

乳腺癌新辅助化疗疗效与雌、孕激素受体表达的变化

包 刚

(贵州医科大学附属医院 乳腺外科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨新辅助化疗前后乳腺癌组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)的变化及临床价值。方法: 行新辅助化疗的乳腺癌患者123例,术前穿刺取病变部位组织活检和手术时取癌组织标本,采用免疫组化Powervision两步法检测ER、PR的蛋白表达,观察化疗后临床病理特征与新辅助化疗疗效,分析新辅助化疗前后ER和PR蛋白表达变化与临床病理特征的关系。结果: 新辅助化疗临床有效率为85.4%,其中CR为28.5%、PR为56.9%及SD为14.6%,术后证实病理完全缓解5例(4.1%);年龄、淋巴结状态、临床分期与新辅助化疗疗效无明显关系($P > 0.05$),而肿瘤大小、ER及PR状态与新辅助化疗疗效具有一定关系($P < 0.05$),肿瘤越大,ER及PR阴性患者,新辅助化疗效果较好;ER新辅助化疗前阳性表达率低于化疗后($P < 0.05$),PR新辅助化疗前阳性表达率与化疗后差异无统计学意义($P > 0.05$);ER和PR阳性表达在年龄<50岁组、肿瘤大小、淋巴结状态及分期组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),仅ER表达在年龄≥50岁组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 乳腺癌ER和PR状态与新辅助化疗疗效可能有关,新辅助化疗可使部分乳腺癌组织中的ER表达发生改变,但对PR表达无影响。

[关键词] 乳腺肿瘤;新辅助化疗;雌激素受体;孕激素受体

[中图分类号] R655.8 ;R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2015)07-0737-04

Observation of Breast Cancer Neoadjuvant Chemotherapy Efficacy and the Changes of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Expression

BAO Gang

(Department of Breast surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the changes of the expression of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. **Methods:** A total of 123 breast cancer patients were accepted neoadjuvant chemotherapy. Adopting immunohistochemistry Powervision method to detect protein expressions of ER, PR in cancer tissues before and after operation. The clinical pathological features and curative effects of neoadjuvant chemotherapy were observed, and the relationships between hormone receptors and clinical pathological features were analyzed. **Results:** The total clinical effective rate (RR) was 85.4%, of which the clinical complete remission (CR), partial clinical response (PR) and the stable disease (SD) were 28.5%, 56.9% and 14.6%, respectively. Five patients (4.1%) achieved complete pathologic remission. There was no significant correlation of age, lymph node status and clinical stages with curative effects of neoadjuvant chemotherapy ($P > 0.05$), while the curative effect was correlated with tumor size, ER and PR status ($P < 0.05$). Patients with bigger tumor size, negative ER and PR expression had better curative effect. The ER positive rate before chemotherapy was lower than that after chemotherapy ($P < 0.05$). In contrast, the PR positive rate before and after the chemotherapy showed no significant difference ($P > 0.05$). Differences in ER and PR positive expression rates among patients below 50 years old, patients with different tumor size, lymph node status and clinical stages were not significant ($P > 0.05$); there

were significant differences in ER expression among patients above 50 years old ($P < 0.05$). **Conclusion:** The ER and PR status of breast cancer and neoadjuvant chemotherapy may have correlation. The neoadjuvant chemotherapy had effects on ER expression, but no effect on PR expression.

[Key words] breast neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; estrogen receptor; progesterone receptor

乳腺癌已成为我国女性最常见的恶性肿瘤,严重威胁女性健康^[1]。乳腺癌是激素依赖性肿瘤,其发生发展与激素受体的表达密切相关。雌激素受体(Estrogen receptor,ER)和孕激素受体(Progesterone receptor,PR)的表达对乳腺癌内分泌治疗的疗效预测和预后判断有重要意义^[1]。目前新辅助化疗在乳腺癌的综合治疗中具有重要作用,新辅助化疗具有降低肿瘤分期,提高可手术率和保乳手术率等优点,但新辅助化疗对乳腺癌ER和PR表达的影响仍有待深入研究^[2]。本研究通过检测新辅助化疗前后ER和PR表达情况,初步探讨新辅助化疗对乳腺癌ER、PR表达的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

2011年1月~2013年12月在乳腺外科行新辅助化疗且资料完整乳腺癌初治女性患者123例,临床分期为ⅡA~ⅢC(AJCC临床病理分期,第七版),年龄35~70岁,中位年龄54岁。浸润性导管癌78例,浸润性小叶癌35例,其他类型10例。

1.2 方法

新辅助化疗方案及手术治疗EC方案:表阿霉素100 mg/m²,静脉推注,第1天;环磷酰胺600 mg/m²,静脉滴注,1 d为化疗一周期,间隔21 d行下一周期治疗。所有患者均在新辅助化疗4周期结束后第14天行新辅助化疗疗效评价,同时行乳腺癌改良根治术或保留乳房的乳腺癌根治术。

1.3 观察指标

(1) 疗效评价:采用实体瘤疗效评价标准^[3]:所有目标病灶消失定义为完全缓解(CR),目标病灶最大直径与最大垂直直径的乘积缩小在50%以上为部分缓解(PR),目标病灶最大直径与最大垂直直径的乘积增加在25%以上或出现新病灶为疾病进展(PD),病灶长径之和缩小但未达PR或增加但未达PD为病稳定(SD),原发肿瘤部位及区域淋巴结未见癌细胞残留或仅存原位癌成分

为病理完全缓解(pCR);(2)乳腺癌ER和PR表达:所有患者在行新辅助化疗前均行定向真空辅助空芯针穿刺获取足量病灶组织,新辅助化疗4周期后行手术治疗时取肿瘤组织,新辅助化疗前后所取组织均行常规病理诊断及免疫组织化学检测ER、PR表达;新辅助化疗前用定向真空辅助空芯针取癌灶组织活检,患者取平卧位,根据病变部位,选取穿刺点,常规消毒,2%利多卡因局部浸润麻醉,选择规格11G空芯针,在穿刺点处取一约0.5 cm长切口,穿刺操作者一手固定穿刺点皮肤,一手将空芯针刺入肿块内,B超介导证实穿刺针位于肿块内,启动旋切装置完成组织切割,获取长条形标本5~6条,新辅助化疗四周期后手术治疗时取肿瘤组织;ER和PR检测方法及结果判定,采用免疫组化Powervision两步法检测,ER、PR抗体为美国Zymed公司产品。以细胞核呈清晰棕色着色为阳性,根据美国临床肿瘤协会(ASCO)判断标准^[4],进行结果判读,并根据阳性细胞数分为4级:阳性细胞数<1%为(-),1%~25%为(+),26%~50%为(++)>50%为(+++)

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计数资料采用例数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床病理特征与新辅助化疗疗效

123例乳腺癌患者中,新辅助化疗四周期疗效评价是临床有效(CR+PR)患者105例(85.4%),其中,CR 35例(28.5%),PR 70例(56.9%),SD 18例(14.6%),术后证实病理完全缓解5例(4.1%)。临床病理特征中的年龄、淋巴结状态、临床分期与新辅助化疗疗效无明显关系($P > 0.05$),而肿瘤大小、ER及PR状态与新辅助化疗疗效有一定关系($P < 0.05$),肿瘤越大、ER及PR阴性患者、新辅助化疗疗效较好。见表1。

表 1 初治新辅助化疗乳腺癌患者临床病理特征及治疗效果

Tab. 1 Clinical pathological features and curative effect of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer patients

临床特征	n(%)	有效(%)	P
年龄(岁)			
<50	75(61.0)	65(86.7)	0.61
≥50	48(39.0)	40(83.3)	
肿瘤大小(cm)			
≤2	20(16.3)	13(65.0)	
>2 ~ ≤5	81(65.9)	72(88.9)	0.018
>5	22(17.9)	20(90.9)	
淋巴结转移			
阳性	82(66.7)	72(87.8)	0.279
阴性	41(33.3)	33(80.5)	
临床分期			
II期	45(36.6)	36(80.0)	0.201
III期	78(63.4)	69(88.5)	
ER			
阳性	56(45.5)	42(75.0)	0.003
阴性	67(54.5)	63(94.0)	
PR			
阳性	71(57.7)	55(77.5)	0.004
阴性	52(42.3)	50(96.2)	

2.2 ER 和 PR 表达

新辅助化疗后获得病理完全缓解 5 例,无法行免疫组化检查,故 118 例参与评价。结果显示

ER 新辅助化疗前阳性表达率低于化疗后,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中术后 47 例 ER 表达增强,23 例 ER 表达减弱,术后由阴性变为阳性 18 例,由阳性变为阴性 5 例。PR 新辅助化疗前阳性表达率 59.3% (70/118) 与化疗后阳性表达率 60.2% (71/118) 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),其中术后 15 例表达增强,8 例表达减弱,术后由阴性变为阳性 28 例,由阳性变为阴性 15 例。见表 2。

2.3 新辅助化疗前后 ER 和 PR 表达与临床病理特征的关系

ER 和 PR 阳性表达在 <50 岁组、肿瘤大小、淋巴结状态及临床分期组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),仅 ER 阳性表达在 ≥50 岁组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 乳腺癌患者新辅助化疗前后 ER 及 PR 表达

Tab. 2 The expression of ER and PR in breast cancer patients before and after neoadjuvant chemotherapy

受体情况	ER、PR 表达分级(n,%)				P
	-	+++	+	++	
ER					
化疗前	63(53.4)	36(30.5)	13(11.0)	6(5.1)	0.008
化疗后	40(33.9)	47(39.8)	14(11.9)	17(14.4)	
PR					
化疗前	48(40.7)	50(42.4)	11(9.3)	9(7.6)	0.786
化疗后	47(39.8)	45(38.1)	14(11.9)	12(10.2)	

表 3 新辅助化疗前后 ER 和 PR 变化与病理特征的关系

Tab. 3 The relationship between the changes of ER, PR expression before and after neoadjuvant chemotherapy and clinical pathological features

项目	ER 阳性			PR 阳性		
	化疗前	化疗后	P	化疗前	化疗后	P
年龄(岁)						
<50	30(41.7)	38(52.8)	0.182	36(50.0)	35(48.6)	0.868
≥50	25(54.3)	40(87.0)	0.001	34(73.9)	37(80.4)	0.456
肿瘤大小(cm)						
≤2	8(42.1)	13(68.4)	0.103	10(52.6)	10(52.6)	1
>2 ~ ≤5	34(43.6)	47(53.4)	0.207	47(60.3)	47(60.3)	1
>5	13(61.9)	18(85.7)	0.079	13(61.9)	14(66.7)	0.747
淋巴结转移						
阳性	33(41.8)	48(60.8)	0.017	44(55.7)	44(55.7)	1
阴性	22(56.4)	30(76.9)	0.055	26(66.7)	27(69.2)	0.808
临床分期						
II期	20(46.5)	25(58.1)	0.28	31(72.1)	32(74.4)	0.808
III期	35(46.7)	43(57.3)	0.191	39(52.0)	39(52.0)	1

3 讨论

乳腺癌是一种全身性异质性疾病,是激素依赖性肿瘤,乳腺癌的生长依赖雌激素和(或)孕激素,并受其调控;早期即可发生远处微转移,因此,乳腺癌多采用局部治疗与全身治疗相结合的综合治疗模式^[5]。新辅助化疗是指对非转移性的乳腺恶性肿瘤,在局部治疗前进行的全身性、系统性的细胞毒性治疗。现已越来越广泛应用于乳腺癌患者。新辅助化疗有利于消除全身微小转移灶,缩小肿瘤,降低分期,提高保乳手术的机会,还使部分不能手术的病人转变为可手术。乳腺癌雌、孕激素受体是乳腺癌预后因子,同时可以对内分泌治疗进行预测。因此了解乳腺癌组织中ER、PR的表达极为重要^[2]。

本研究结果表明,ER及PR状态与新辅助化疗疗效具有相关性($P < 0.05$),ER及PR阴性患者,新辅助化疗疗效较好,与文献报道一致^[6-9]。但本研究病理性完全缓解率较低,可能与本研究病例数相对较少,本研究新辅助化疗方案主要为蒽环类,没有加入其他化疗药物或内分泌药物或靶向药物及本研究的化疗方案周期为4个周期有关。本研究结果还发现,部分ER阳性患者在新辅助化疗后表现为表达增强,部分由阴性变为阳性;在PR中也有此类表现;可能是新辅助化疗药物的疗效的影响,研究发现含有紫杉醇的化疗方案可能逆转激素受体表达,从而获得更多激素受体阳性病例;也可能是标本取样不同所致,与新辅助化疗无关^[2,6-10]。提示在新辅助化疗后部分患者激素受体表达发生变化,其对内分泌治疗的指导应空芯针穿刺活检标本为准还是以术后标本为准,尚无定论,需待进一步的研究。鉴于ER、PR对于内分泌治疗疗效预测和乳腺癌患者预后判断有重要意义,建议新辅助化疗后重新检测ER、PR的表达。

总之,ER和PR状态与新辅助化疗疗效可能有相关性,且可受新辅助化疗影响而发生变化;因为部分病人在新辅助化疗后,获得病理完全缓解,术后无法对病灶进行定性和各项免疫组化指标的

测定,提示在新辅助化疗前一定要获得组织学上的病理诊断,同时测定各项免疫组化指标,利于指导术后的进一步的综合治疗和判断患者的预后。新辅助化疗影响ER和PR表达的内在机制尚需深入研究。

4 参考文献

- [1] Fan L,Strasser - Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer in China[J]. Lancet Oncol, 2014 (7):279 - 289.
- [2] 刘海鸥,张喜平. 乳腺癌新辅助化疗的研究进展[J]. 医学综述,2014(4):653 - 656.
- [3] Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks [J]. Cancer, 2003 (6): 1150 - 1160.
- [4] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010 (16):2784 - 2795.
- [5] Kravchenko J, Akushevich I, Seewaldt VL, et al. Breast cancer as heterogeneous disease: contributing factors and carcinogenesis mechanisms[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011 (2):483 - 493.
- [6] 王永南,王颀,张安泰,等. ER、PR、HER2 和 Ki - 67 在乳腺癌新辅助化疗前后表达变化的临床意义[J]. 岭南现代临床外科,2013(4):308 - 312.
- [7] 孙冰,宋三泰,江泽飞,等. 乳腺癌新辅助化疗病例完全缓解的影响因素分析[J]. 中华肿瘤杂志,2013(1):38 - 42.
- [8] 张乃千,陶维阳,史蓬亮,等. 新辅助化疗对乳腺癌分子表型的影响[J]. 实用肿瘤学杂志,2013(2):160 - 164.
- [9] 乔江华,焦得闯,卢振铎,等. 影响局部晚期乳腺癌新辅助化疗后病理完全缓解因素的10年回顾性分析[J]. 中华医学杂志,2014(18):1401 - 1404.
- [10] 史蓬亮,张乃千,张国强. 乳腺癌雌激素受体、孕激素受体和C - erbB - 2 在不同新辅助化疗前后的变化[J]. 国际肿瘤学杂志,2013(2):117 - 119.

(2015-04-06 收稿,2015-05-23 修回)

中文编辑:吴昌学;英文编辑:赵毅