

• 临床研究 •

乳腺癌患者雌、孕激素受体的表达与新辅助化疗反应的相关性分析

朱宁生¹, 张 婧², 江歌丽¹, 刘晓渝¹

(1. 重庆市肿瘤研究所乳腺中心 400030; 2. 南方医科大学第二临床医学院, 广州 510631)

摘要:目的 乳腺癌患者雌、孕激素受体的表达与新辅助化疗反应的相关性。方法 用免疫组化的方法检测 109 例乳腺癌患者在接受新辅助化疗之前雌、孕激素受体的表达, 并在新辅助化疗结束后进行疗效的评价。结果 109 例患者中雌、孕激素受体均为阴性 56 例(阴性组), 受体单阳或双阳的 53 例(阳性组)。阴性组患者中 50 例治疗有效, 总有效率为 89.29%; 阳性组患者中 39 例治疗有效, 总有效率为 73.58%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。化疗后肿瘤的组织学改变, 阴性组也明显优于阳性组($P < 0.05$)。结论 雌、孕激素受体的表达可作为预测乳癌新辅助化疗疗效的指标。

关键词: 乳腺肿瘤; 受体, 雌激素; 孕激素受体; 新辅助化疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.21.020

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)21-2170-02

Correlative analysis of estrone receptor and progesterone receptor expressions with neo-adjuvant therapy in breast cancer

Zhu Ningsheng¹, Zhang Jing², Jiang Geli¹, Liu Xiaoyu¹

(1. Department of Breast Cancer Center, Chongqing Cancer Institute, Chongqing 400030, China; 2. Second School of Clinical, Medicine of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510632, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between estrone receptor, progesterone receptor expressions and neo-adjuvant chemotherapy. **Methods** immunohistochemistry was carried out to reveal the expressions of estrone receptor and progesterone receptor, and evaluated therapeutic efficacy after neo-adjuvant chemotherapy. **Results** Out of 109 patients, both negative expressions of receptor and progesterone receptor was presented in 56 patients(negative group), while positive expression of estrone receptor or progesterone receptor in 53 patients(positive group). The total effective rate was 89.29% in negative group and 73.58% in positive group. The total effective rate in negative group was higher than that in positive group($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of estrone receptor and progesterone receptor may be a potential predictive biomarker for neo-adjuvant therapy response.

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

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, 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效果, 还可以通过疗效的评价来测试肿瘤对化疗方案的敏感性, 为术后选择化疗方案提供依据; 有研究显示获得临床完全缓解(complete response, cCR)以及病理完全缓解(complete pathologic response, pCR)的患者无病生存率及总生存率明显提高^[1-2], 因而肿瘤对新辅助化疗的临床和病理反应对患者的预后可能有预测的价值; 如何找到预测新辅助化疗敏感的指标就成为临床关注的重点。本研究探讨乳腺癌组织中雌、孕激素的表达与新辅助化疗疗效的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1~12 月在重庆市肿瘤研究所乳腺科接受 TAC(环磷酰胺 500 mg/m² d₁, 表柔比星 80 mg/m² d₁, 紫杉醇 175 mg/m² 或多西他赛 75mg/m² d₂)方案新辅助化疗的 109 例乳腺癌患者, 均为初治女性; 年龄 28~65 岁, 平均 46.5 岁; 按美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC)来划分临床分期, 其中, II A 期 32 例, II B 期 38 例, III A 期 31 例, III B 期 8 例。

1.2 诊治方法 所有患者均在新辅助化疗前接受核心针(core needle biopsy, CNB)穿刺, 标本进行组织学检测, 病理证实为浸润性导管癌。109 例患者在新辅助化疗前采用临床触诊测量肿瘤大小, 进行乳腺彩超和钼靶的检查, 新辅助化疗 4 个周期结束时再次测量肿瘤的大小, 复查彩超及钼靶, 了解原发病灶及同侧淋巴结变化的情况, 之后行手术治疗, 术后标本常规病理学检查。化疗方案: 109 例患者均接受 TAC 方案治

疗, 21 d 为 1 个周期, 治疗 4 个周期。

1.2.2 检测方法

1.2.2.1 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, 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。标本进行组织学检测。

1.2.2.2 雌激素、孕激素受体检测 在新辅助化疗前所有患者的穿刺标本都通过免疫组化(IHC)的方法进行雌激素受体、孕激素受体检测。将乳腺癌石蜡包埋标本制成 4 μm 厚的切片, 二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水化, 蒸馏水冲洗; PBS 冲洗 3 次, 每次 3 min, 将切片组织周围擦干; 3% H₂O₂ 室温孵育 10~15 min, 消除内源性过氧化物酶, PBS 冲洗 3×3 min, 用 EDTA(pH 9.0)高温修复; PBS 冲洗 3×3 min, 将切片组织周围擦干; 将切片置于孵育盒中, 滴加一抗 50 μL, 室温孵育 3 h; PBS 冲洗 3×3 min, 将切片组织周围擦干; 将切片置于孵育盒中, 滴加二抗 50 μL, 37℃孵育 60 min; PBS 冲洗 3×3 min, 将切片组织周围擦干; DAB 显色; 蒸馏水冲洗, 复染, 脱水, 透明, 封片。所有的免疫组化染色切片均采用光学显微镜进行观察, 并有专业的病理医生读片。结果判定: 染色后阳性细胞比例大于 10% 定为阳性, 阳性细胞比例小于或等于 10% 定为阴性^[3]。

1.2.3 临床疗效评定标准 化疗疗效以原发灶的变化来衡量, 即双径测量法: 以肿瘤的最长径与最大垂直径的乘积代表肿瘤面积以评价肿瘤的大小。根据 WHO 实体瘤疗效评定标准进行评估^[4], 完全缓解(complete response, CR)指肿瘤完全

消失;部分缓解(partial response,PR)为乳腺肿瘤缩小面积大于或等于 50%;稳定(stable disease,SD)为肿瘤缩小面积小于 50%或肿瘤增大面积小于或等于 25%;进展(progressive disease,PD)为肿瘤增大面积大于 25%或出现新病灶。总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数。

1.2.4 组织学评价标准 根据 Miller-Payne 分级系统方法^[5],Ⅰ级浸润:肿瘤组织的数量无变化;Ⅱ级浸润:肿瘤组织数量减少比例小于 30%;Ⅲ级浸润:肿瘤组织数量减少比例为 30%~90%;Ⅳ级浸润:肿瘤组织数量减少比例大于 90%;Ⅴ级浸润:所有切片均无浸润性肿瘤组织残留,可以有残存的导管内癌成分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理,计量资料组间比较采用 *t* 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 雌激素、孕激素受体表达的分布 雌激素和孕激素均为阴性患者(阴性组)56 例,占 51.38%;雌激素、孕激素单一阳性或双阳性患者(简称阳性组)53 例,占 48.62%,其中雌激素阳性 22 例、孕激素阳性 9 例,双阳 22 例。

2.2 两组临床疗效评价结果 阴性组中 CR 7 例,PR 43 例,SD 6 例,PD 0 例,总有效率为 89.29%;阳性组中 CR 3 例,PR 36 例,SD 14 例,PD 0 例,总有效率为 73.58%。两组临床疗效比较,阴性组明显优于阳性组(*P*<0.05)。

2.3 两组患者组织学评价结果 两组患者组织学评价结果,见表 2。

表 2 两组患者组织学评价结果[n(%)]							
组别	<i>n</i>	Ⅰ~Ⅱ级浸润	Ⅲ级浸润	Ⅳ级浸润	Ⅴ级浸润	χ^2	<i>P</i>
阴性组	56	10(17.86)	28(50.00)	13(23.21)	5(8.93)	9.574	0.023
阳性组	53	22(41.51)	24(45.28)	5(9.43)	2(3.78)		

3 讨 论

新辅助化疗指对非转移性肿瘤,在局部治疗前进行的全身性的、系统性的细胞毒性药物治疗。新辅助化疗可降低肿瘤分期,提高可手术率、保乳手术率,消灭微转移灶及通过疗效的评价来测试肿瘤对化疗的敏感性^[6-7]。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,如何找到预测新辅助化疗效果的指标就成为临床关注的重点。

本研究显示,阴性组患者的临床疗效明显优于阳性组(*P*<0.05)。刘森等^[8]研究发现乳腺癌激素受体双阴的患者可能较受体单阳或双阳的患者对化疗的敏感性更高。化疗后肿瘤的组织学改变,阴性组明显优于阳性组(*P*<0.05),说明从肿瘤组织学的角度看,新辅助化疗对雌激素、孕激素受体双阴性患者的疗效较单阳或双阳患者更为显著。Colleoni 等^[9]研究发现用含紫杉类及蒽环类的新辅助化疗方案治疗 399 例雌激素、孕激素受体阴性的患者更易获得病理上的完全缓解;

Ogston 等^[3]研究认为雌激素受体阴性的患者对新辅助化疗有更好的病理反应。因此,乳腺肿瘤组织雌激素、孕激素受体表达可作为预测乳腺癌新辅助化疗疗效的指标,使化疗成为个体化治疗,患者从化疗中获益。

参考文献:

[1] Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(13): 2600-2608.

[2] Chollet P, Amat S, Cure H, et al. Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer[J]. Br J Cancer, 2002, 86(7): 1041-1046.

[3] Ogston KN, Miller ID, Schofield AC, et al. Can patients' likelihood of benefiting from primary chemotherapy for breast cancer be predicted before commencement of treatment[J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 86(1): 181-189.

[4] Miller AB, Hoogstraten B, Straquet M. Reporting results of Cancer treatment[J]. Cancer, 1981, 147(6): 207-214.

[5] Ogston KN, Miller I, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. Breast, 2003, 12(6): 320-327.

[6] Mamounas EP, Fisher B. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in patients with breast cancer[J]. Semin Oncol, 2001, 28(4): 389-399.

[7] Van der Hage JA, Van de Velde CJ, Julien JP, et al. Pre-operative 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.

[8] 刘森, 佟富中, 张嘉庆, 等. 乳腺癌激素受体的表达与新辅助化疗疗效的相关性[J]. 中国妇产科临床杂志, 2005, 6(4): 278-280.

[9] Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(19): 6622-6628.

[10] 周波, 谢菲, 杨德启. 乳腺癌分子亚型预测新辅助化疗疗效的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(4): 199-206.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-03-06)

(上接第 2169 页)

Cell Mol Life Sci, 2010, 67(22): 3823-3836.

[11] Resta TC, Broughton BR, Jernigan NL. Reactive Oxygen species and RhoA signaling in vascular smooth muscle: role in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 661(5): 355-373.

[12] Chung HH, Dai ZK, Wu BN, et al. The xanthine derivative KMUP-1 inhibits models of pulmonary artery hyper-

tension via increased NO and cGMP-dependent inhibition of RhoA/Rho kinase[J]. Br J Pharmacol, 2010, 160(4): 971-986.

[13] Ali OF, Growcott EJ, Butrous GS, et al. Pleiotropic effects of statins in distal human pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Respir Res, 2011, 12(1): 137.

(收稿日期:2012-01-12 修回日期:2012-04-23)