

网络出版时间: 2016-1-20 10:32:26 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160120.1032.034.html>

通过呼气鉴定乳腺癌分子分型的可能性研究

花庆岭^{1*} 张伟^{2*} 石大友³ 丁露⁴ 徐珍琴⁵ 宋琪⁶ 秦涛⁷ 宋耕⁸ 刘虎²

摘要 目的 探讨通过人体呼出气体鉴定乳腺癌分子分型的可能性。方法 筛选出 251 例符合入组标准的研究对象,每人收集 2 份呼气样本,分别经热脱附-气相色谱-质谱(TD-GC-MS)技术及纳米传感器技术检测。结果 发现 13 种可挥发性有机化合物(VOCs)浓度在人类表皮生长因子受

体-2(HER-2)过表达型乳腺癌与非 HER-2 过表达患者间存在显著差异($P < 0.05$),三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌间 5 种, Luminal B 型乳腺癌与非 Luminal B 型乳腺癌间 1 种, Luminal A 型乳腺癌与非 Luminal A 型乳腺癌间 0 种。纳米传感器经留一法交叉验证判别各分子分型的乳腺癌时亦获得较高的精确度(73.64% ~ 90.70%)、灵敏度(40.00% ~ 93.75%)与特异度(73.77% ~ 93.42%)。结论 “呼气检测”可作为一种新型的鉴定乳腺癌分子分型的无创检查方法。

关键词 乳腺癌; 分子分型; 呼气; 气相色谱质谱; 纳米传感器

中图分类号 R 737.9

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)02-0226-05

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率居女性肿瘤发病率前列^[1]。在乳腺癌的临床治疗中,其分子分型是选择治疗模式的重要依据。目前临床上乳腺癌的分子分型主要为 Luminal A 型、Luminal B 型、人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)过表达型、三阴性等

2015-11-17 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1508085MH171)

作者单位: ¹皖南医学院弋矶山医院肿瘤内科, 芜湖 241001

²安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 合肥 230022

³九江市第一人民医院肿瘤内科, 九江 332000

⁴合肥市第二人民医院肿瘤内科, 合肥 230000

⁵安庆市第一人民医院肿瘤内科, 安庆 246000

⁶铜陵市第一人民医院肿瘤内科, 铜陵 244000

⁷滁州市第一人民医院肿瘤内科, 滁州 239000

⁸安徽医科大学第二附属医院肿瘤内科, 合肥 230000

作者简介: 花庆岭, 男, 硕士研究生;

张伟, 男, 硕士研究生;

刘虎, 男, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 责任

作者 E-mail: drliuhu@gmail.com

* 对本文具有同等贡献

Changes and significance of resting state brain structure network in patients with depression

Chen Xudan¹, Hu Xiaopeng², Tao Longxiang², et al

(¹Dept of Radiology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the difference of interhemispheric brain structure between depression patients and healthy patients. **Methods** Thirty-three patients with first episode depression patients and twenty-five healthy person were selected as controls matched for age, gender and education. All subjects underwent fMRI scan. Analysis were conducted on two groups of subjects brain structure network and compared the differences between the two groups, and the linear relationship between the distance of these brain regions with HAMD scores. **Results** Compared with the control group, depression patients showed significantly increased distance in structure network of brain regions between right orbital frontal gyrus and posterior cingulate, right posterior cingulate and parahippocampal gyrus, right fusiform and precuneus ($P < 0.005$), and significantly decreased in parahippocampal gyrus and globus pallidus ($P < 0.005$). Correlation analysis showed that four pairs of brain interval distance were associated with HAMD scores. **Conclusion** Depression patients show abnormality in structure network of brain regions, which plays an important role in the pathogenesis of depression.

Key words depression; diffusion tensor imaging; brain structure network

4 型,每型有其独特的生物学行为特征^[2-3]。乳腺癌复发转移后的分子分型常较原发灶发生改变,甚至后续治疗过程中亦可多次发生改变^[4-6],因此要求及时方便地检测其分子分型。乳腺癌复发转移时,临床上多采用活检+病理+免疫组化+基因检测进行转移灶分子分型的鉴定,但对于转移灶部位不易活检的患者,目前尚缺乏有效的检测手段。“呼气检测”作为一种新型的无创检查方法,在多种疾病的诊断中显示出广阔的应用前景。本课题组对肺癌、肝癌、胃癌、卵巢癌等的呼气分析都曾做过有益的尝试^[7-10]。本研究拟采用热脱附-气相色谱-质谱(thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry, TD-GC-MS)技术对乳腺癌各分子分型患者呼气中的挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOCs)进行分析比较,检测各型间的差异,并进一步考察纳米传感器对各型乳腺癌的鉴别效力,以期建立一种新型的分子分型检测方法。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集乳腺外科及普外科的乳腺癌及良性乳腺病住院患者的呼气标本,入选标准要求无肺部疾病及其他肿瘤疾病史,无呼吸系统炎症性疾病、糖尿病、脂肪肝、肾病、活动性感染等合并症,无吸烟史或已戒烟 1 年以上。受试者均签署知情同意书。

1.2 主要仪器与试剂 GC-MS 联用仪(GC-MS QP 2010)、热脱附系统(TD20)购自日本 Shimadzu 公司;SLB-5MS 毛细管柱(30.0 m × 0.25 mm × 0.5 μm)、Tenax 吸附管、配套的吸附管切刀及铁氟龙套管购自美国 Sigma 公司;Tedlar 采气袋购自大连德霖气体包装有限公司;纳米传感器由以色列理工学院研制。

1.3 呼气收集方法 受试者均术前采集,晚间 12 时后禁食,晨起后在安静、通风的环境下深吸后屏住呼吸 3 s,然后向 Tedlar 袋中缓慢呼气,直到袋子充满为止,共收集约 3 L 气体,每人采集 2 份气体。同时采集病房环境气体作对照。利用切刀将吸附管两端打开,利用铁氟龙套管将其与 Tedlar 采样袋和吸附管连接,将 Tedlar 采样袋中气体标本按照 180 ml/min 的流速浓缩至吸附管,盖好两端密封盖后置于 5 °C 处保存。所有样品分 2 批进行检测。

1.4 色谱与质谱实验

1.4.1 色谱与质谱条件 将吸附管装载入 TD20 系统,其中 VOCs 经热脱附后进入 GC-MS 系统。GC

柱箱初温:35 °C;柱箱程序升温:35 °C 保持 5 min,以 5 °C/min 速度升至 180 °C,再以 13.5 °C/min 升至 290 °C,保持 1 min。MS 离子源温度 200 °C,扫描范围 30 ~ 400 m/z。

1.4.2 定量方法与实验稳定性测定 采用标准曲线法定量,根据目标 VOCs 成分最大和最小色谱峰值面积配置相应浓度的标准气体,后配置该范围内 3 个浓度的标准气体,检测色谱峰面积值,每个浓度对应的色谱峰面积测两次,计算其平均值。以色谱峰面积为纵坐标,以浓度为横坐标建立标准曲线,研究对象呼出气体的 VOCs 的浓度 = 呼气中 VOCs 浓度 - 相应环境中的 VOCs 浓度。

1.5 纳米传感器实验 进行标本分析前,将纳米传感器的进样口真空处理 5 min,再进行 5 min 的气体分析,再次进行真空处理,重复 3 ~ 5 次,以测试仪器的重复性。分析过程通过数据记录装置(安捷伦 34980 型数字多用表)记录整个过程中传感器电阻的变化。记录的范围至少持续 2 个循环。整个系统操作过程由自定义的 LabVIEW 电脑程序控制。

1.6 统计学处理 色谱与质谱实验部分采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,选用线性回归建立回归方程,筛选差异性 VOCs 采用非参数检验中的 Wilcoxon/Kruskal-Wallis 检验(检验水准 $\alpha = 0.05$)。纳米传感器实验部分采用判别因子分析(discriminant factor analysis, DFA)作为统计模式识别算法。

2 结果

2.1 样本收集 过程分两个阶段,共筛选出 251 例研究对象,收集 502 份呼气样本。受试者均为女性,其中 Luminal A 型乳腺癌 25 例,年龄 29 ~ 68(45 ± 6)岁;Luminal B 型乳腺癌 87 例,年龄 31 ~ 64(42 ± 9)岁;HER-2 过表达型乳腺癌 26 例,年龄 35 ~ 60(47 ± 2)岁;三阴性乳腺癌 28 例,年龄 33 ~ 65(45 ± 4)岁;良性乳腺病 55 例,年龄 28 ~ 70(39 ± 8)岁;健康者 30 例,年龄 26 ~ 60(48 ± 6)岁。乳腺癌及良性乳腺病均为初治患者,诊断均经术后病理证实,各組年龄差异无统计学意义,见表 1。所有样本分两批进行检测。

2.2 呼气的色谱与质谱的分析 按照步骤 1.4 中的 GC-MS 条件对呼气样本进行检测,选取保留时间在 0 ~ 43 min 的总离子流程图,通过 NIST 05 数据库进行定性分析。结果在所有呼气标本中共检出 500 余种 VOCs,进一步分析表明 132 种 VOCs 存在于超过 80% 的呼气样本中。定量后,经 Wilcoxon/

Kruskal-Wallis 检验分析共有 28 种 VOCs 的浓度在人呼气与环境气体间存在明显差异 ($P < 0.05$)。表明此 28 种 VOCs 由人体产生,可作为潜在标志物。其中 25 种 VOCs 在健康人与乳腺疾病患者(包括良性乳腺病及乳腺癌)间存在明显差异($P < 0.05$);良性乳腺病与乳腺癌患者间 2 种:丙酮($P = 0.0146$)、碳酸二甲酯($P = 0.0213$);HER-2 过表达型乳腺癌与非 HER-2 过表达型乳腺癌患者间 13 种;Luminal B 型乳腺癌患者与非 Luminal B 型乳腺癌患者间 1 种:环戊烷($P = 0.049$);三阴性乳腺癌患者与非三阴性乳腺癌患者间 5 种;Luminal A 型乳腺癌患者与非 Luminal A 型乳腺癌患者间未见明显差异。见表 2。

表 1 研究对象分组及分阶段检测人数

分组	分子标记	纳米传感器		TD-GC-MS	
		阶段 1	阶段 2	阶段 1	阶段 2
健康		30	-	23	-
良性乳腺病		15	40	31	13
Luminal A 型乳腺癌	ER + PgR + HER2 -, Ki-67 ≤ 14%	15	10	9	12
Luminal B 型乳腺癌	ER + PgR + HER2 + 或 ER + PgR + HER2 -, Ki-67 > 14%	49	38	36	40
HER2 过表达型乳腺癌	ER + PgR + HER2-3 + 或 ER + PgR + HER2-2 + FISH 阳性	18	8	7	16
三阴性乳腺癌	ER-PgR-HER2-或 ER + PgR + HER2 + 或 ER + PgR + HER2-2 + FISH 阴性	12	16	14	11

2.3 呼气的纳米传感器检测 按照步骤 1.5 对呼气样本进行检测,使用 LabVIEW 电脑程序对收集到的信号进行处理,转换出数据模型。将数据输入 SPSS 软件进行 DFA 判别分析。第一步,判别健康人与乳腺疾病患者间差异。结果经留一法交叉验证,纳米传感器判别乳腺疾病与正常的精确度达 92%,敏感度与特异度分别为 92.86%、83.30%。受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析显示其曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.96。第二步,在乳腺疾病患者中判别其良恶性。DFA 判别分析后经留一法交叉验证,结果显示纳米传感器判别乳腺疾病良恶性的精确度 72.36%~80.95%,敏感度与特异度分别达 68.75%~72.97%与 72.09%~82.73%。ROC 分析显示 AUC 为 0.71~0.80。第三步,在乳腺癌患者间进行分子分析的判别,见表 3、4。

表 2 差异性 VOCs 在各组研究对象的二分类比较结果

潜在 VOCs 标志物	RT	M/Z	HER-2 过表达		
			乳腺疾病 vs 健康	型乳腺癌 vs 非 HER-2 过表达型乳腺癌	三阴性乳腺癌 vs 非三阴性乳腺癌
乙醇	7.964	31	0.000 1	-	-
异戊烷	8.387	43	<0.000 1	-	-
丙酮	8.755	43	0.000 6	-	-
异丙醇	8.904	45	-	0.033 0	0.049 4
环戊烷	11.549	42	<0.000 1	0.022 9	-
3-甲基苯酚甲酯	12.279	57	0.014 8	-	-
乙酸乙酯	13.949	43	<0.000 1	0.003 1	-
碳酸二甲酯	14.214	45	<0.000 1	0.023 5	0.015 1
甲基环戊烷	15.079	56	<0.000 1	0.021 6	-
2,3-二甲基戊烷	17.667	56	<0.000 1	-	-
庚烷	19.674	43	-	0.046 4	-
乙酸仲丁酯	23.448	43	0.000 2	-	-
甲苯	24.358	91	<0.000 1	0.002 7	-
1,4-二甲基环己烷	0.000	55	-	-	0.014 9
正己醛	26.142	44	<0.000 1	-	-
乙酸丁酯	26.820	43	<0.000 1	-	0.035 1
2,4-二甲基庚烷	27.387	43	<0.000 1	-	-
乙基苯	29.953	91	0.001 0	-	-
间二甲苯	33.259	105	<0.000 1	0.002 0	-
二丁醚	30.679	57	<0.000 1	0.030 9	-
丙烯酸正丁酯	31.354	55	<0.000 1	0.018 6	-
苯乙烯	31.635	104	<0.000 1	0.016 5	-
2,3,4-三甲基庚烷	32.880	57	0.002 4	-	-
2-苯基-1-丙烯	33.259	105	<0.000 1	-	-
2-蒎烯	33.909	93	<0.000 1	-	-
3-乙基-2-甲基-1-庚烷	34.446	57	0.001 0	0.026 1	0.029 8
甲基庚烯酮	35.857	43	<0.000 1	0.047 7	-
2-乙基己醇	37.813	57	<0.000 1	-	-

RT: 保留时间; M/Z: 质荷比

3 讨论

人呼气中含有数百种 VOCs,通过检测其组分的改变可以诊断疾病^[7]。呼气 VOCs 分析简单无创、快捷方便,正逐渐成为肿瘤的一项新兴筛查方法。随着检测技术的发展,已经筛查出部分与肿瘤相关的挥发性标志物作为疾病的参考诊断指标^[8-10]。

本研究使用 TD-GC-MS 及纳米传感器检测乳腺癌患者、良性乳腺病、健康人呼气。TD-GC-MS 实验结果显示不同分子分型乳腺癌间存在差异性 VOCs,它们包括烷类、醇类、醛类、酮类、酯类等,其中多种亦见于其他报道^[7-10]。经定量分析后表明 25 种 VOCs 在健康人与乳腺疾病患者间存在明显差异;2 种在良性乳腺病与乳腺癌患者间存在明显差异;13 种在 HER-2 过表达型乳腺癌与非 HER-2 过表达患者间存在明显差异;1 种在 Luminal B 型乳腺癌与非

表3 纳米传感器判别研究对象类型的效力

阶段1	健康 <i>vs</i> 乳腺疾病	良性乳腺癌 <i>vs</i> 乳腺癌	HER-2 过表达型 <i>vs</i> 非 HER-2 过表达型	Luminal A 型 <i>vs</i> 非 Luminal A 型	Luminal B 型 <i>vs</i> 非 Luminal B 型	三阴性 <i>vs</i> 非三阴性
真阳性	117	11	7	4	31	15
真阴性	25	91	71	71	41	60
假阳性	5	19	7	5	7	10
假阴性	9	5	1	6	7	1
灵敏度 (%)	92.86	68.75	87.50	40.00	81.58	93.75
特异度 (%)	83.30	82.73	91.03	93.42	85.42	85.71
准确度 (%)	92.00	80.95	90.70	87.21	83.72	87.21
<i>P</i> 值	<0.000 1	0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1
AUC	0.96	0.80	0.80	0.84	0.74	0.87

表4 纳米传感器判别研究对象类型的效力

阶段2	健康 <i>vs</i> 乳腺疾病	良性乳腺癌 <i>vs</i> 乳腺癌	HER-2 过表达型 <i>vs</i> 非 HER-2 过表达型	Luminal A 型 <i>vs</i> 非 Luminal A 型	Luminal B 型 <i>vs</i> 非 Luminal B 型	三阴性 <i>vs</i> 非三阴性
真阳性	—	27	14	10	36	8
真阴性	—	62	74	78	45	85
假阳性	—	24	18	17	16	13
假阴性	—	10	4	5	13	4
灵敏度 (%)	—	72.97	77.78	66.67	73.47	66.67
特异度 (%)	—	72.10	80.43	82.11	73.77	86.73
准确度 (%)	—	72.36	80.00	80.00	73.64	84.55
<i>P</i> 值	—	0.000 3	0.020 0	>0.050 0	0.002 8	>0.050 0
AUC	—	0.71	0.74	0.57	0.69	0.59

Luminal B 型乳腺癌间存在明显差异; 5 种在三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌间存在明显差异。而 Luminal A 型乳腺癌与非 Luminal A 型乳腺癌间未见明显差异。

呼气中异常 VOCs 一般认为由细胞膜中多不饱和脂肪酸与氧自由基发生脂质过氧化反应产生^[11]。肿瘤细胞中氧自由基活性增加^[12], 脂质过氧化反应增强, 导致 VOCs 生成较正常细胞明显增多。本研究中, 乳腺疾病患者与健康人之间差异显著, 原因可能为患病者细胞氧化应激水平与健康人明显不同。而乳腺癌与良性乳腺疾病间差异相对较小, 可以解释为两者氧化应激水平差异较小。值得注意的是, HER-2 过表达型乳腺癌与非 HER-2 过表达患者间同样存在巨大差异, 提示 HER-2 表达情况与细胞氧化应激水平可能存在一定的关系。

考虑 TD-GC-MS 设备庞大、操作复杂、不适于临床应用, 本研究同时采用纳米传感器检测呼气样本以判别各型患者。这些纳米传感器的核心部分是金纳米颗粒, 当气体通过传感器时, 气体中的小粒子将在碳层堆积, 使传感器中的金纳米颗粒相互靠近, 继而使传感器的电阻变化。由于每种小粒子具有其独特的阻抗效应, 每个金纳米颗粒可以反映出一系列的 VOCs。通过主成分分析, 对金纳米颗粒的电阻变

化进行筛选, 筛选出最能概括出检测标本最具特征的因素作为主成分, 从而建立诊断模型, 与其他研究对象鉴别区分开来^[9]。纳米传感器相对于 GC-MS 技术具有以下优势: 不需要对样本进行除湿以及预富集处理、分析快速、检测灵敏度高、分析数据前不必对数据进行选择就可以将各测试组区分开, 并且不受性别、年龄及吸烟等因素影响。

本研究中, 纳米传感器判别健康人与乳腺疾病患者间差异的结果经留一法交叉验证, 其精确度达 92%, 敏感度与特异度分别为 92.86% 与 83.30%。ROC 分析显示 AUC 为 0.96。两组间典型变量值有明显差异。在乳腺疾病患者中判别其良恶性的结果显示其精确度达 72.36% ~ 80.95%, 敏感度与特异度分别为 68.75% ~ 72.97% 与 72.09% ~ 82.73%。ROC 分析显示其 AUC 为 0.71 ~ 0.80。在判别各分子分型的乳腺癌时亦获得较高的精确度、灵敏度与特异度。值得一提的是 Shuster et al^[13] 曾在使用纳米传感器鉴别乳腺影像学阴性的良性乳腺癌与乳腺癌的研究中获得相似的结果。纳米传感器通过对呼气的检测, 对乳腺癌有较高的诊断价值、良好的应用前景^[9-10]。

本研究试图探索呼气中 VOCs 用于鉴别乳腺癌各分子亚型的效力, 研究方法同时采用了传统的

GC-MS 方法和新型纳米检测设备,结果提示呼气对乳腺癌分子分型的鉴别具有巨大的应用价值。由于本研究是小样本的探索性研究,在呼气诊断真正进入临床前仍需大样本、多中心的研究进行验证。

参考文献

- [1] Torre L A ,Bray F ,Siegel R L ,et al. Global cancer statistics 2012 [J]. *CA Cancer J Clin* ,2015 ,65(2) : 87 – 108.
- [2] Perou C M ,Sørbye T ,Eisen M B ,et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature* 2000 ,406(6797) : 747 – 52.
- [3] Sorlie T ,Tibshirani R ,Parker J ,et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ,100(14) : 8418 – 23.
- [4] Spataro V ,Price K ,Goldhirsch A ,et al. Sequential estrogen receptor determinations from primary breast cancer and at relapse: prognostic and therapeutic relevance. The International Breast Cancer Study Group (formerly Ludwig Group) [J]. *Ann Oncol* , 1992 ,3(9) : 733 – 40.
- [5] Simon R ,Nocito A ,Hübscher T ,et al. Patterns of her-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst* ,2001 ,93(15) : 1141 – 6.
- [6] Liedtke C ,Broglia K ,Moulder S ,et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer [J]. *Ann Oncol* 2009 ,20(12) : 1953 – 8.
- [7] Song G ,Qin T ,Liu H ,et al. Quantitative breath analysis of volatile organic compounds of lung cancer patients [J]. *Lung Cancer* , 2010 ,67(2) : 227 – 31.
- [8] Qin T ,Liu H ,Song Q ,et al. The screening of volatile markers for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* , 2010 ,19(9) : 2247 – 53.
- [9] Xu Z Q ,Broza Y Y ,Ionsecu R ,et al. A nanomaterial – based breath test for distinguishing gastric cancer from benign gastric conditions [J]. *Br J Cancer* 2013 ,108(4) : 941 – 50.
- [10] Amal H ,Shi D Y ,Jonescu R ,et al. Assessment of ovarian cancer conditions from exhaled breath [J]. *Int J Cancer* 2015 ,136(6) : E614 – 22.
- [11] Birben E ,Sahiner U M ,Sackesen C ,et al. Oxidative stress and antioxidant defense [J]. *World Allergy Organ J* 2012 ,5(1) : 9 – 19.
- [12] Hietanen E ,Bartsch H ,Bérézat J C ,et al. Diet and oxidative stress in breast ,colon and prostate cancer patients: a case-control study [J]. *Eur J Clin Nutr* ,1994 ,48(8) : 575 – 86.
- [13] Shuster G ,Gallimidi Z ,Reiss A H ,et al. Classification of breast cancer precursors through exhaled breath [J]. *Breast Cancer Res Treat* 2011 ,126(3) : 791 – 6.

The feasibility of discriminating the molecular sub-types of breast cancer by exhaled breath

Hua Qingling¹ , Zhang Wei² , Shi Dayou³ , et al

(¹Dept of Oncology ,The Yijishan Hospital of Wannan Medical College ,Wuhu 241001; ²Dept of Oncology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022;

³The First People's Hospital of Jiujiang ,Jiujiang 332000)

Abstract *Objective* To explore the feasibility of discriminating the molecular sub-types of breast cancer (BC) by exhaled breath. *Methods* The exhaled breath samples were collected from 251 volunteers. The samples were analyzed by thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry (TD-GC-MS) and nano-sensor respectively. *Results* Apparent differences of 13 volatile organic compounds (VOCs) were found between HER-2 over-expression BC patients and non-HER-2 over expression BC patients ($P < 0.05$); 5 between triple-negative BC patients and non-triple-negative BC patients; 1 between Luminal B BC patients and non-Luminal B BC patients ,0 between Luminal A BC patients and non-Luminal A BC patients. High accuracy(73. 64% ~ 90. 70%) ,sensitivity(40. 00% ~ 93. 75%) ,specificity (73. 77% ~ 93. 42%) also were found to distinguish the molecular sub-types of BC by the test using nano-sensor. *Conclusion* “Breath test” may be a new noninvasive diagnostic method for discriminating the molecular sub-types of BC.

Key words breast cancer; molecular sub-types; breath; GC-MS; nano-sensor