

· 论 著 ·

乳腺癌患者新辅助化疗对雌激素受体表达的影响

朱宁生, 邱 惠, 吕 钢, 江歌丽
(重庆市肿瘤研究所乳腺科 400030)

摘要:目的 探讨新辅助化疗对同一乳腺癌患者雌激素受体(ER)表达的影响,以及 ER 表达改变后对内分泌治疗效果的影响。**方法** 选择 109 例可手术的乳腺癌患者,分析术前空芯针穿刺活检标本及术后大体标本癌组织中 ER 变化。**结果** 109 例中 3 例患者发生肿瘤重度化疗反应致病理医生判断 ER 表达困难;3 例患者新辅助化疗后达到病理完全缓解,免疫组化无法测定 ER,该 6 例不参与评价。新辅助化疗前、后 ER 表达的阳性率分别为 48.5%(50/103)和 51.5%(53/103)。化疗前 50 例阳性患者中,13 例化疗后转为阴性;相反,53 例化疗前阴性患者中,16 例转为阳性,化疗前、后 ER 表达的构成比发生了明显变化($P < 0.01$)。50 例化疗前 ER 表达阳性患者中,轻-中度治疗反应占 80.0%(40/50),中-重度治疗反应占 20.0%(10/50);53 例表达阴性患者中,轻-中度治疗反应占 58.5%(31/53),中-重度治疗反应占 41.5%(22/53),二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。13 例 ER 阳性化疗后转为阴性患者中,轻-中度治疗反应占 53.8%(7/13),中-重度治疗反应占 46.2%(6/13);16 例 ER 阴性化疗后转为阳性患者中,轻-中度治疗反应占 62.5%(10/16),中-重度治疗反应占 37.5%(6/16),二者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 对于临床病例在化疗后出现的 ER 表达改变,不能作为后继内分泌治疗或化疗的惟一选择依据。

关键词:乳腺癌;受体;雌激素;新辅助化疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)11-1044-02

The effect of neo-adjuvant therapy on expression of estrogen receptor

Zhu Ningsheng, Qiu Hui, Lv Gang, Jiang Geli

(Breast Cancer Department, Chongqing Cancer Hospital and Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between estrogen receptor expression and treatment response induced by neo-adjuvant therapy. **Methods** Biopsy tissue samples from 109 patients with primary breast cancer were tested for estrogen receptor expression by immunohistochemistry. **Results** Dramatically down-regulated expression of estrogen receptor occurred in 13 cases, and up-regulated expression took place in 16 patients. The chemical-induced alteration of estrogen expression in breast cancer was not associated with the response of neo-adjuvant treatment. **Conclusion** The chemical-induced expression of estrogen could not be taken as a guideline for choice of adjuvant or hormone therapy in breast cancer patients.

Key words: breast neoplasms; receptor; estrogen; neo-adjuvant therapy

目前新辅助化疗已成为可手术的局部晚期乳腺癌的常规治疗手段之一^[1]。新辅助化疗具有降低肿瘤分期、提高可手术率及保乳手术率、提供理想体内药物模型等优点,但是新辅助化疗对乳腺癌雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(PR)的表达有无影响仍有争议^[1-2]。由于 ER、PR 表达对判断乳腺癌患者的预后,选择化疗及化疗方案、内分泌治疗和预测疗效等方面都有重要意义^[2-4]。为此,本文对新辅助化疗前、后乳腺癌组织的 ER 表达情况进行了分析研究,以探讨新辅助化疗对同一乳腺癌患者 ER 表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 10 月至 2009 年 12 月本院乳腺中心行新辅助化疗资料完整的原发性乳腺癌患者 109 例,均为初治女性,年龄 28~65 岁,中位 46.5 岁,按 AJCC2002 年第 6 版临床分期:II A 期 22 例,II B 期 38 例,III A 期 30 例,III B 期 19 例;病理类型:浸润性导管癌 90 例,导管内癌 8 例,浸润性小叶癌 7 例,大汗腺癌 2 例,黏液性腺癌及腺样囊腺癌各 1 例;所有患者新辅助化疗前均行弹射式空芯针穿刺获取组织病理学诊断及行 ER 免疫组化检查,新辅助化疗 2~4 周期后行手术治疗,术后常规病理诊断及行 ER 免疫组化检查。

1.2 弹射式空芯针活检 患者取仰卧位,根据病变部位选取穿刺点,常规消毒,用 2%普鲁卡因局部浸润麻醉,选择规格 14 G 空芯针,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,启动弹射装置,瞬间完成组织切割,获取长条形标本 3~5 条。

1.3 ER 检测方法及结果判定 109 例患者新辅助化疗前空芯针取出的标本和术后标本均行 ER 检测;其免疫组化采用 Envision 法,Envision 试剂盒购自北京中杉生物有限公司。结果判定:ER 以核内出现棕黄色颗粒为阳性标记。根据染色细胞数及染色强度将 ER 表达分为 4 级,阳性细胞小于等于 10% 为(-);阳性细胞大于 10%,染色信号弱为(+),染色信号中等为(++),染色信号强为(+++)。ER 状态分为阴性和阳性,如果表达为(-)则定义为阴性,若表达为(+)(++)(+++)则定义为阳性。

1.4 新辅助化疗疗效判断 根据国际抗癌联盟(UICC)实体瘤疗效评定标准进行评估。乳腺癌原发灶临床疗效分为:完全缓解(complete response, CR),指临床检查未发现肿瘤;部分缓解(partial response, PR),为乳腺肿块缩小大于 50%;稳定(stable disease, SD),为乳腺肿块缩小小于 50%或增大小于 25%;进展(progressive disease, PD),为乳腺肿块体积增大大于 25%。CR+PR 为总有效率。以腋淋巴结消失、乳房肿块术后病检为坏死组织、钙化、纤维化者为病理完全缓解(complete pathologic response, pCR)。

1.5 统计学处理 统计分析中,将轻度或轻-中度者均界定为轻度治疗反应;而中度或中-重度以及重度者则界定为重度治

疗反应。采用 Excel 软件进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 新辅助化疗前、后 ER 表达变化 109 例中 3 例患者发生肿瘤重度化疗反应致病理医生判断 ER 表达困难; 3 例患者新辅助化疗后达到病理完全缓解,免疫组化无法测定 ER,该 6 例不参与评价。新辅助化疗前、后 ER 表达的阳性率分别为 48.5%(50/103)和 51.5%(53/103)。化疗前 50 例阳性患者中,13 例化疗后转为阴性;相反,53 例化疗前阴性患者中,16 例转为阳性,化疗前、后 ER 表达的构成比发生了明显变化($P = 0.000 1$),见表 1。

表 1 新辅助化疗对乳腺癌细胞雌激素受体表达的影响

治疗后	治疗前		P
	+	-	
+	37	16	0.000 1
-	13	37	

2.2 ER 表达与治疗反应的相关分析 50 例化疗前 ER 表达阳性患者中,轻-中度治疗反应占 80.0%(40/50),中-重度治疗反应占 20.0%(10/50);53 例表达阴性患者中,轻-中度治疗反应占 58.5%(31/53),中-重度治疗反应占 41.5%(22/53),二者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。13 例 ER 阳性化疗后转为阴性患者中,轻-中度治疗反应占 53.8%(7/13),中-重度治疗反应占 46.2%(6/13);16 例 ER 阴性化疗后转为阳性患者中,轻-中度治疗反应占 62.5%(10/16),中-重度治疗反应占 37.5%(6/16),二者比较,差异无统计学意义($P = 0.637$),见表 3。

表 2 新辅助化疗、后 ER 表达变化(n)

治疗反应	ER 表达		P
	+	-	
轻	40	31	0.018
重	10	22	

表 3 化疗后 ER 表达与治疗反应的相关性(n)

治疗反应	ER 表达		P
	阳转阴	阴转阳	
轻	7	10	0.637
重	6	6	

3 讨 论

乳腺癌是激素依赖性肿瘤,乳腺癌的生长依赖雌激素和(或)孕激素,并受其调控^[5-6]。雌激素和孕激素的表达对判断乳腺癌患者的预后,选择化疗及化疗方案、内分泌治疗和预测疗效等方面都有重要意义。新辅助化疗对 ER、PR 的表达有无影响一直存在争议^[7-8]。Schneider 等^[9]认为新辅助化疗对 ER、PR 表达无影响;包刚等^[10]则认为新辅助化疗能使部分乳腺癌组织中的 ER 表达发生改变($P < 0.05$),但对 PR 的表达无影响($P > 0.05$);杨昆宪等^[11]发现新辅助化疗影响部分 ER、PR 的表达;王坤等^[12]认为新辅助化疗前、后 ER、PR 表达的差异是因标本不同所致。也有学者认为,由于新辅助化疗改变部

分患者 ER、PR 表达状态,肿瘤完全缓解造成 ER、PR 无法测定及肿瘤重度化疗反应致病理医师判断 ER、PR 表达困难等,建议新辅助化疗前、后任何一次检测结果证实 ER、PR 阳性均给予患者内分泌治疗^[13]。

本研究结果显示,新辅助化疗前、后 ER 表达的阳性率分别为 48.5%(50/103)和 51.5%(53/103),虽然二者比较无显著差异,但是治疗前、后 ER 表达的构成比发生了显著变化,提示新辅助化疗对于 ER 的表达丰度或活性状态有明显的影响。化学药物如何影响 ER 表达,原因较为复杂。由于本研究仅仅在蛋白水平检测了 ER 表达丰度,因此尚不能排除化学药物对 ER DNA 结构、mRNA 转录、蛋白修饰以及构象等方面的影响,以及 ER 信号传导通路的干扰,这些改变是否影响乳腺癌患者的后继治疗尚有待进一步研究。

为了探索这种人为干预是否会导致治疗反应的相应改变,本研究首先分析了化疗前 ER 受体表达状况与化疗反应的关系。结果发现 ER 表达阴性患者对新辅助化疗的反应明显好于 ER 阳性病例,提示肿瘤细胞本身的 ER 表达状况受肿瘤细胞内在机制的调控,具有一定的规律性。那么,当这种规律一旦被人为的干预扰乱后,肿瘤细胞是否仍然在化疗反应也表现出相应的改变。通过对 13 例 ER 阳性化疗后转为阴性患者和 16 例 ER 阴性化疗后转为阳性患者的比较发现,ER 表达改变并不影响肿瘤的治疗反应程度。化疗后转为阳性的病例其治疗敏感性并没有明显的提高,相反,化疗后转为阴性的病例其对化疗的敏感度也没有显著的下降。化学药物似乎干扰了肿瘤细胞 ER 的表达,但是从治疗反应角度观察,这种人为的干扰并没有完全扰乱肿瘤细胞对药物的敏感性。因此,对于临床病例在化疗后出现的 ER 表达改变,不能作为后继内分泌治疗或化疗的惟一选择依据,而应该重视新辅助化疗前,肿瘤细胞本身固有的 ER 表达规律。

参考文献:

- [1] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2005, 97(3):188-194.
- [2] Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98 [J]. Journal of Clinical Oncology, 2007, 25(5):486-492.
- [3] Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination(ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial[J]. Lancet Oncology, 2008, 9(1):45-53.
- [4] Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (intergroup exemestane study): A randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 369(4):559-570.
- [5] Lonning PE. Breast cancer prognostication and prediction: Are we making progress? [J]. Annals of Oncology, 2007, 18(1):3-7.

- [J]. *Am J Transplant*, 2005, 21(5): 2393-2402.
- [2] Daly AK, Day CP, Donaldson PT. Polymorphisms immunoregulatory genes; towards individualized immunosuppressive therapy? [J]. *Am Pharmacogenomics*, 2002; 2(1): 1-3.
- [3] Pitti RM, Marsters SA, Lawrence DA, et al. Genomic amplification of a decoy receptor for fas ligand in lung and colon cancer[J]. *Nature*, 1998, 396(6): 699-703.
- [4] Arnold B. Levels of peripheral tcell tolerance[J]. *Transpl Immunol*, 2002, 10(2): 109-114.
- [5] Goddard S, Adams DH. New approaches to immunosuppression in liver transplantation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(2): 116-126.
- [6] Kamada N, Calne RY. A surgical experience with five hundred thirty liver transplantation in the rat[J]. *Surgery*, 1983, 93(1): 64-69.
- [7] Sayegh MH, Fine NA, Smith JL, et al. Immunologic tolerance to renal allografts after bone marrow transplants from the same donors[J]. *Ann Intern Med*, 1991, 114(8): 954-955.
- [8] Helg C, Chapuis B, Bolle JF, et al. Renal transplantation without immunosuppression in a host with tolerance induced by allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Transplantation*, 1994, 58(11): 1420-1422.
- [9] Delriviere L, Gibbs P, Kobayashi E, et al. Detailed modified technique for safer harvesting and preparation of liver graft in the rat[J]. *Microsurgery*, 1996, 17(6): 690-699.
- [10] Metzler B, Gfeller P, Bigand M, et al. Combinations of anti-LFA-1, everolimus, anti-CD40 ligand, and allogeneic bone marrow induce central transplantation tolerance through hemopoietic chimerism, including protection from Chronic heart allograft rejection [J]. *J Immunol*, 2004, 173(10): 702-703.
- [11] 李坚, 王洪林. 肝癌肝移植术后肝癌复发的研究进展[J]. *中华外科杂志*, 2005, 43(11): 753-756.
- [12] Sutcliffe R, Maguire D, Murphy P, et al. Detection and clinical significance of bone marrow micrometastases in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. *Transplantation*, 2005, 80(1): 88-94.
- [13] Vivarelli M, Cucchetti A, Piscaglia F, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma; key role of immunosuppression[J]. *Liver Transpl*, 2005, 11(5): 497-503.
- [14] Guo CB, Li YC, Jin XY. Chemoprotection effect of retroviral vector encoding multidrug resistance 1 gene to allow intensified chemotherapy in vivo [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 12(1): 7-10.
- [15] Starzl TE. Chimerism and tolerance in transplantation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(12): 1460-1461.
- [16] Monaco AP. The beginning of clinical tolerance in solid organ allografts[J]. *Exp Clin Transplant*, 2004, 2(1): 153-161.
- [17] Laylor R, Dewchand H, Simpson E, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells requires both inhibition of host-versus-graft responses and space for homeostatic expansion[J]. *Transplantation*, 2005, 79(11): 1484-1491.
- [18] 王佚, 金先庆, 王莽, 等. mdt-1 基因转染骨髓造血细胞移植联合超剂量化疗治疗兔 VX2 肝癌的实验研究[J]. *中华小儿外科杂志*, 2004, 25(3): 274-278.

(收稿日期: 2010-12-06 修回日期: 2011-01-10)

(上接第 1045 页)

- [6] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights; International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005[J]. *Annals of Oncology*, 2005, 16(10): 1569-1583.
- [7] Lee SH, Chung MA, Quddus MR. The effect of neoadjuvant chemotherapy on estrogen and progesterone receptor expression and hormonal receptor status in breast cancer [J]. *Am J Surg*, 2003, 186(3): 348-350.
- [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(13): 1687-1717.
- [9] Schneider J, Lucas R, Sanchez J, et al. Modulation of molecular marker expression by induction chemotherapy in locally advanced breast cancer: correlation with the response to therapy and the expression of MDR1 and LRP [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(1): 73-77.
- [10] 包刚, 杨德启, 周波, 等. 新辅助化疗对乳腺癌组织中雌激素、孕激素及 P53 和 CerB-2 表达的影响[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(40): 2843-2845.
- [11] 杨昆宪, 唐晓丹, 迟昆萍. 同一乳腺癌患者新辅助化疗前后 ER/PR、MVD、Neu、DCNA 及 MDR 表达及其相关性研究[J]. *中国医学创新*, 2009, 6(1): 7-9.
- [12] 王坤, 廖宁, 郑登云, 等. 乳腺癌新辅助化疗对激素受体影响的实验研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(14): 1104-1105.
- [13] 张柏林, 徐晓洲, 张保宁, 等. 核心针活检在乳腺病变诊断和乳腺癌新辅助化疗中的应用价值[J]. *中华普通外科杂志*, 2009, 24(5): 631-633.

(收稿日期: 2010-11-09 修回日期: 2011-01-22)