

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.24.012

文章编号: 1005-8982(2016)24-0054-04

临床论著

ER、PR、HER-2、Ki-67 与乳腺癌 新辅助化疗疗效相关性分析

杨虹¹, 曾福仁¹, 刘剑仑², 邱俊¹

(1. 湖南省人民医院 肿瘤科, 湖南 长沙 410005; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院
乳腺外科, 广西 南宁 530021)

摘要:目的 探讨雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)、Ki67 抗原(Ki-67)与乳腺癌新辅助化疗疗效相关性分析。**方法** 采用免疫组织化学方法检测 81 例乳腺癌新辅助化疗前后 ER、PR、HER-2、Ki-67 的表达情况,并评估其与乳腺癌新辅助化疗有效率的关系。**结果** 81 例患者中临床 RR79%, 术后 pCR(9.9%), tpCR(6.2%)。达到 pCR+tpCR 率, (ER 阴性)23.0% > (ER 阳性)12.7%, (PR 阴性)28.6% > (PR 阳性)9.4%; ER、PR、HER-2 及 Ki67 等与新辅助化疗疗效之间差异无统计学意义。新辅助化疗前后 ER、PR、HER-2 的状态改变不明显,差异无统计学意义($P > 0.05$),而 Ki67 的表达数量有统计学意义($P < 0.05$),其降低了 Ki67 的表达水平。**结论** 乳腺癌新辅助化疗可有效控制肿瘤,ER 或 PR 阴性者较阳性者可获得更高的 pCR+tpCR 率,Ki67 可作为化疗药物敏感性和耐药性的预测指标。

关键词: 乳腺癌;新辅助化疗;ER;PR;HER-2;Ki-67

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Relationship between expressions of ER, PR, HER-2, Ki-67 and effective rate of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer

Hong Yang¹, Fu-ren Zeng¹, Jian-lun Liu², Jun Qiu¹

(1. Department of oncology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China;
2. Department of Breast Surgery, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University,
Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between expressions of ER, PR, HER-2 and Ki-67 and the effective rate of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer, and to investigate the predictive index on neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Methods** Expressions of ER, PR, HER-2 and Ki-67 in breast cancer of 81 patients received neoadjuvant chemotherapy were detected by immunohistochemical method before and after chemotherapy. The relationships of expression levels and the effective rate were evaluated. **Results** The clinical RR in 81 patients was 79%, pCR after surgery was 9.9%, tpCR was 6.2%. Achieved PCR+tpCR rate, (ER-negative) 23.0% > (ER-positive) 12.7%, and (PR-negative) 28.6% > (PR-positive) 9.4%. There was no statistical difference between ER, PR, HER-2 and Ki67 with neoadjuvant chemotherapy. ER, PR, HER-2 negative or positive changes were not obvious for neoadjuvant chemotherapy, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$), while the number of Ki67 expression was statistically significant ($P < 0.05$), which reduced the expression levels of Ki67. **Conclusions** Neoadjuvant chemotherapy can effectively control the tumor. ER - or PR - negative receive a high errate of pCR + tPCR comparing with those positive. Ki67 may be a predictor for chemotherapy drug sensitivity and resistance.

Keywords: breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; ER; PR; HER-2; Ki-67

收稿日期: 2016-03-11

[通信作者] 曾福仁, E-mail: zfrhn@tom.com; Tel: 0731-84731705

乳腺癌的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NAC)首次开展于 20 世纪 70 年代,由 HAAGENSEN 与 STOUT 最先提出这一概念。有研究认为,NAC 不但可以降低肿瘤分期,而且有助于判断肿瘤细胞对化疗药物的敏感程度,进而指导术后辅助化疗^[1-3]。本研究回顾分析 2010 年 5 月-2015 年 5 月广西医科大学附属肿瘤医院 81 例原发乳腺癌 NAC 的疗效,探讨雌激素受体(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-2,HER-2)、Ki67 抗原(antigen Ki67)与 NAC 疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组 81 例。年龄 28~69 岁,中位年龄 46 岁;根据 AJCC 第 7 版原发肿瘤 TNM 临床分期,Ⅱ_A 期 19 例,Ⅱ_B 期 27 例,Ⅲ_A 期 26 例,Ⅲ_B 期 6 例,Ⅲ_C 期 3 例;浸润性导管癌 72 例,浸润性小叶癌 5 例,其他特殊类型乳腺癌 4 例。免疫组织化学法检测 ER、PR、HER-2 及 Ki67。ER、PR、HER-2:NAC 前共检测 81 例,前后均检测 74 例(同标本缺失 7 例);Ki67:NAC 前共检测 75 例,前后均检测为 66 例(同标本缺失 9 例)。

所有患者均完成 4 周期 NAC,每 21 d 为一周期,NAC 结束后第 14~20 d 行新辅助化疗疗效评价,同时行乳腺癌改良根治术或保留乳房的乳腺癌根治术。NAC 前后均行乳腺 B 超检查。

1.2 疗效评价

根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST 1.0)分为:部分缓解(partial response,PR):肿瘤最大长径总和缩小 30%以上;完全缓解(clinical complete response,CR):临床检查不到肿瘤;进展(progressive disease,PD):与最小值相比肿瘤最大长径总和增加 20%以上;稳定(stable disease,SD):既不能满足 PR 又不能满足 PD 定义为 SD;[(CR+PR)/总例数]×100%为有效率(response rate,RR)。手术标本中如有淋巴结转移,原发肿瘤无浸润性病灶为原发灶完全缓解(tumor pathologic complete response,tpCR);原发肿瘤及淋巴结无浸润性病灶残留为病理完全缓解(pathologic complete response,pCR)。

1.3 标记物敏感性评价

组织标本予以免疫组织化学染色、经病理科医师读片,随机选取 5 个高倍(×400)视野,计数 500

个以上细胞,ER、PR、Ki67 阳性为胞核内出现棕黄色颗粒,HER-2 阳性为胞膜或胞浆中出现棕黄色颗粒。根据细胞染色强度和阳性细胞数进行半定量,细胞染色强度计浅棕色:1 分,棕黄色:2 分,深棕色:3 分;无阳性细胞:0 分,阳性细胞数 1%~30%:1 分,31%~70%:2 分,71%~100%:3 分。将每张切片进行两项分数累计,0 分:阴性,1~2 分:+,3~4 分:++,5~6 分:+++。其中将 ER、PR“+”以上均记为阳性,HER-2“++~+++”记为阳性(过表达)。Ki67 阳性细胞大多为胞核染色,呈棕黄色,少数为较弱的胞质染色。

激素受体阳性:ER 和(或)PR 阳性,激素受体阴性:ER 阴性及 PR 阴性。HER-2:++~+++ 为阳性,0~+ 为阴性。Ki67 按 ≤10%、11%~30%、31%~70%、Ki67>70%划分。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计数资料用 χ^2 检验和非参数检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗疗效

81 例接受手术,其中 9 例行保乳手术,69 例行改良根治术,1 例行改良根治术加 I 期假体植入术,2 例行姑息切除术。临床疗效:CR 11 例,PR 53 例,SD 15 例,PD 2 例,临床 RR 79.0%(64/81)。术后 8 例 pCR(9.9%);5 例 tpCR(6.2%)。

2.2 ER、PR、HER-2、Ki67 不同状态下与 NAC 疗效的关系

由表 1 可知,ER、PR、HER-2 及 Ki67 等因素与 NAC 疗效间差异无统计学意义的关联性($P>0.05$)。

2.3 NAC 前后乳腺癌组织 ER、PR、HER-2、Ki67 的表达变化比较

74 例乳腺癌患者中,NAC 后 ER、PR 发生变化的分别为 34、35 例,HER-2 则为 16 例,所占百分比分别为 45.9%、47.3%和 21.6%。由表 2 可知,ER、PR 的变化只是阳性分级的改变,其阴性或阳性的状态改变不明显,不足 5%,差异无统计学意义($P>0.05$);HER-2 在 NAC 后 7 例阳性转为阴性,9 例阴性转为阳性,其差异无统计学意义($P>0.05$)。而 Ki67 的数量在 NAC 前后的差异有统计学意义($P=0.038$)。

ER、PR 阳性表达,HER-2 过表达,Ki67 高表达 IHC 高倍(×400),见图 1~4。

表 1 ER、PR、HER-2、Ki67 不同状态下 NAC 疗效的比较

指标	例数	pCR+tpCR	CR	PR	SD	PD	χ^2 值	P 值
ER								
阴性	26	6	6	16	3	1	4.803	0.308
阳性	55	7	5	37	12	1		
PR								
阴性	28	8	7	17	3	1	9.070	0.059
阳性	53	5	4	36	12	1		
HER-2								
0~+	51	8	6	34	9	2	1.605	0.808
+++~++++	30	5	5	19	6	0		
Ki67								
≤10%	16	1	4	8	4	0	8.360	0.756
10%<Ki67≤30%	23	4	2	16	4	1		
30%<Ki67≤70%	20	4	1	14	5	0		
>70%	16	3	3	10	2	1		

表 2 NAC 前后乳腺癌组织 ER、PR、HER-2 及 Ki67 的表达变化

指标	NAC 前	NAC 后	χ^2 值	P 值
ER				
阴性	26	17	2.655	0.103
阳性	48	57		
PR				
阴性	27	34	1.366	0.242
阳性	47	40		
HER-2				
0~+	44	42	0.111	0.739
+++~++++	30	32		
Ki67				
≤10%	15	30	8.405	0.038
10%<Ki67≤30%	20	11		
30%<Ki67≤70%	17	15		
>70%	14	10		

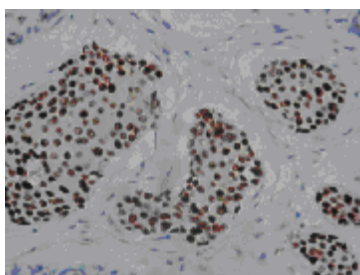


图 1 ER 阳性表达

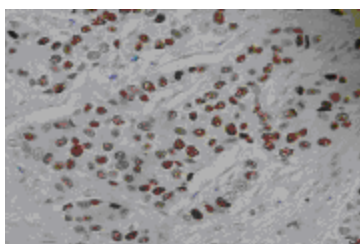


图 2 PR 阳性表达

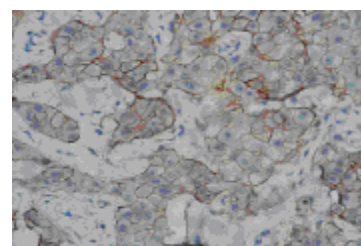


图 3 HER-2 过表达

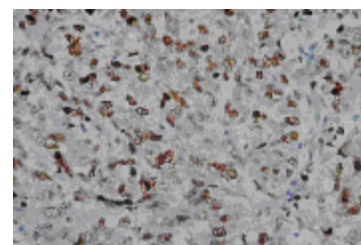


图 4 Ki-67 高表达

3 讨论

国内外研究报道乳腺癌 NAC 效率可达 70% ~ 80%, 约 10% ~ 20% 可获得 pCR^[4-5]。本研究组 81 例病例, 临床 RR 79.0%(64/81)。术后 8 例 pCR(9.9%), 5 例 tpCR(6.2%), 与文献报道相近。

ER、PR 为基因调节蛋白, 主要参与调节生长因子受体通路, 其表达既为内分泌治疗提供了依据, 也可预测患者的预后, 但与 NAC 疗效有无相关性, 目前尚无定论。SPANHEIMER 等^[6]发现 ER 阴性的乳腺癌患者 pCR 率为 18%, NAC 可减少乳腺切除率及腋窝淋巴结清扫率。KRISHNAN 等^[7]的研究提示接受 NAC 后, ER 或 PR 阴性者较阳性者可获得更高的 pCR 率。在本研究中, 达到 pCR+tpCR 率,

(ER 阴性)23.0% > (ER 阳性)12.7%, (PR 阴性)28.6% > (PR 阳性)9.4%, 与文献报道相近,但 ER、PR 的状态与 NAC 疗效间差异无统计学意义的关联性。HER-2 过表达提示肿瘤细胞增生活跃,理论上应对化疗更敏感,但有文献提示,HER-2 过度表达组化疗有效率较非过度表达组更低,耐药的百分率更高,两者差异有统计学意义^[9],本研究中,HER-2 的状态与 NAC 疗效间差异无统计学意义的关联性,但在 13 例 pCR/tpCR 中,8 例为 HER-2 阴性,与文献报道相近,有待扩大病例数进一步观察。

Ki67 是一种位于 10 号染色体上的抗原,Ki67 染色比例升高,提示细胞增殖活跃。关于 NAC 中 Ki67 与疗效的关系,很多临床试验探讨过,其阳性节点的划分不尽相同(1%~40%)。有研究认为 Ki67 水平升高,则 cCR 和 pCR 比例增高^[9]。有文献亦认为,Ki67 高表达组的病理有效率高于低表达组^[10]。本研究中,Ki67 按 10%、30%和 70%为阳性节点,NAC 后 Ki67 表达呈下降水平,按阳性节点划分的达到 pCR+tpCR 率分别为 6.2%、17.4%、20.0%和 18.8%,与文献报道相近,但 Ki67 与 NAC 疗效间差异无统计学意义的关联性,这可能与病例较少或阳性节点定义有关。

NAC 对 ER、PR、HER-2、Ki67 受体表达状态和水平是否有影响,目前尚存在争议。国内文献报道,NAC 对乳腺癌 ER、PR、HER-2 表达状态无显著影响,但能降低 Ki67 表达^[11];亦有研究认为 NAC 能使部分乳腺癌组织中 ER、PR 和 HER-2 的表达发生改变^[12]。本研究中,NAC 后 ER、PR 的变化只是阳性分级的改变,其阴性或阳性的状态改变不明显,其差异无统计学意义。化疗后 HER-2 过表达由阴性转为阳性的为 9 例,由阳性转为阴性的为 7 例,其差异亦无统计学意义。而 Ki67 的数量在 NAC 前后的差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 Ki67 可作为化疗药物敏感性和耐药性的预测指标。但部分患者激素受体表达在 NAC 后发生改变,其对内分泌治疗的指导以 NAC 前为准还是以 NAC 后为准,目前尚无定论,需待进一步的研究。

本研究表明,乳腺癌 NAC 可有效控制肿瘤,ER 或 PR 阴性者较阳性者可获得更高的 pCR+tpCR 率,NAC 疗效与 ER、PR、HER-2 及 Ki67 等因素间差

异无统计学意义的关联性。NAC 不改变 ER、PR 及 HER-2 的表达水平,而 Ki67 的表达在 NAC 前后差异有统计学意义。Ki67 可作为化疗药物敏感性和耐药性的预测指标。化疗的敏感性受多种因素的影响,扩大病例量及结合其他生物学标记物进行综合分析,可能会更全面的预测 NAC 疗效,能更好的指导临床实践。

参 考 文 献:

- [1] SPANHEIMER P M, CARR J C, THOMAS A, et al. The response to neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome and increases breast conservation in advanced breast cancer [J]. *The American Journal of Surgery*, 2013, 206(1): 2-7.
- [2] YU Y, XIANG H, HE X M, et al. Predictive factors determining neoadjuvant chemotherapy outcomes in breast cancer—a single center experience[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(4): 2401-2406.
- [3] 沈镇宙,柳光宇,苏逢锡,等.多西紫杉醇加表柔比星治疗局部晚期乳腺癌的多中心 II 期临床研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(2): 126-128.
- [4] 孙冰,宋三泰,江泽飞,等.乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的影响因素分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(1): 38-42.
- [5] STRAVER M E, VAN ADRICHEM J C, RUTGERS E J, et al. Neoadjuvant systemic therapy in patients with operable primary breast cancer more benefits than breast-conserving therapy[J]. *Ned Tidschr Geneeskde*, 2008, 152(46): 2519-2525.
- [6] SPANHEIMER P M, CARR J C, THOMAS A, et al. The response to neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome and increases breast conservation in advanced breast cancer [J]. *The American Journal of Surgery*, 2013, 206(1): 2-7.
- [7] KRISHNAN Y, ALAWADHI S A, P S S, et al. Pathological responses and long-term outcome analysis after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients from Kuwait over a period of 15 years[J]. *Ann Saudi Med*, 2013, 33(5): 443-450.
- [8] 李志华,苏逢锡,贾卫娟,等. ER、PR、HER-2/neu 与乳腺癌新辅助化疗有效率的关系研究[J]. *岭南现代临床外科*, 2007, 7(5): 339-342.
- [9] YERUSHALMI R, WOODS R, RAVDIN P M, et al. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2): 174-183.
- [10] 吴昱治,黄美玲,潘妙君. Ki67 的表达与乳腺癌新辅助化疗疗效的关系[J]. *中国当代医药*, 2015, 22(14): 63-67.
- [11] 王红梅,张晖,张京雪. 新辅助化疗对乳腺癌患者 ER、PR、P53、c-erb-B-2、Ki67 表达的影响[J]. *安徽医学*, 2014, 35(6): 724-726.
- [12] 徐扬,白云潮,胡超. 新辅助化疗对局部晚期乳腺癌组织中雌激素受体孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 表达的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(10): 1158-1160.

(张蕾 编辑)