

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.010
文章编号: 1005-8982(2020)12-0057-05

综述

乳腺癌新辅助化疗对 ER、PR、Her-2 表达的影响

张唤雨¹, 张喜平²

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院
甲状腺乳腺外科, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要: 乳腺癌是目前女性恶性肿瘤中发病率最高的恶性肿瘤, 且发病率呈逐年递增趋势, 新辅助化疗具有降低乳腺癌患者术前临床分期, 缩小原发灶范围, 控制远端转移及体内药敏试验的作用, 同时为术后辅助治疗提供指导。乳腺癌同时也是一种激素依赖性恶性肿瘤, 临床上通常通过检测乳腺癌组织中的雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子受体-2(Her-2)来制订术前新辅助化疗的方案及术后是否需要内分泌或靶向治疗。由于术后的内分泌及靶向治疗主要取决于以上标志物的表达水平, 所以在新辅助化疗作用于残余癌组织中, 这些肿瘤标志物的表达是否一致还存在争议, 这些标志物表达的变化对于后续治疗方案的影响尚无定论。该文通过检索阅读相关文献, 总结归纳了乳腺癌新辅助化疗对 ER、PR 及 Her-2 表达的影响。

关键词: 乳腺肿瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 分子靶向治疗

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Effect of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer on the expression of ER, PR and Her-2

Huan-yu Zhang¹, Xi-ping Zhang²

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China; 2. Department of Thyroid and Breast Surgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

Abstract: Breast cancer is the most common malignant tumor in female malignant tumors, and the incidence rate is increasing year by year. For advanced breast cancer patients, neoadjuvant chemotherapy can reduce preoperative clinical stage, reduce the scope of primary tumor, control distal metastasis and in vivo. The role of drug susceptibility testing, while providing guidance for postoperative adjuvant therapy. Breast cancer is also a hormone-dependent malignant tumor. Clinically, it is commonly used to detect estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor-2 (Her-2) in breast cancer tissues. To determine the preoperative neoadjuvant chemotherapy regimen and whether endocrine or targeted therapy is needed after surgery. Since postoperative internal therapy and targeted therapy mainly depend on the expression status of the above markers, it is still controversial whether the expression of these tumor markers is consistent in neoadjuvant chemotherapy for residual cancer tissues. The impact of changes on subsequent treatment options remains conclusive. This article summarizes the effects of neoadjuvant chemotherapy on the expression of ER, PR and Her-2 in breast cancer by searching and reading related literature.

Keywords: breast neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; molecular targeted therapy

收稿日期: 2019-12-16

[通信作者] 张喜平, E-mail: 349639799@qq.com; Tel: 13240846002

据美国癌症协会统计,乳腺癌是当前女性发病率最高的恶性肿瘤,占女性全部恶性肿瘤的 30%^[1]。其中 80% 乳腺癌患者激素受体阳性表达,故乳腺癌是一种受激素水平影响很大的恶性肿瘤^[2]。雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 广泛存在于乳腺癌上皮细胞内,对乳腺细胞的增殖与分化起到重要的调节作用^[3]。激素受体阳性的乳腺癌患者,肿瘤组织相对分化程度高,恶性程度低,人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2) 作为乳腺癌预测预后的独立因素,Her-2 过表达的患者往往恶性程度高,预后不佳^[4]。而术后是否进行辅助内分泌治疗及靶向治疗主要取决于 ER、PR 及 Her-2 的表达水平^[5]。所以上述标志物在新辅助化疗前后表达水平是否一致,对后续治疗方案的选择具有深刻影响。本文通过查阅近年来相关文献,归纳总结了新辅助化疗前后 ER、PR 及 Her-2 表达水平的差异情况。

1 新辅助化疗在乳腺癌治疗中的应用

新辅助化疗又称术前化疗,即术前或局部晚期乳腺癌患者使用的化疗药物,已成熟应用于临床,在乳腺癌综合治疗中的作用愈发显著。新辅助化疗可缩小乳腺癌组织原发病灶范围,降低临床分期,为不能保乳患者提供保乳机会^[6]。除此之外,其最重要的目的是可在术前进行体内药敏试验,早期评估全身治疗的有效性,并对术后治疗具有指导意义^[7-8]。同时,不同分子亚型乳腺癌对新辅助化疗的疗效反应不同,ER 阳性患者很难在新辅助化疗中获得病理学完全缓解 (pathology complete relief, pCR)^[9-10]。而相比之下三阴性乳腺癌及 Her-2 阳性型患者则容易获得 pCR,但与 ER 阳性患者相比,无病生存期 (disease-free survival, DFS) 及总生存期 (overall survival, OS) 并无显著下降^[11]。

2 新辅助化疗前后 ER、PR 及 Her-2 表达的差异

目前新辅助化疗已被广泛应用于晚期乳腺癌的术前治疗。在临床工作中,术前 ER、PR 及 Her-2 的测定一般是通过核心穿刺联合免疫组织化学的方式,而术后则通过对手术后残余的乳腺癌组织活检的方式^[12]。通过长期临床观察及临床研究发现,新辅助化疗前后 ER、PR 及 Her-2 存在表达差异。

2.1 ER、PR 表达水平不一致性

ER 与 PR 是性激素受体,同属于甾体类激素受体,是乳腺癌内分泌治疗的基础,同时也是乳腺癌分子分型的重要标志物^[13]。ER、PR 的表达水平多用于预测乳腺癌患者的疗效,对评估预后起到很大作用^[14]。同时,ER 或 PR 阳性患者占有乳腺癌患者的 75%,故 ER、PR 表达水平在新辅助化疗前后是否具有一致性对乳腺癌治疗方式的选择具有重要影响^[15]。美国国家综合癌症网络 NCCN 指南^[16]认为,只要患者肿瘤细胞表达 ER/PR 阳性率 $\geq 1\%$,均建议接受内分泌治疗,且不论年龄、肿瘤大小及淋巴结状态或者是否接收过化疗,而 ER 预测内分泌治疗的作用已经得到广泛认同,ER 表达越高,内分泌治疗效果越好。PR 是 ER 重要的靶基因,同时也作为 ER 重要的下游效应因子,所以 PR 与 ER 的生物学效应是紧密相关的^[17]。ARPINO 等^[18]提出 PR 阴性 (<20%) 作为生长因子受体酪氨酸激酶活性增加的标志,是导致 ER 阳性乳腺癌患者对他莫昔芬治疗耐药的重要因素。ZHU 等^[19]研究发现,新辅助化疗前后 ER 或 PR 表达水平会出现不一致性,ER 表达水平在新辅助化疗后的不一致率为 3% ~ 17%,PR 表达水平在新辅助化疗后的不一致率为 6% ~ 52%,Her-2 表达水平在新辅助化疗后的不一致率为 8% ~ 30%。TAUCHER 等^[20]发现 ER 或 PR 阴性的乳腺癌患者在新辅助化疗后 ER、PR 表达水平皆上升,该研究发现新辅助化疗后 ER 表达水平降低,而 PR 表达上升则为新辅助化疗治疗有效的标志,并且新辅助化疗前 ER 阴性的患者对新辅助化疗更为敏感,并且 ER 及 PR 阴性可作为多西紫杉醇和蒽环类新辅助化疗的指标。通过这些实验研究发现,核心穿刺联合免疫组织化学检查新辅助化疗前 ER 和 PR 的表达水平可以预估其有效率及药物选择,对比新辅助化疗前后 ER 及 PR 的表达水平改变可以评估治疗效果,而与此同时,PR 较 ER 更容易在新辅助化疗后发生表达水平的改变,而这种升降改变更容易评价治疗是否有效。

2.2 新辅助化疗前后 ER、PR 表达差异时的治疗方式

内分泌治疗是乳腺癌规范诊疗的重要环节^[21]。而 ER、PR 的表达水平对是否进行内分泌治疗起到决定性作用,目前在新辅助化疗前 ER、PR 阳性而化疗后转为阴性的患者是否有必要进行辅助内分泌治疗尚存在争议。对于 ER、PR 阴性转为阳性的患者,NCCN

指南^[16]认为只要患者肿瘤细胞表达 ER/PR 阳性率 $\geq 1\%$, 均建议接受内分泌治疗。而对于 ER、PR 阳性转为阴性的患者, YUKA 等^[22]的临床试验表明, 无论术后癌组织免疫组织化学中 ER、PR 表达水平如何, 只要术前或新辅助化疗后核心穿刺活检联合免疫组织化学结果显示激素受体表达阳性, 则应用内分泌治疗, 接受内分泌治疗的患者较不接受内分泌治疗的患者具有更好的远期预后, 亦可表达为如果新辅助化疗前后激素受体发生状态转换, 则应用内分泌治疗具有积极意义。中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)^[23]建议, 只要出现激素受体阳性或 Her-2 过表达, 手术前后都可以使用辅助内分泌治疗或曲妥珠单抗靶向治疗。内分泌治疗需要长期维持, 其会从多个方面影响乳腺癌患者的生活质量, 例如长期服用内分泌药物会导致骨质疏松、提升子宫内膜癌发病概率等。

2.3 Her-2 表达的不一致性

Her-2 早在 20 世纪 80 年代就被确定是预测乳腺癌预后的评价因子^[24]。Her-2 的致癌性与基因扩增所导致的 mRNA 表达升高和与之对应的蛋白过度表达密切相关。目前临床用于检测 Her-2 的常规方法为免疫组织化学法, 此法是通过检测蛋白表达来测定 Her-2 的表达水平, 还有一种方法是荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization assay, FISH), 此法通过检测基因是否扩增来判定 Her-2 的表达水平^[25]。NCCN^[16]和中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)^[23]都明确指出, Her-2 阳性定义为标准免疫组织化学结果表达强阳性(+++)或者 FISH 提示基因状态扩增; 若免疫组织化学结果表达弱阳性(+)时认定 Her-2 为阴性; 若免疫组织化学结果表达阳性(++)时建议联合 FISH 确定 Her-2 的表达水平。根据 FREDERICK 等^[26]研究显示, IHC 和 FISH 的一致性为 96%~99%, 阳性一致率为 90%~99%, 阴性一致率为 95%~99%。免疫组织化学染色结果显示均匀、强烈的膜染色 $> 30\%$ 的侵袭性肿瘤细胞被认定为 Her-2 阳性^[27]。SLAMON 等^[28]研究表明 Her-2 阳性乳腺癌患者较 Her-2 阴性患者死亡率高、复发率高。同时其是临床上是否应用单克隆抗体曲妥珠单抗的标志物, 故而 Her-2 的表达水平对乳腺癌患者的治疗及预后有极其重要的作用^[29]。

对于新辅助化疗前后 Her-2 的表达水平, 在许多临床研究上仍存在争议。XU 等^[30]研究表明, 588 例乳腺癌新辅助化疗患者中有 489 例患者 Her-2 表达阴性,

99 例患者 Her-2 表达阳性, 经新辅助化疗后, 11 例患者的表达由阴性转为阳性, 33 例患者的表达由阳性转为阴性, 提示新辅助化疗后 Her-2 表达下降明显。PIPER 等^[31]研究发现, 接受新辅助化疗治疗的 55 例乳腺癌患者中, 9 例患者 Her-2 表达由阴性转为阳性, 3 例患者 Her-2 表达由阳性转为阴性, 结果提示新辅助化疗后 Her-2 表达上升。ZAHRAA 等^[32]总结文献发现, 新辅助化疗前后 Her-2 表达水平未见明显变化。

另外一些临床试验发现, 对于 Her-2 阳性乳腺癌患者在新辅助化疗中合用靶向药物可能导致 Her-2 表达下降。WESOLA 等^[33]研究表明, 25 例术前 FISH 确定基因扩增状态的乳腺癌患者经曲妥珠单抗联合紫杉醇、蒽环类新辅助化疗, 术后行免疫组织化学染色及 FISH 后发现 8 例患者 Her-2 表达转为阴性, 转化率为 32%。MCANENA 等^[34]试验发现, 122 例乳腺癌患者在采取曲妥珠单抗联合新辅助化疗治疗后, 经免疫组织化学法检测, 12% 患者 Her-2 表达水平降低。

国内对新辅助化疗前后 Her-2 表达水平同样进行了研究, 王光辉等^[35]研究表明, 进行新辅助化疗的 58 例患者中有 8 例患者手术前后的病理标本发生了 Her-2 表达改变, 变化率为 8.6%, 103 例未进行新辅助化疗的患者中有 23 例患者 Her-2 表达改变, 变化率为 22.3%, 两者比较有差异。王敬华等^[12]临床研究发现, 168 例进行新辅助化疗的乳腺癌患者 Her-2 表达由阳性转为阴性的发生率为 2.4%, 由阴性转为阳性的发生率为 0.6%。

2.4 新辅助化疗前后 ER、PR 及 Her-2 表达差异的原因

在临床工作中, 造成新辅助化疗前后生物因子表达不一致的原因很多, 一般认为是化疗药物直接或间接影响到乳腺癌组织生物学特性, 亦可能是因为实际工作中的误差所致, 同时也可能是如下的因素所造成的: ①乳腺肿瘤是一种成分混杂的异质性肿瘤; ②新辅助化疗引起一系列受体及生物学特性改变; ③新辅助化疗仅能够针对特定敏感肿瘤细胞; ④新辅助化疗前进行核心穿刺联合免疫组织化学法、手术后残余癌组织免疫组织化学法及相对应的标本处理过程中受体表达受到外界不定因素的影响; ⑤在实际临床工作中不同病理科医生之间的主观差异性判断所造成的影响。

3 结语

乳腺癌是一种高度异质性的恶性肿瘤, 因此相关的分子标志物种类繁多, 其中最重要也是最常见的是

ER、PR 及 Her-2, 其对乳腺癌分子分型的确定以及制订后续治疗方案起到重要作用。新辅助化疗作为中晚期乳腺癌承接手术的重要治疗手段, 同时也对手术方式及术后治疗产生重要影响。但在临床工作中发现患者存在新辅助化疗后 ER、PR 及 Her-2 表达状态的变化, 这种改变可以影响后续的治疗, 特别是术后内分泌治疗及曲妥珠单抗靶向治疗, 因此对新辅助化疗患者来说, 不论术前还是术后免疫组织化学法及 FISH 检测都是至关重要的。与此同时, 对乳腺癌患者制订精准化、个体化的治疗策略, 并根据疗效进行及时合理的调整, 可以使患者在治疗中最大化获益。

参 考 文 献:

- [1] TORRE L A, TRABERT B, DESANTIS C E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.
- [2] LIU Y, XU Z G, ZHANG Z Y, et al. Efficacy and safety of TE/TEC/intensive paclitaxel neoadjuvant chemotherapy for the treatment of breast cancer[J]. Oncology Letters, 2019, 17(1): 907-909.
- [3] CASWELL-JIN J L, MCNAMARA K, REITER J G, et al. Clonal replacement and heterogeneity in breast tumors treated with neoadjuvant HER2-targeted therapy[J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 657-659.
- [4] DEBIASI M, POLANCZYK C A, ZIEGELMANN P, et al. Efficacy of anti-HER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network meta-analysis[J]. Frontiers in Oncology, 2018, 8(3): 156-158.
- [5] XIE L M, LI X L, WANG Q C, et al. Effects of core needle biopsy and subsequent neoadjuvant chemotherapy on molecular alterations and outcome in breast cancer[J]. Oncotargets & Therapy, 2018, 11(6): 677-685.
- [6] CHEN Y, SHI X E, TIAN J H, et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable breast cancer: a meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97(20): 10634-10642.
- [7] BIDARD F C, MICHELIS S, RIETHDORF S, et al. Circulating tumor cells in breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2018, 110(6): 560-567.
- [8] CRISCITIELLO C, GOLSHAN M, BARRY W T, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: a meta-analysis[J]. European Journal of Cancer, 2018, 97(17): 1-6.
- [9] 王希梅, 肖春花. TILs 预测不同分子分型乳腺癌新辅助化疗疗效的研究进展 [J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(1): 91-93.
- [10] WALSH E M, SHALABY A, O'LOUGHLIN M, et al. Outcome for triple negative breast cancer in a retrospective cohort with an emphasis on response to platinum-based neoadjuvant therapy[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2019, 174(1): 1-13.
- [11] URRU S M, GALLUS S, BOSETTI C, et al. Clinical and pathological factors influencing survival in a large cohort of triple-negative breast cancer patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 56-60.
- [12] 王敬华, 郑美珠, 李永清. 乳腺癌免疫组织化学分子分型与新辅助化疗疗效相关性分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(10): 704-708.
- [13] 张立, 王涌, 郭宇. 内分泌治疗耐药的激素受体阳性晚期乳腺癌的治疗研究进展 [J]. 肿瘤, 2018, 38(1): 78-83.
- [14] 吕金燕, 王刚, 王若雨. E-cadherin 以及转录因子 ZEB1 在乳腺癌中的表达及与 ER、PR、HER-2 及 Ki-67 表达的相关性 [J]. 医学分子生物学杂志, 2019, 16(1): 52-56.
- [15] FLAUM L E, GRADISHAR W J. Advances in endocrine therapy for postmenopausal metastatic breast cancer[J]. Cancer Treat Res, 2018, 173(3): 141-154.
- [16] WILLIAM J G, BENJAMIN O A, RONALD B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2015, 13(4): 448-475.
- [17] ABRAHAM J, CALDERA H, COLEMAN R, et al. Endocrine therapy and related issues in hormone receptor-positive early breast cancer: a roundtable discussion by the Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG)[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(1): 1-7.
- [18] ARPINO G, WIECHMANN L, OSBORNE C K, et al. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance[J]. Endocr Rev, 2008, 29(2): 217-233.
- [19] ZHU X D, XUE J Q, GU X, et al. Neoadjuvant chemotherapy plays an adverse role in the prognosis of grade 2 breast cancer[J]. J Cancer, 2019, 10(23): 5661-5670.
- [20] TAUCHER S, RUDAS M, MADER R M, et al. Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma[J]. Cancer, 2003, 98(12): 2547-2553.
- [21] DAVARZANI N, HUTCHINS G G A, WEST N P, et al. Prognostic value of pathological lymph node status and primary tumour regression grading following neoadjuvant chemotherapy - results from the MRC OE02 oesophageal cancer trial[J]. Histopathology, 2018, 72(7): 1180-1188.
- [22] YUKA O, MICHIO Y, KIMIKO H, et al. The impact of age on the risk of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy in breast cancer patients with a >5 mm margin treated without boost irradiation[J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1): 121-128.
- [23] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2017 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2017(9): 20-84.
- [24] YAMASHIRO H, SAWAKI M, MASUDA N, et al. Survival outcomes of retreatment with trastuzumab and cytotoxic chemotherapy for HER2-Positive recurrent patients with breast cancer who had been treated with Neo/adjuvant trastuzumab plus multidrug chemotherapy: a Japanese multicenter observational study[J]. Breast Cancer (Auckl), 2018, 12(5): 1-7.

- [25] ABDELRAZEQ H. Current frontline endocrine treatment options for women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced-stage breast cancer[J]. *Current Rheumatology Reports*, 2018, 20(6): 35-38.
- [26] FREDERICK L, DAVID L, IRVIN D, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 7th. Berlin: Springer, 2010: 803-819.
- [27] VERMA S, O'SHAUGHNESSY J, BURRIS H A, et al. Health-related quality of Life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus letrozole: results from MONALEESA-2[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170(3): 535-545.
- [28] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2465-2472.
- [29] ULANER G A, LYASHCHENKO S K, RIEDL C, et al. First-in-Human human epidermal growth factor receptor 2-targeted imaging using Zr-89-pertuzumab PET/CT: dosimetry and clinical application in patients with breast cancer[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 900-906.
- [30] XU L, CHE X F, WU Y, et al. SIRT5 as a biomarker for response to anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(5): 2315-2323.
- [31] PIPER G L, PATEL N A, PATEL 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.
- [32] ZAHRAA A, GRACE C, MICHAEL G, et al. Metaplastic breast cancer has a poor response to neoadjuvant systemic therapy[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2019, 176(3): 503-505.
- [33] WESOLA M, JELEN M. A Comparison of IHC and FISH cytogenetic methods in the evaluation of Her2 status in breast cancer[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24(5): 899-903.
- [34] MCANENA P, LOWERY A, KERIN M J. Role of micro-RNAs in breast cancer surgery[J]. *British Journal of Surgery*, 2018, 105(2): E19-E30.
- [35] 王光辉, 唐亚楠, 陈楠, 等. 新辅助化疗对乳腺癌患者 ER、PR、HER-2 及 Ki67 表达的影响 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2018, 39(4): 542-545.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张唤雨, 张喜平. 乳腺癌新辅助化疗对 ER、PR、Her-2 表达的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 57-61.