文章编号:1000-5404(2007)10-0973-03

论著

不同方案新辅助化疗对乳腺癌激素受体表达的影响

程 鸿,姜 军,杨新华,范林军,张 毅,张 帆 (第三军医大学西南医院乳腺疾病中心,重庆 400038)

提 要:目的 探讨不同方案新辅助化疗对乳腺癌激素受体表达的影响。**方法** 免疫组化检测不同方案新辅助化疗组的乳腺癌患者化疗前后肿瘤组织雌激素受体(estrogen receptor,ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)的表达情况,并比较两组化疗前后ER和PR表达水平的差异。**结果** TE方案新辅助化疗组60例,ER表达水平增强15例(25.0%),减弱8例(13.3%),PR表达水平增强12例(20.0%),减弱6例(10.0%);CEF方案新辅助化疗组57例,ER表达水平增强8例(14.0%),减弱4例(7.0%),PR表达水平增强6例(10.5%),减弱3例(5.3%)。TE方案新辅助化疗前后ER、PR表达水平改变显著($P<0.05$),而CEF方案新辅助化疗前后改变不显著($P>0.05$),不同疗效病例组之间ER、PR的表达水平改变差异显著($P<0.05$)。**结论** TE方案新辅助化疗对乳腺癌患者的ER、PR表达水平的改变影响显著,而CEF方案新辅助化疗对乳腺癌患者ER、PR表达水平的改变无明显影响,化疗后ER、PR表达水平的改变与疗效有关。

关键词: 乳腺肿瘤;新辅助化疗;激素受体

中图法分类号: R730.23; R730.53; R737.9 **文献标识码:** A

Influence of neoadjuvant chemotherapy of different regimen on expression of hormonal receptors in breast cancer

CHENG Hong, JIANG Jun, YANG Xin-hua, FAN Lin-jun, ZHANG Yi, ZHANG Fan (Breast Disease Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the expression changes of hormonal receptors in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy of different regimen. **Methods** The expressions of estrogen receptor (ER) and progestrone receptor (PR) were examined by immunohistochemical assay in tissue samples of breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy of two different regimens [CTX + EPI + 5-Fu (CEF) *vs* TAX + EPI (TE)]. The difference between the two regimens was compared. **Results** After neoadjuvant chemotherapy, in 60 cases of TE regimen, the ER expression increased in 15 cases (25.0%) and decreased in 8 cases (13.3%), the PR expression increased in 12 cases (20.0%) and decreased in 6 cases (10.0%); in 57 cases of CEF regimen, the ER expression increased in 8 cases (14.0%) and decreased in 4 cases (7.0%), the PR expression of increased in 6 cases (10.5%) and decreased in 3 cases (5.3%). The ER and PR expressions in TE regimen increased significantly after neoadjuvant chemotherapy ($P<0.05$), but they were of no significant changes in CEF regimen ($P>0.05$). The expression changes of ER and PR were of significant difference between TE regimen and CEF regimen ($P<0.05$). **Conclusion** The expressions of ER and PR were influenced by neoadjuvant chemotherapy of TE regimen significantly, but insignificantly by that of CEF regimen. The expression changes of hormonal receptor are related to the effect of neoadjuvant chemotherapy.

Key words: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; hormonal receptor

新辅助化疗作为局部晚期乳癌患者重要的综合治疗方法之一已被广泛接受[1],不仅可通过新辅助化疗缩小肿瘤体积来实行保乳手术,且能提供一种评价化疗方案有效性的方法,但新辅助化疗后乳腺癌的预后指标的改变仍存在争论,尤其对雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达的影响目前尚无定论。目前所有研究中,化疗方案不同可能是结果不一致的原因之一。本研究就

作者简介:程 鸿(1973-),男,江西省景德镇市人,硕士研究生,主治医师,主要从事乳腺疾病临床诊治方面的研究。电话:(023)68773075

通讯作者:姜 军,电话:(023)68754160

收稿日期:2007-03-13;修回日期:2007-03-23

乳腺癌患者不同化疗方案新辅助化疗对激素受体表达的影响作一探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本院乳腺外科自2005年5月至2006年11月共开展乳腺癌手术489例，术前完成空芯针穿刺病理明确诊断的有406例，其中有187例患者作新辅助化疗，除去化疗前因组织太少或术后病理完全缓解无法完成激素受体检测和不满3个周期化疗的病例，共有117例患者入组，均为女性，年龄26～70岁，中位年龄47岁，其中T_1 14例，T_2 58例，T_3 35例，T_4 10例。

1.2 方法

化疗方案分别为CEF(CTX 500 mg/m^2，EPI 60 mg/m^2，5-Fu 500 mg/m^2，第1天，1次/3周)，TE(TAX 175 mg/m^2，EPI 60 mg/m^2，第1天，1次/3周)。117例新辅助化疗患者中，CFF方案57例，TE方案60例。

所有化疗前空芯针活检标本及化疗后手术切除标本经10%甲醛固定，石蜡包埋，4 μm厚切片，按常规免疫组化S-P法作ER和PR检测：经二甲苯脱蜡，梯度乙醇水化，以pH 6.0柠檬酸缓冲液进行高温高压抗原修复，滴加相应一抗4 ℃过夜，然后加二抗，DAB液显色。鼠抗人ER单抗和鼠抗人PR单抗及S-P免疫组化试剂盒购于福州迈新试剂公司。

1.3 免疫组化结果判定

ER和PR表达强度评估采用Allred score方法[2]进行，根据免疫组化染色阳性细胞的比例和染色强度分别记分PS(proportion score)和IS(intensity score)，然后二者相加计算总分。PS评分：无阳性细胞为0分，<1%为1分，1%～1/10为2分，1/10～1/3为3分，1/3～2/3为4分，>2/3为5分；IS评分：无着色为0分，轻度着色(浅黄色)为1分，中度着色(棕黄色)为2分，重度着色(棕褐色)为3分。AS = PS + IS，范围为0～8分。最终根据AS分为4级：0～2分为阴性(－)，3～4分为弱阳性(＋)，5～6分为中等阳性(＋＋)，7～8分为强阳性(＋＋＋)。

1.4 疗效及评价方法

乳腺癌原发病灶的临床缓解按国际抗癌联盟(UICC)实体瘤疗效评定标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、进展(PD)。总有效率(RR) = 完全缓解 + 部分缓解。评价方法：化疗前、后分别行乳腺B超测肿瘤最大径及垂直径，评价临床疗效。

1.5 统计学方法

采用SPSS 12.0统计软件对数据资料进行统计分析，各组化疗前后ER、PR表达水平的变化采用Wilcoxon符号秩和检验，组间比较采用χ^2检验。

2 结果

2.1 各化疗方案新辅助化疗效果

TE方案新辅助化疗组临床完全缓解5例(8.3%)，部分缓解44例(73.3%)，疾病稳定11例(18.3%)，无进展病例，有效率82.7%；CEF方案新辅助化疗组临床完全缓解2例(3.5%)，部分缓解32例(56.1%)，疾病稳定23例(40.4%)，无进展病例，有效率59.6%。

2.2 不同方案新辅助化疗前后ER、PR的表达及其改变

ER、PR免疫组化染色以乳腺癌细胞细胞核染色为阳性细胞，AS评分大于2分的为阳性病例，117例患者化疗前ER、PR阳性分别为55例(47.0%)和48例(41.0%)，化疗后ER、PR阳性分别为60例(51.3%)和51例(43.6%)。

TE方案新辅助化疗组化疗前ER、PR表达阳性的分别为28例(46.7%)和24例(40%)，化疗后ER、PR表达阳性的分别为32例(53.3%)和26例(43.3%)。CEF方案新辅助化疗前ER、PR表达阳性的分别为27例(47.3%)和24例(42.1%)，化疗后ER、PR表达阳性的分别为28例(49.1%)和25例(43.9%)。

两组ER、PR表达水平均有改变，但TE方案新辅助化疗前后改变差异显著($P<0.05$)，而CEF方案新辅助化疗前后改变差异无显著性($P>0.05$)，两组合并后不分方案新辅助化疗前后ER、PR表达水平改变差异不显著($P>0.05$)，见表1。

表1 不同方案新辅助化疗前后ER、PR表达水平变化情况

组别	n	ER				PR			
		增强	减弱	Z	P	增强	减弱	Z	P
TE方案组	60	15	8	−2.345	0.019	12	6	−2.100	0.036
CEF方案组	57	8	4	−1.565	0.118	6	3	−1.310	0.190
合计	117	23	12	−1.859	0.063	18	9	−1.859	0.083

2.3 新辅助化疗前后不同化疗效果病例ER、PR的表达改变

TE方案化疗有效组患者49例，化疗后ER表达水平增强明显，该组化疗后PR表达水平及其它各组化疗后ER、PR表达水平均无明显变化。如不考虑化疗方案，两组新辅助化疗合计有效病例83例，化疗有效组ER、PR表达水平显著增强($P<0.05$)，而化疗无效组ER、PR表达水平改变不明显($P>0.05$)，不同疗效病例组之间ER、PR的表达水平改变差异显著($P<0.05$)，见表2。

表2 不同化疗效果与ER、PR表达水平变化的关系

	n	ER					PR				
		增强	减弱	未变化	Z	P	增强	减弱	未变化	Z	P
有效组											
TE方案	49	15	6	28	−2.041	0.041	11	5	33	−1.606	0.108
CEF方案	34	7	2	25	−1.732	0.083	6	2	26	−1.508	0.132
合计	83	22	8	53	−2.556	0.011	17	7	59	−2.117	0.034
无效组											
TE方案	11	0	2	9	−1.414	0.157	1	1	9	−0.447	0.655
CEF方案	23	1	2	20	−0.577	0.564	0	1	22	−1.000	0.317
合计	34	1	4	29	−0.333	0.739	1	2	31	−0.378	0.705
χ^2/P		5.288/0.021					5.485/0.019				

3　讨论

激素受体是乳腺癌重要的预后指标,它对指导乳腺癌的辅助内分泌治疗起关键作用。新辅助化疗已成为局部晚期乳癌患者重要的综合治疗方法之一,随着新辅助化疗的广泛开展,它对激素受体的影响越来越受到重视,化疗所导致激素受体表达水平的改变可能会影响乳腺癌辅助内分泌治疗的实施和患者的预后。

目前关于新辅助化疗对激素受体表达的影响报道不一。Lee 等[3] 和 Piper 等[4] 研究认为:新辅助化疗前后 ER 和或 PR 表达未发生明显改变。Taucher 等[5] 研究发现化疗后 ER、PR 表达下降。Makris 等[6] 研究发现:新辅助化疗后 ER 表达降低而有效组 PR 表达升高。我们发现,所有研究中所使用的化疗方案存在较大差异,并且部分研究中化疗同时使用了内分泌治疗[5,6],这种差异可能是结果不一致的原因之一。我们就乳腺癌患者不同化疗方案新辅助化疗对激素受体表达的影响作了进一步的研究。

本研究显示,TE 方案新辅助化疗前后 ER、PR 表达水平明显升高($P<0.05$),CEF 方案新辅助化疗前后改变不明显($P>0.05$),如果不分化疗方案,新辅助化疗后 ER、PR 表达水平改变不显著($P>0.05$)。说明不同化疗方案对乳腺癌激素受体表达影响不一样,以前的研究结果不同可能与化疗方案有关。TE 方案化疗增强 ER、PR 表达可能的原因有:①药物影响激素受体表达:Martin 等[7] 发现,紫杉类药物可以在转录水平上调 ER mRNA 的表达,所以含有紫杉醇的 TE 方案化疗有可能在一定程度上逆转乳腺癌细胞 ER 的表达,提高 ER 阳性细胞的比例,从而增强 ER 表达水平。②肿瘤内部组织存在异质性:不同克隆乳腺癌细胞激素受体状态可能不一样,NSABP B-27[8] 等研究证实 ER/PR 阴性乳腺癌在新辅助化疗后比 ER/PR 阳性乳腺癌能够获得更高的 pCR,提示 ER/PR 阴性乳腺癌细胞可能对化疗更敏感,化疗后激素受体阴性克隆变性坏死相对明显,肿瘤组织中残留激素受体阳性细胞比例升高,导致肿瘤 ER、PR 总体表达水平升高。本研究显示化疗有效组与化疗无效组相比 ER、PR 表达明显增强($P<0.05$),可能与此因素有关。本研究中 TE 方案新辅助化疗比 CEF 方案具有较高的有效率,也可能是 TE 方案能够提高激素受体表达水平的原因之一。③肿瘤样本差异:许多研究证明,术前穿刺活检标本做免疫组化查 ER/PR 与术后肿瘤标本有较高的符合率[9],但术前的穿刺活检标本和术后用于检测 PR 和 ER 的标本只能是整个肿瘤组织的一部分,整个肿瘤组织内部存在生物学差异,仍会有部分病例手术前后样本检查结果不一致。

本研究表明,TE 方案新辅助化疗后乳腺癌患者的 ER、PR 表达水平明显增强,CEF 方案新辅助化疗对乳腺癌患者 ER、PR 表达水平的改变无明显影响,化疗有效的患者 ER、PR 表达亦增强。这些新辅助化疗后 ER、PR 表达增强的患者也许能获得更多的内分泌治疗的机会。

参考文献:

[1] 张　斌. 乳腺癌外科治疗和新辅助化疗进展[J]. 中国肿瘤, 2002, 11(10): 589-590.

[2] Harvey J M, Clark G M, Osborne C K, *et al*. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(5): 1474-1481.

[3] Lee S H, Chung M A, Quddus M R, *et al*. The effect of neoadjuvant chemotherapy on estrogen and progesterone receptor expression and hormone receptor status in breast cancer[J]. Am J Surg, 2003, 186(4): 348-350.

[4] Piper G L, Patei N A, Patei J A, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer results in alterations in preoperative tumor marker status[J]. Am Surg, 2004, 70(12): 1103-1106.

[5] Taucher S, Rudas M, Gnant M, *et al*. Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy[J]. Endocr Relat Cancer, 2003, 10(1): 91-98.

[6] Makris A, Powles T J, Allred D C, *et al*. Quantitative changes in cytological molecular markers during primary medical treatment of breast cancer: a pilot study[J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 53(1): 51-59.

[7] Martin M B, Angeloni S V, Garcia-Morales P, *et al*. Regulation of estrogen receptor-alpha expression in MCF-7 cells by taxol[J]. J Endocrinol, 2004, 180(3): 487-496.

[8] Bear H D, Anderson S, Smith R E, *et al*. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(13): 2019-2027.

[9] Al-Sarakbi W, Salhab M, Thomas V, *et al*. Is preoperative core biopsy accurate in determining the hormone receptor status in women with invasive breast cancer? [J]. Int Semin Surg Oncol, 2005, 2: 15.

(编辑　张大春)