论文修订。

**利益冲突：**所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world [J]. *Breast Cancer*, 2019, 11: 151-164.
- [2] Kamal AH, Loprinzi CL, Reynolds C, et al. Breast medical oncologists' use of standard prognostic factors to predict a

- 21-gene recurrence score [J]. *Oncologist*, 2011, 16: 1359-1366.
- [3] Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials [J]. *Lancet*, 2004, 364: 858-868.
- [4] Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors [J]. *N Engl J Med*, 1989, 320: 479-484.
- [5] Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1630-1637.
- [6] 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: 111-121.
- [7] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89: 1673-1682.
- [8] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717.
- [9] Gianni L, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 7265-7277.
- [10] 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: 2817-2826.
- [11] 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: 2005-2014.
- [12] Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17: 552-555.
- [13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100, 000 women in 123 randomised trials [J]. *Lancet*, 2012, 379: 432-444.
- [14] Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postm-

- enopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 55-65.
- [15] Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374: 2055-2063.
- [16] 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: 1829-1834.
- [17] Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 2341-2349.
- [18] Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385: 2336-2347.
- [19] Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 5769-5779.
- [20] 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: 2395-2405.
- [21] Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4. 2023 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21: 594-608.
- [22] 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: 3726-3734.
- [23] Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4. 2021 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19: 484-493.
- [24] 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: 1194-1220.
- [25] Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, 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.
- [26] 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: 954-1040.
- [27] Weldon CB, Trosman JR, Gradishar WJ, et al. Barriers to the use of personalized medicine in breast cancer [J]. *J Oncol Pract*, 2012, 8: e24-e31.
- [28] Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM, et al. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies [J]. *Cancer*, 2007, 109: 1011-1018.
- [29] Gagliato Dde M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 735-744.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Kim HS, Umbricht CB, Illei PB, et al. Optimizing the Use of Gene Expression Profiling in Early-Stage Breast Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 4390-4397.
- [33] Lee SB, Kim J, Sohn G, et al. A Nomogram for Predicting the Oncotype DX Recurrence Score in Women with T1-3N0-1miM0 Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor 2 (HER2) -Negative Breast Cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51: 1073-1085.
- [34] Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 2716-2725.
- [35] Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 1070-1076.
- [36] Zhang Y, Zhou Y, Mao F, et al. Ki-67 index, progesterone receptor expression, histologic grade and tumor size in predicting breast cancer recurrence risk: A consecutive cohort study [J]. *Cancer Commun*, 2020, 40: 181-193.
- [37] Yoo SH, Kim TY, Kim M, et al. Development of a Nomogram to Predict the Recurrence Score of 21-Gene Prediction Assay in Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer

- [J]. Clin Breast Cancer, 2020, 20: 98-107. e1.
- [38] Orluovic A, Bell JL, McNabb AP, et al. Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted with a novel nomogram using clinicopathologic data [J]. Breast Cancer Res Treat, 2017, 163: 51-61.
- [39] 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.
- [40] Leong SP, Shen ZZ, Liu TJ, et al. Is breast cancer the same disease in Asian and Western countries? [J]. World J Surg, 2010, 34: 2308-2324.
- [41] Polley MY, Leung SC, Gao D, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring [J]. Modern Pathol, 2015, 28: 778-786.
- [42] Tang G, Cuzick J, Costantino JP, et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors [J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 4365-4372.
- [43] Sparano JA, Crager MR, Tang G, et al. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer [J]. J Clin Oncol, 2021, 39: 557-564.
- [44] Boland MR, Al-Maksoud A, Ryan EJ, et al. Value of a 21-gene expression assay on core biopsy to predict neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: systematic review and meta-analysis [J]. Br J Surg, 2021, 108: 24-31.
- [45] Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 173: 123-133.
- [46] Davey MG, Ryan EJ, Boland MR, et al. Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Breast, 2021, 58: 113-120.
- [47] 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: 417-422.
- [48] 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: 717-729.
- [49] 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: 1965-1977.

(收稿: 2023-05-07 录用: 2023-08-21)

(本文编辑: 李慧文)