论著

文章编号:1000-5404(2010)21-2336-04

# 乳腺癌新辅助化疗后残留灶分型与ER、PR、HER-2的关系

王姝姝,张 毅,齐晓伟,陈庆秋,姜 军 (400038 重庆,第三军医大学西南医院乳腺疾病中心)

【摘要】 目的 探讨新辅助化疗后乳腺癌残留灶分型与雌激素受体、孕激素受体及人表皮生长因子受体2的关系。方法 90例Ⅱ、Ⅲ期浸润性导管癌患者手术标本取半,制成全乳腺次连续大切片,显微镜下观察新辅助化疗后乳腺癌残留灶形态并分型;免疫组化检测乳腺癌化疗前后雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor, HER-2)状态,并分析残留灶不同分型与新辅助化疗前、新辅助化疗后ER、PR、HER-2的表达水平及其变化情况的相关性。结果 新辅助化疗后镜下残留灶可分为3型:Ⅰ型(向心性收缩的孤立性残留癌灶)、Ⅱ型(多灶性斑片状癌灶)、Ⅲ型(主残留病灶旁有卫星结节样残留),分别占61%(55/90)、33%(30/90)、6%(5/90)。残留灶不同分型与新辅助化疗前及新辅助化疗后ER、PR、HER-2表达水平无显著差异($P>0.05$);残留灶不同分型与新辅助化疗后ER、PR、HER-2表达水平的变化无显著差异($P>0.05$)。新辅助化疗后,ER、PR、HER-2表达水平降低,但无统计学差异($P>0.05$)。结论 ER、PR及HER-2不能评估新辅助化疗后乳腺癌残留灶形态类型,应该进一步结合MRI与全乳大切片进行研究,便于术前了解残留癌灶的基本形态。

【关键词】 乳腺癌;新辅助化疗;雌激素受体;孕激素受体;人表皮生长因子受体2
【中图法分类号】 R730.23;R730.53 【文献标志码】 A

# Correlation of types of residual tumor with expressions of ER, PR and HER-2 after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer

Wang Shushu, Zhang Yi, Qi Xiaowei, Chen Qingqiu, Jiang Jun (Breast Disease Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

【Abstract】 Objective To study the correlation between types of residual tumor and expressions of ER, PR and HER-2 after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Methods Samples were collected from 90 women with stages Ⅱ and Ⅲ invasive ductal carcinoma through mastectomy. The samples were cut into sub-serial section of total breast. The morphology of residual tumor was observed and typed under microscope after neoadjuvant chemotherapy. Expressions of ER, PR and HER-2 was detected by immunohistochemistry (IHC). Correlation between expression levels of ER, PR and HER-2 in different types of residual tumor was analyzed before and after neoadjuvant chemotherapy. Results The residual tumor was divided into type Ⅰ (solitary residual tumor), type Ⅱ (multifocal residual tumor) and type Ⅲ (main mass with smaller satellite nodules), accounting for 61% (55/90), 33% (30/90) and 6% (5/90), respectively. No significant difference was observed in expression levels of ER, PR, HER-2 before and after neoadjuvant chemotherapy ($P>0.05$). The expression levels of ER, PR and HER-2 were lower after neoadjuvant chemotherapy than before neoadjuvant chemotherapy. Conclusion ER, PR and HER-2 cannot be used to evaluate the types of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. MRI in combination with sub-serial section of total breast should be used to show the morphology of residual tumor before operation.

【Key words】 breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; estrogen receptor; progesterone receptor; human epidermal growth factor receptor

Corresponding author: Jiang Jun, E-mail: jcbd@medmail.com.cn

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)已普遍应用于可手术及不可手术乳腺癌的辅助治疗,可使需行全乳房切除术的原发肿瘤降期后行保留乳房手术,但是研究显示降期后保乳手术局部复发率较原发肿瘤符合保乳条件而采取保乳手术治疗的患者高[1],手术未完全切除残留灶是复发的主要因素。

【通信作者】 姜 军,E-mail:jcbd@medmail.com.cn

临床上常规采用术中冰冻组织切片病理学检查以保证阴性切缘，但是临床工作中我们发现，部分术中冰冻病理检查切缘阴性的患者，术后仍会出现局部复发，且复发部位常位于原手术切口周边，这种现象可能与残留灶分布形态有关。目前研究中将新辅助化疗后乳腺癌残留灶形态分为孤立性癌灶和多灶性斑片状癌灶2种类型，其中多灶性斑片状残留灶是乳腺癌保留乳房手术局部复发的原因之一，是否存在其他残留形态目前尚少见报道，新辅助化疗后肿瘤残留灶形态与激素状态、HER-2表达及分子分型是否相关尚不清楚。本研究对90例经新辅助化疗达到部分缓解的浸润性导管癌患者行乳腺癌改良根治术，将全乳腺切除标本制成全乳腺大切片进行显微镜下观察并对残留癌灶分型，初步探讨乳腺癌化疗后残留灶分型与雌激素受体(estrogen receptor，ER)、孕激素受体(progesterone receptor，PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor，HER-2)的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集西南医院乳腺中心2007年9月至2009年8月住院的Ⅱ、Ⅲ期乳腺癌患者90例，均为女性，年龄28～70岁，平均48.99岁。新辅助化疗前均经空心针穿刺活检确诊乳腺癌，穿刺标本及手术标本均进行ER、PR、HER-2检测(表1)。首次化疗前及术前均行彩色多普勒超声和乳腺X线钼靶检查评估肿瘤大小，TE方案新辅助化疗3～8个周期，每次化疗前均行血常规、肝肾功及心功能检查确保患者能够耐受化疗。所有纳入病例均经伦理委员会审查通过且签署知情同意书。

**表1 患者化疗前后ER、PR、HER-2检测结果[例(%)]**

| 患者 | ER | | PR | | HER-2 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | +～+++ | － | +～+++ | － | +++ | ++ | －～+ |
| 化疗前 | 60(66.7) | 30(33.3) | 67(74.4) | 23(25.6) | 8(8.9) | 22(24.4) | 60(66.7) |
| 化疗后 | 56(62.2) | 34(37.8) | 68(75.6) | 22(24.4) | 7(7.8) | 16(17.8) | 67(74.4) |

入选标准：①空心针穿刺确诊浸润性导管癌的Ⅱ、Ⅲ期患者。②彩超及钼靶检查示乳腺原发肿瘤为孤立性病灶。③RECIST疗效评价标准评估肿瘤化疗疗效，肿瘤达部分缓解(PR)。④既往未进行化疗、放疗、内分泌治疗及乳腺癌包块切除活检术。⑤不适合行保留乳房手术或患者要求行改良根治术。

排除标准：①新辅助化疗后肿瘤未达到部分缓解。②新辅助化疗后肿瘤达到临床完全缓解。③要求行保留乳房手术者。④肿瘤侵犯胸壁或皮肤。⑤Ⅰ、Ⅳ期乳腺癌患者。⑥曾行化疗、放疗、内分泌治疗及乳腺癌包块切除活检术。

### 1.2 化疗方案

90例患者采用TE方案化疗，具体剂量为紫杉醇(T)175 mg/m$^2$、盐酸表柔吡星(E)80 mg/m$^2$，静脉滴注，第1天给药，21 d为1个周期。化疗2个周期后于每次化疗前评价化疗疗效，肿瘤达部分缓解时停止化疗，其中80例化疗3～4个周期后达到部分缓解行乳腺癌改良根治术，10例化疗5～8个周期达到部分缓解后行乳腺癌改良根治术。

### 1.3 疗效及评价方法

乳腺癌原发病灶临床缓解按照RECIST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)、疾病进展(PD)。筛选出达到部分缓解的病例。

### 1.4 ER、PR、HER-2状态检测、结果判定及质量控制

留取术前空心针穿刺组织并且于术后肿瘤处进行局部取材，采用免疫组化S-P法分别检测化疗前后ER、PR和HER-2，ER和PR表达结果判定标准采用Allred Score方法[2]，根据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)，然后相加计算总分。PS：无阳性细胞为0分，阳性细胞比例<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：无着色为0分，轻度着色为1分，中度着色为2分，重度着色为3分。计算两者总分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(＋＋＋)。

HER-2结果判定采用Herceptin Test推荐标准[3]：完全没有着色或少于10%肿瘤细胞有细胞膜着色为(0)，大于10%的肿瘤细胞呈现微弱、不完整的细胞膜着色为(＋)；大于10%的肿瘤细胞呈现弱至中度完整的细胞膜着色为(＋＋)；大于10%的肿瘤细胞呈现强的完整的细胞膜着色为(＋＋＋)。

质量控制对照：ER、PR、HER-2每次免疫组化实验操作都设立阳性对照、阴性对照和自身对照。阳性对照是用已证实阳性标本与待测标本同样处理做免疫组化，结果应为阳性，证实染色技术可靠；阴性对照是用已证实阴性标本与待测标本同样处理做免疫组化，结果应为阴性，证实染色技术可靠；内对照是根据同一组织切片中有不同的细胞，其对抗体的反应不同，癌旁正常乳腺上皮细胞作为阳性内对照。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0软件统计分析，采用$\chi^2$检验及单向有序非参检验。

## 2 结果

### 2.1 肿瘤残留灶不同分型与新辅助化疗前ER、PR、HER-2表达水平的关系

镜下残留灶表现为3型：Ⅰ型(向心性收缩的孤立性残留癌灶)、Ⅱ型(多灶性斑片状癌灶)、Ⅲ型(主残留病灶旁有卫星结节样残留)，分别占61%(55/90)、33%(30/90)、6%(5/90)。新辅助化疗前，Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型患者的ER阳性率(＋～＋＋＋)分别为61.8%、76.7%和60.0%，各型ER阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)；Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型PR阳性率(＋～＋＋＋)分别为76.4%、70.0%和80.0%，各型PR阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)；Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型HER-2表达(－～＋)比率分别为58.2%、80.0%和80.0%，HER-2表达(＋＋)比率分别为32.7%、13.3%和0，HER-2表达(＋＋＋)比率分别为9.1%、6.7%和20.0%，各组HER-2表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

**表2 肿瘤残留灶分型与化疗前ER、PR、HER-2表达水平的关系[例(%)]**

| 参数 | 组别 | | | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ⅰ型 | Ⅱ型 | Ⅲ型 | | |
| ER | | | | 2.032 | 0.362[a] |
| − | 21(38.2) | 7(23.3) | 2(40.0) | | |
| + ~ +++ | 34(61.8) | 23(76.7) | 3(60.0) | | |
| PR | | | | 0.499 | 0.799[a] |
| − | 13(23.6) | 9(30.0) | 1(20.0) | | |
| + ~ +++ | 42(76.4) | 21(70.0) | 4(80.0) | | |
| HER-2 | | | | 0.743 | 0.154[b] |
| − ~ + | 32(58.2) | 24(80.0) | 4(80.0) | | |
| ++ | 18(32.7) | 4(13.3) | 0(0) | | |
| +++ | 5(9.1) | 2(6.7) | 1(20.0) | | |

a:$\chi^2$ 检验;b:Kruskal-Wallis 检验

### 2.2 肿瘤残留灶不同分型与新辅助化疗后ER、PR、HER-2表达水平的关系

新辅助化疗后,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型患者ER阳性率(+ ~ +++)分别为60.0%、66.7%和60.0%,各型ER阳性率差异无统计学意义($P>0.05$);Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型PR阳性率(+ ~ +++)分别为76.4%、73.3%和80.0%,各型PR阳性率差异无统计学意义($P>0.05$);Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型HER-2表达(− ~ +)比例分别为70.9%、80.0%和80.0%,HER-2表达(++)比例分别为18.2%、20.0%和0,HER-2表达(+++)比例分别为10.9%、0和20.0%,各组HER-2表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

**表3 肿瘤残留灶分型与化疗后ER、PR、HER-2表达水平的关系[例(%)]**

| 参数 | 组别 | | | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|---|
| | Ⅰ型 | Ⅱ型 | Ⅲ型 | | |
| ER | | | | 0.378 | 0.828[a] |
| − | 22(40.0) | 10(33.3) | 2(40.0) | | |
| + ~ +++ | 33(60.0) | 20(66.7) | 3(60.0) | | |
| PR | | | | 0.153 | 0.926[a] |
| − | 13(23.6) | 8(26.7) | 1(20.0) | | |
| + ~ +++ | 42(76.4) | 22(73.3) | 4(80.0) | | |
| HER-2 | | | | 1.142 | 0.565[b] |
| − ~ + | 39(70.9) | 24(80.0) | 4(80.0) | | |
| ++ | 10(18.2) | 6(20.0) | 0(0) | | |
| +++ | 6(10.9) | 0(0) | 1(20.0) | | |

a:卡方检验;b:Kruskal-Wallis 检验

### 2.3 肿瘤残留灶不同分型与新辅助化疗前后ER、PR、HER-2表达水平变化情况的关系

Ⅰ型组,ER表达增强2例,减弱12例;Ⅱ型组,ER表达增强0例,减弱1例;Ⅲ型组,ER表达增强2例,减弱8例;各组ER表达水平改变无显著差异($P>0.05$)。Ⅰ型组,PR表达增强6例,减弱13例;Ⅱ型组,PR表达增强3例,减弱7例;Ⅲ型组,PR表达增强0例,减弱1例;各组PR表达水平改变无显著差异($P>0.05$)。Ⅰ型组,HER-2表达增强6例,减弱13例;Ⅱ型组,HER-2表达增强2例,减弱6例;Ⅲ型组,HER-2表达增强1例,减弱0例;各组HER-2表达水平改变无显著差异($P>0.05$)。

### 2.4 TE新辅助化疗前后ER、PR、HER-2表达水平的变化

新辅助化疗后ER表达水平下降,但化疗前后表达水平无显著差异($P>0.05$);PR表达水平下降,但化疗前后表达水平无显著差异($P>0.05$);新辅助化疗后her-2表达水平下降,但化疗前后表达水平无显著差异($P>0.05$)(表4)。

**表4 新辅助化疗前后ER、PR、HER-2表达水平的变化(Kruskal Wallis 检验)**

| 参数 | 新辅助化疗前 | 新辅助化疗后 | $\chi^2$ | $P$ |
|---|---|---|---|---|
| ER | | | 2.838 | 0.417 |
| − | 30 | 34 | | |
| + | 15 | 19 | | |
| ++ | 26 | 26 | | |
| +++ | 19 | 11 | | |
| PR | | | 3.387 | 0.336 |
| − | 23 | 22 | | |
| + | 25 | 32 | | |
| ++ | 20 | 23 | | |
| +++ | 22 | 13 | | |
| HER-2 | | | 1.393 | 0.707 |
| − | 44 | 49 | | |
| + | 16 | 18 | | |
| ++ | 22 | 16 | | |
| +++ | 8 | 7 | | |

## 3 讨论

乳腺癌新辅助化疗可提高保乳手术率,保乳手术手术切缘的阴性与患者无局部复发及转移生存期密切相关。Chen等[4]对340例新辅助化疗后残留灶存在模式进行研究认为残留灶存在孤立性残留与多灶性残留。紫杉类药物通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,抑制细胞有丝分裂,对肿瘤细胞产生抑制及杀伤作用。NSABP-27试验和ECTO试验研究表明,蒽环类联合或序贯紫杉类药物可提高乳腺癌新辅助化疗疗效[5,6]。近来研究认为ER、HER-2状态与新辅助化疗疗效相关,ER阴性和/或PR阴性、her-2阴性病例,化疗疗效好[7,8]。我们前期研究中,90例浸润性导管癌经紫杉醇+表柔吡星联合化疗达到部分缓解后行乳腺癌改良根治术,采用全乳腺大切片技术进行显微镜下观察,发现乳腺癌新辅助化疗后残留癌灶的形态表现为Ⅰ型(孤立性癌灶)、Ⅱ型(多灶性斑片状癌灶)、Ⅲ型(含卫星灶的癌灶)3种,Ⅱ、Ⅲ型可能与乳腺癌保乳手术局部复发密切相关。

目前新辅助化疗对激素受体及HER-2表达的影响报道不一致,Kasami等[9]研究发现ER、PR状态改

变比率分别为6.8%和7.7%。Burcombe等[10]和Arens等[11]认为新辅助化疗前后ER、PR未发生明显改变,一些研究认为新辅助化疗可以杀灭ER、PR表达阴性的肿瘤细胞,从而使ER、PR表达阳性的细胞比率增高[12]。Taucher等[13,14]认为新辅助化疗后ER、PR表达下降,而对HER-2表达无影响。现在普遍认为各研究结果的异同可能与化疗方案、肿瘤内部组织的异质性及肿瘤样本差异等因素相关。本研究发现TE方案新辅助化疗后ER、PR、HER-2表达水平均下降,但与化疗前相比,无显著差异。ER、PR、HER-2化疗后表达水平下降是否由化疗引起,目前研究仍无定论。我们研究中所有肿瘤达到部分缓解,激素受体及HER-2表达下降甚至转阴可能提示化疗效果好。

本研究90例入组病例中,61%表现为Ⅰ型,33%表现为Ⅱ型,6%表现为Ⅲ型,表明新辅助化疗后Ⅰ型多见。Chen等[4]研究显示孤立性残留灶和斑片状残留灶分别占70%和30%,支持本研究结果。我们进一步从三方面对新辅助化疗后乳腺癌残留灶分型与ER、PR、HER-2的表达水平的关系进行了研究,Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型化疗前ER、PR阳性率分别为61.8%、76.7%、60.8%和76.4%、70.0%、80.0%;化疗后阳性率分别为60.0%、66.7%、60.0%和76.4%、73.3%、80.0%。化疗前后ER、PR表达水平3组间无统计学差异。Ⅰ型化疗后HER-2(-~+)比例增加,HER-2(++)比例增高,HER-2(+++)比例增高;Ⅱ型化疗后HER-2(-~+)比例不变,HER-2(++)比例增高,HER-2(+++)比例降低;Ⅲ型化疗后HER-2表达水平(-~+,++,+++)未发生变化,新辅助化疗前及化疗后HER-2表达水平3组间无统计学差异。Ⅰ型、Ⅱ型、Ⅲ型化疗后ER表达分别增强2例、2例、0例,表达减弱12例、8例、1例,各组ER表达水平的改变无显著差异;PR表达增强6例、3例、0例,减弱13例、7例、1例,各组PR表达水平改变无显著差异;HER-2表达增强6例、2例、1例,减弱13例、6例、0例,各组HER-2表达水平的改变无显著差异($P<0.05$);新辅助化疗后ER、PR、HER-2表达下降,与化疗前相比无统计学意义。

新辅助化疗后乳腺癌残留灶分型与保乳手术局部复发率密切相关,本研究选择经新辅助化疗后达到部分缓解的Ⅱ、Ⅲ期浸润性导管癌患者,采用同种化疗方案及手术方式治疗以除外由病理类型、治疗方法引起的误差。研究结果显示,新辅助化疗后ER、PR、HER-2表达水平均下降,但无统计学意义;残留灶分型与ER、PR、HER-2表达水平及表达水平改变无明显相关。由此,我们认为受体状态不能评估新辅助化疗后乳腺癌残留灶形态,下一步应结合全乳腺大切片和MRI检查进行研究以提高MRI评估残留灶形态的准确性,保证Ⅱ、Ⅲ型残留灶完整切除,降低术后局部复发率。

## 参考文献:

[1] Van-der-Hage J A, van-de-Velde C J, Julien J P, *et al*. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(22): 4224-4237.

[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] 《乳腺癌HER2检测指南》编写组. 乳腺癌HER2检测指南[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(10): 631-633.

[4] Chen A M, Meric-Bernstam F, Hunt K K, *et al*. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(12): 2303-2312.

[5] Bear H D, Anderson S, Brown A, *et al*. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(22): 4165-4174.

[6] Kaufmann M, Hortobagyi G N, Goldhirsch A, *et al*. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(12): 1940-1949.

[7] Hannemann J, Oosterkamp H M, Bosch C A, *et al*. Changes in gene expression associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3331-3342.

[8] Learn P A, Yeh I T, McNutt M, *et al*. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast carcinoma [J]. Cancer, 2005, 103(11): 2252-2260.

[9] Kasami M, Uematsu T, Honda M, *et al*. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy [J]. Breast, 2008, 17(5): 523-527.

[10] Burcombe R J, Makris A, Richman P I, *et al*. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer [J]. Br J Cancer, 2005, 92(1): 147-155.

[11] Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Virchows Arch, 2005, 446(5): 489-496.

[12] 程鸿, 姜军, 杨新华, 等. 不同方案新辅助化疗对乳腺癌激素受体表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(10): 973-975.

[13] 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.

[14] Taucher S, Rudas M, Mader R M, *et al*. Influence of neoadjuvant therapy with epirubicin and docetaxel on the expression of HER2/neu in patients with breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 82(3): 207-213.

(收稿:2010-08-20 修回:2010-09-07)
(编辑 王 红)