

多基因检测及二代测序在乳腺癌精准治疗与预后评估中的应用进展

吴 雷

吉林市中心医院胸外科，吉林 吉林

收稿日期：2025年11月18日；录用日期：2025年12月12日；发布日期：2025年12月19日

摘要

乳腺癌是严重危害女性健康的常见恶性肿瘤，优化其治疗策略始终是临床研究的核心方向。分子生物学技术的飞速发展，使多基因检测与二代测序(NGS)逐步成为推动乳腺癌精准诊疗的重要技术手段。这些方法可全面识别癌症驱动基因，依据基因变异特征匹配靶向药物，并借助循环肿瘤DNA(ctDNA)分析等技术实时监测疗效，为及时调整治疗策略提供依据。目前，多个与乳腺癌预后及治疗反应密切相关的基因已被发现并投入临床应用。本文系统回顾多基因检测与NGS在乳腺癌个体化治疗及预后评估中的最新研究进展，以期为临床工作提供借鉴。

关键词

乳腺癌，精准医疗，多基因检测，二代测序

Advances in the Application of Polygenic Testing and Next-Generation Sequencing in Precision Therapy and Prognostic Evaluation of Breast Cancer

Lei Wu

Department of Thoracic Surgery, Jilin Central Hospital, Jilin Jilin

Received: November 18, 2025; accepted: December 12, 2025; published: December 19, 2025

Abstract

Breast cancer continues to be a major contributor to cancer-related illness and death in women

文章引用：吴雷. 多基因检测及二代测序在乳腺癌精准治疗与预后评估中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2376-2381. DOI: 10.12677/acm.2025.15123666

globally, prompting ongoing efforts to optimize treatment strategies. Progress in molecular biology has accelerated the adoption of polygenic testing and next-generation sequencing (NGS) as essential components of breast cancer care. These approaches allow for the detection of driver mutations, facilitate the selection of targeted therapies according to genetic characteristics, and employ circulating tumor DNA (ctDNA) analysis for real-time tracking of therapeutic response. A growing number of genes linked to treatment efficacy and prognosis have been identified through continuous investigation. This article systematically reviews the latest research progress of polygenic testing and NGS in the personalized treatment and prognostic assessment of breast cancer, aiming to provide insights for clinical practice.

Keywords

Breast Cancer, Precision Therapy, Polygenic Testing, Next-Generation Sequencing

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着乳腺癌发病率的上升和早期诊断水平的提升，其临床治疗策略愈发受到关注。传统上，乳腺癌的治疗主要依赖临床病理特征，包括患者年龄、肿瘤大小、组织学类型及淋巴结转移情况等[1][2]。然而，早期乳腺癌具有高度异质性，临床特征相似的患者对相同治疗的反应及预后可能差异显著，这为制定个体化辅助治疗方案带来困难。在此背景下，多基因检测(MGA)与二代测序(NGS)技术迅速发展，推动乳腺癌诊疗向精准化和个体化迈进。通过分析特定基因的表达谱，多基因检测有助于指导治疗决策和评估患者预后，从而避免治疗不足或过度治疗。多项研究显示，多基因检测在预后评估方面可能优于传统临床病理指标。目前，Oncotype DX (21 基因)和 MammaPrint (70 基因)检测已在多项临床研究中展现出良好的应用潜力。

2. 多基因检测在乳腺癌中的应用

目前临床常用的免疫组化检测主要评估雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER2)及 Ki67 等指标，并以此为基础进行分子分型以指导治疗。随着多基因检测在早期乳腺癌精准治疗中的价值日益突出，其在预后判断和疗效评估中的应用也愈加广泛。

2.1. Oncotype DX 检测

Oncotype DX (21 基因检测)是当前应用较为广泛的多基因检测方法之一。该技术利用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测福尔马林固定石蜡包埋组织中的 21 个基因表达水平。在 NSABP B-14 研究中，Paik 等[3]从 250 个候选基因中最终选出 16 个肿瘤相关基因和 5 个参考基因，建立了复发评分(RS)系统，评分范围 0~100。依据 RS 可将患者划分为低危($RS < 18$)、中危($18 \leq RS \leq 30$)和高危($RS \geq 31$)组[4]。该检测主要适用于 ER 阳性、HER2 阴性、淋巴结阴性的早期乳腺癌患者，其 RS 具有良好的预后判断价值[5]，并可预测患者从内分泌治疗及化疗中的获益程度，已被 ASCO 及 NCCN 等权威指南推荐。在 NSABP B14 试验中，接受他莫昔芬治疗的 ER 阳性淋巴结阴性患者中，低、中、高危组患者的 10 年远处复发率分别为 6.8%、14.3% 和 30.5%，验证了该检测的预后预测能力。其他研究也表明 RS 与生存率密切相关。ATAC 等多项试验进一步确认了 RS 对 ER 阳性淋巴结阴性患者复发转移的预测作用。对于淋巴结阳性患者，

RxPONDER 研究显示，在 RS ≤ 25 且淋巴结 1~3 枚阳性的患者中，绝经前患者能够从化疗中获益，而绝经后患者未见明显获益，提示该检测在此类患者中需谨慎使用[6]。

2.2. MammaPrint 检测

MammaPrint (70 基因检测)于 2007 年获得美国 FDA 批准，是一种基于 70 个肿瘤相关基因表达的检测方法。该技术将患者划分为高、低复发风险两组，适用于 ER 阳性、HER2 阴性且淋巴结转移为 0~3 枚的乳腺癌患者，并已被纳入 ASCO 及 NCCN 指南[7]。多项回顾性研究验证了其预后预测价值。一项欧洲多中心研究对 302 例淋巴结阴性患者进行分析，结果显示 MammaPrint 在预测远处转移和总生存率方面优于传统临床病理指标，其风险比分别为 2.23 和 2.79。不过，长期随访提示其预测能力可能随时间有所减弱。另一项针对 241 例淋巴结 1~3 枚阳性患者的研究表明，低危和高危患者的 10 年无远处转移生存率分别为 91% 与 76%，说明该检测同样适用于淋巴结阳性患者的预后评估[8]。

2.3. PAM50 检测

PAM50 通过检测 50 个基因的表达水平，将乳腺癌划分为 Luminal A、Luminal B、HER2 过表达及基底样四种分子亚型，并结合淋巴结状态评估复发风险。Laenholm 等对 2000 例绝经后 ER 阳性早期乳腺癌患者进行分析，中位随访 9.2 年后发现，淋巴结阳性患者中低危与高危组的 10 年远处复发风险分别为 3.5% 与 22.1%；淋巴结阴性患者中则分别为 5.0% 与 17.8% [9]。Natarajan 等进一步证明 PAM50 分型可独立预测患者预后，整合缺氧相关基因后其风险分层能力进一步增强。

2.4. Endopredict 检测

EndoPredict (EPclin)整合了 8 个癌基因、3 个内参基因的表达以及肿瘤大小与淋巴结状态，对仅接受内分泌治疗的 ER 阳性患者进行风险分层(低危：EPclin < 3.3 ；高危： ≥ 3.3)，以预测 10 年内复发风险。在 ABCSG-6/8 队列中，低危组患者的 10 年无远处复发率为 95.5%，显著高于高危组的 80.8%。Sestak 等研究显示，EPclin 在浸润性小叶癌与导管癌中均具有预后判断价值，且在淋巴结阴性及阳性患者中表现一致。杨玉庆等[10]根据 EndoPredict 检测的复发风险评分将 Luminal 分型乳腺癌患者分为低危、中危与高危组，采用多因素 logistic 回归分析 EndoPredict 评分与临床病理特征的关系，发现肿瘤大小、组织学分级与 EndoPredict 评分相关，且低危组患者在检测后治疗决策发生明显改变，表明 EndoPredict 检测可为早期乳腺癌患者的治疗选择提供参考。

2.5. 乳腺癌指数

乳腺癌指数(BCI)通过分析 HOXB13/IL-17BR 比值及 5 个增殖相关基因，评估 ER 阳性淋巴结阴性患者的近期(< 5 年)与远期(≥ 5 年)复发风险，并指导延长内分泌治疗。一项关于 BCI 用于评估 ER 阳性、HER2 阴性、淋巴结阴性乳腺癌患者延长三苯氧胺治疗获益情况的研究发现，BCI 高风险患者从延长治疗中获益显著，而低风险患者获益有限[11]，说明 BCI 对这类患者延长三苯氧胺治疗的获益具有一定预测作用。KODALI [12]利用 BCI 评估早期激素受体(HR)阳性乳腺癌患者的病理特征与延长内分泌治疗情况，发现 BCI 有助于提高该类患者对延长内分泌治疗的耐受性。Trans-Attom 研究显示，BCI 评分较高的淋巴结阳性患者接受 10 年他莫昔芬治疗的获益优于 5 年治疗者(HR = 0.35)。Liefers 等的研究进一步证实 BCI 可作为延长内分泌治疗获益的预测生物标志物。

3. 二代测序在乳腺癌中的应用

二代测序(NGS)作为一种高通量测序技术，具有通量高、成本逐步降低的优势，在乳腺癌基础研究、

分子分型及预后分层中的应用日益广泛。二代测序是基于基因芯片和 PCR 发展而来的高通量核苷酸检测技术，随着测序技术的完善和成本降低，在乳腺癌的基础研究中，临床应用范围将进一步扩大。

3.1. 乳腺癌基因特征分析

乳腺癌具有高度异质性，包括肿瘤间异质性和肿瘤内异质性，与患者不良预后相关。GeparSepto 试验首次采用 NGS 分析不同乳腺癌亚型，发现三阴性乳腺癌中 TP53 突变最为常见，而 Luminal 及 HER2 阳性肿瘤中以 PIK3CA 突变为主，且 PIK3CA 突变与抗 HER2 治疗反应下降有关。ESR1 基因突变则与内分泌治疗耐药相关。ESOPE 研究对 123 例转移性乳腺癌患者进行靶向及全外显子测序，显示 Luminal A 型患者在转移过程中可能转变为更具侵袭性的亚型，且其转移发生时间晚于 Luminal B 型[13]。Ahn 等对多发性乳腺癌进行测序分析，发现部分患者肿瘤间存在拷贝数变异，提示仅检测单一病灶可能遗漏关键分子信息，建议对多发病灶分别开展分子分析。

3.2. 遗传风险筛查

遗传性乳腺癌主要的表现是家族聚集，符合常染色体遗传的特征表现，约 5%~7% 的乳腺癌与遗传因素相关，ASCO 在 2010 年的《癌症易感基因及基因组测试声明更新》中建议，在以下情况考虑做基因检测：有个人或家族病史；测试可以得到充分解释；结果有助于遗传风险患者的诊断和治疗。其中 30%~50% 的遗传性乳腺癌由 BRCA1/2 基因突变引起，携带该基因突变的女性群体，尤其是早期患者，其患病风险可显著升高至 50%~80%。在遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征患者中，约八成可检出 BRCA1 或 BRCA2 基因突变，因此针对高风险人群开展 BRCA1/2 检测具有重要临床意义。

BRCA1 作为一种抑癌基因，定位于 17 号染色体长臂，编码包含 1863 个氨基酸的蛋白质。该基因由 22 个编码外显子及 2 个非编码外显子共同构成，不仅参与多种基因的转录调控，还能有效抑制肿瘤的发生与发展。而位于 13 号染色体长臂的 BRCA2 基因则由 27 个外显子组成，在 DNA 损伤修复、维持基因组稳定性方面发挥关键作用，可通过促进受损细胞凋亡来阻止细胞恶性转化。通过乳腺癌相关基因筛查，能够早期识别致病突变，为及时采取临床干预措施提供依据。然而，BRCA1/2 基因突变类型复杂多样。在二代测序(NGS)技术普及之前，除 Sanger 测序可用于点突变检测外，针对小片段或大片段缺失与扩增的鉴定，仍需依赖荧光定量 PCR、DNA 印迹、多重连接依赖性探针扩增等复杂且成本较高的技术，这一局限性严重制约了其临床推广应用。NGS 技术的广泛应用有效解决了这一瓶颈。该技术凭借其高通量、低成本及单基因精准分析的优势，能够快速完成 BRCA1/2 基因的全面测序与变异类型鉴定，为临床基因检测提供了更高效可靠的解决方案。除 BRCA1/2 外，NCCN (2021)指南建议对 ATM、CHEK2、PALB2 等高危基因进行检测。NGS 技术能够高效、低成本地实现多基因同步筛查，有助于识别遗传易感个体并指导临床干预[14]。

3.3. 预后评估指标

NGS 技术的应用为乳腺癌的预后分层提供了强有力的工具，其中最受关注的应用领域为液体活检及基于 NGS 多基因检测。液体活检通过检测循环肿瘤细胞(CTC)与循环肿瘤 DNA (ctDNA)，为乳腺癌预后判断与复发监测提供了无创、动态的工具。研究表明，NGS 是监测 ctDNA 中肿瘤基因组改变的关键方法，对早期乳腺癌预测和乳腺癌复发转移监测均有价值。与乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)结合可提高早期诊断准确性，同时对早期需要化疗的乳腺癌患者 ctDNA 与乳腺影像报告相结合可以作为更准确的早期诊断标志物。对于转移性乳腺癌，NGS 分析显示，突变等位基因频率的增加与疾病进展有关。其中关键抗性突变为 TP53、PIK3CA、ESR1、FGFR1、AR 和 ERBB2。且 ctDNA 阳性患者术后淋巴结转移风

险较高。在转移性乳腺癌中，ctDNA 动态监测可预测耐药发生，如 TP53、PIK3CA、ESR1 等基因突变频率上升提示疾病进展。Shaw 等[15]研究发现，高 CTC 计数患者中 ctDNA 可反映肿瘤负荷，有助于监测转移与复发。

一直以来，多基因检测主要依赖 RT-PCR 或微阵列技术所提供的基因表达数据，其重复性普遍较低。目前临床常用的两种多基因检测工具——MammaPrint 与 Oncotype DX，仅能通过中心实验室提供分析结果，存在检测周期长、成本较高的问题，限制了其在临床中的广泛应用。而基于二代测序(NGS)技术的多基因检测，则有望克服上述局限，提升检测的可重复性，并更易于在临床推广。Mitterngher 等人开发了基于 NGS 的 MammaPrint 与 Blueprint 检测方案，结果显示其与微阵列版本具有高度一致性(均大于 97%)，但在分散实验室条件下的可重复性仍需更大样本研究进一步验证。值得注意的是，该版本的参数设定仍沿用自微阵列检测的基因组成与算法框架。

Han-Byoel 等人则在此基础上进一步推进，通过对 343 例样本进行靶向 RNA 测序，首次开发出基于 NGS 的多基因检测系统——NGS-预后评分(NGS-PS)。该系统与 21 基因检测评分的一致性达到 94.1% (93 例样本中有 85 例一致)，能够通过评估 ER 阳性、HER2 阴性乳腺癌的远处复发风险，将肿瘤划分为低危与高危两类，这一分层在 50 岁以下患者中尤其具有参考价值[16]。NGS-PS 整合了 179 个基因的表达信息，支持将多基因检测任务分散至不同实验室执行，从而显著提升了该技术的实用性与推广潜力。

4. 展望

在基因组学研究中，NGS 已逐渐取代传统 Sanger 测序；在临幊上，Oncotype DX 等检测已被纳入 AJCC 指南。从单基因到多基因、多组学分析，基因检测与 NGS 技术不断推动新的分子标志物的发现及靶向药物的研发。尽管 NGS 检测成本逐渐下降，但多基因检测在发展中国家普及仍面临价格与可及性挑战。此外，NGS 存在的假阳性等问题也需进一步解决。未来，利用基因组学大数据指导个体化精准治疗，将是多基因检测与 NGS 发展的主要方向。

参考文献

- [1] 曹晓珊, 丛斌斌. 精准医学时代三阴性乳腺癌治疗的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(12): 971-976.
- [2] 潘锋. 乳腺癌放疗步入个体化精准治疗时代——访中国工程院院士、山东省肿瘤医院院长于金明教授[J]. 中国当代医药, 2019, 26(36): 1-3.
- [3] Callens, C., Driouch, K., Boulai, A., Tariq, Z., Comte, A., Berger, F., et al. (2021) Molecular Features of Untreated Breast Cancer and Initial Metastatic Event Inform Clinical Decision-Making and Predict Outcome: Long-Term Results of ESOPE, a Single-Arm Prospective Multicenter Study. *Genome Medicine*, **13**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00862-6>
- [4] 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, 40(2): 110-114.
- [5] Wilson, P.C., Chagpar, A.B., Cicek, A.F., Bossuyt, V., Buza, N., Mougalian, S., et al. (2018) Breast Cancer Histopathology Is Predictive of Low-Risk Oncotype Dx Recurrence Score. *The Breast Journal*, **24**, 976-980. <https://doi.org/10.1111/tbj.13117>
- [6] 邵志敏, 沈镇宇, 徐冰河. 乳腺肿瘤学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2022: 343-344.
- [7] Audeh, W., Blumencranz, L., Kling, H., Trivedi, H. and Srkalovic, G. (2019) Prospective Validation of a Genomic Assay in Breast Cancer: The 70-Gene Mammaprint Assay and the MINDACT Trial. *Acta Medica Academica*, **48**, 18-34. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.239>
- [8] Piccart, M., Veer, L.J., Poncet, C., Lopes Cardozo, J.M.N., Delaloge, S., Pierga, J., et al. (2021) 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. *The Lancet Oncology*, **22**, 476-488. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00007-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00007-3)
- [9] Shi, Y., Tsang, J.Y.S., Ni, Y., Chan, S., Chan, K. and Tse, G.M. (2015) FGFR1 Is an Adverse Outcome Indicator for

- Luminal a Breast Cancers. *Oncotarget*, **7**, 5063-5073. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6563>
- [10] 杨玉庆, 黄美玲, 李南林, 等. 21 基因在乳腺癌患者复发风险评估中的临床意义[J]. 西部医学, 2019, 31(7): 1030-1033+1042.
- [11] Bartlett, J.M.S., Sgroi, D.C., Treuner, K., Zhang, Y., Ahmed, I., Piper, T., et al. (2019) 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. *Annals of Oncology*, **30**, 1776-1783. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz289>
- [12] Kodali, S., Tipirneni, E. and Dittus, K. (2019) Utility of the Breast Cancer Index (BCI) in the Clinical Practice. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, e14723-e14723. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.e14723
- [13] Goldhirsch, A., Winer, E.P., Coates, A.S., et al. (2013) 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. *Annals of Oncology*, **24**, 2206-2223.
- [14] Palvainen, M., Laukkanen, K., Tavukcuoglu, Z., Velagapudi, V., Kärkkäinen, O., Hanhineva, K., et al. (2020) Cancer Alters the Metabolic Fingerprint of Extracellular Vesicles. *Cancers*, **12**, Article 3292. <https://doi.org/10.3390/cancers12113292>
- [15] Shaw, J.A., Guttery, D.S., Hills, A., Fernandez-Garcia, D., Page, K., Rosales, B.M., et al. (2017) Mutation Analysis of Cell-Free DNA and Single Circulating Tumor Cells in Metastatic Breast Cancer Patients with High Circulating Tumor Cell Counts. *Clinical Cancer Research*, **23**, 88-96. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-0825>
- [16] Sestak, I., Filipits, M., Buus, R., Rudas, M., Balic, M., Knauer, M., et al. (2020) Prognostic Value of Endopredict in Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Invasive Lobular Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **26**, 4682-4687. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-0260>