

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000633

新辅助化疗对乳腺癌肿瘤蛋白的影响

彭建珩¹, 厉红元²

(重庆医科大学附属第一医院 1. 健康体检部; 2. 内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨乳腺癌肿瘤蛋白在新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)前后的变化。**方法:**对我院 2012 年至 2013 年间接受 NAC(方案为:多西他赛+表柔比星/吡柔比星+环磷酰胺)的 112 例乳腺癌患者的肿瘤蛋白表达情况进行分析,比较 NAC 前后肿瘤蛋白的具体变化情况。**结果:**肿瘤蛋白从阳性转为阴性变化率最高的是 Ki-67(37.5%),雌激素受体(estrogen receptor, ER)和 P53 变化率最低,均为 16.1%。而从阴性转为阳性变化率最高为 P53(13.3%),最低是 Ki-67(2.7%)。ER($P=0.043$)、Ki-67($P<0.001$)和人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor-2, HER2, $P=0.035$)和乳腺癌亚型($P<0.001$)的变化具有统计学意义。Ki-67 平均表达率的变化有统计学意义($P<0.001$)。年龄 >50 岁与 Ki-67 的阳转阴的变化相关,肥胖和淋巴结转移的患者容易出现 HER2 阳转阴的变化。**结论:**NAC 能引起肿瘤蛋白的改变,年龄、体质指数(body mass index, BMI)、淋巴结转移和 T 分期等因素与肿瘤蛋白的变化具有一定的相关性。

【关键词】乳腺癌;新辅助化疗;肿瘤蛋白;乳腺癌亚型;变化

【中图分类号】737.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2015-01-04

Changes of the oncoproteins of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

Peng Jianheng¹, Li Hongyuan²

(1. Department of Health Examination; 2. Department of Endocrine and Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the changes of the oncoproteins of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy(NAC)(Doxetaxel+Epirubicin/Pirarubicin+Cyclophosphamide). **Methods:** From 2012 to 2013, 112 patients treated with NAC were included in this retrospective study. Data were analyzed using chi-square and t -test. **Results:** The highest changing rate from positive to negative was Ki-67(37.5%), while the lowest rate was estrogen receptor(ER) and P53(both 16.1%) respectively. The highest changing rate from negative to positive was P53(16.1%), while the lowest rate was Ki-67(2.7%). Significant changes were observed in ER($P=0.043$), Ki-67($P<0.001$), HER2($P=0.035$), breast cancer subtype($P<0.001$) and proliferative fraction of Ki-67($P<0.001$). **Conclusion:** NAC could make oncoproteins change. General information, such as age, obesity, lymph node, etc has a relationship with the changes of oncoproteins.

【Key words】breast cancer; neoadjuvant chemotherapy; oncoprotein; breast cancer subtype; change

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)在乳腺癌的标准治疗中被广泛接受,与辅助化疗的目的是一样的,其终极目标都是为了肿瘤系统控制^[1]:减小肿瘤的体积,使肿瘤降期,变不可手术为可手

术,提高患者行保乳手术的几率,还可以检测肿瘤对化疗药物的敏感性,杀伤远处的微转移病灶等^[2]。第 13 届 St Gallen 会议细化了乳腺癌亚型中 HER2 基因无扩增或过表达的 Luminal 型乳腺癌的分类与处理,但对“人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阳性乳腺癌”与“三阴乳腺癌”的系统治疗方面基本上维持原来的推荐^[3]。专家组认为区分 Luminal A 型(内分泌治疗

作者介绍:彭建珩,男,Email:hoopre@163.com,

研究方向:乳腺肿瘤诊治。

通信作者:厉红元,Email:hongy_li@hotmail.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150519.1746.002.html>

(2015-05-19)

较敏感、惰性、预后较好)与 Luminal B 型(内分泌治疗较差、侵袭性较强、预后较差)的主要目的是区分这 2 种人群之间辅助细胞毒性化疗有效还是无效^[3]。因此肿瘤蛋白在确定乳腺癌亚型中发挥着非常重要的作用,直接决定乳腺癌患者的治疗方案和预后。但研究发现,肿瘤经过 NAC 等治疗以后,相当部分的肿瘤细胞的肿瘤蛋白会发生改变。根据肿瘤蛋白进行的乳腺癌亚型的分型对系统化治疗和预后的预测方面发挥着非常重要的作用^[4]。因此,不能仅仅根据一次免疫组化(immunohistochemistry,IHC)检测结果中雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)、HER2、Ki-67、P53 等因素来制定化疗、内分泌和(或)靶向治疗方案,而是根据多次(手术切除的乳腺肿瘤组织或复发的肿瘤组织)病理 IHC 结果指导系统化治疗^[5]。因此,本文的目的是对 NAC 后未取得病理完全缓解(pathological complete response,pCR)的病人的病理资料进行分析,明确乳腺癌组织的肿瘤蛋白的实际变化情况。

1 资料与方法

1.1 患者资料

以 2012 年到 2013 年重庆医科大学附属第一医院收治的原发性乳腺癌患者为研究对象,给与核心穿刺术(core needle biopsy,CNB)明确病理诊断和标准 4 个周期 NAC 方案(多西他赛+表柔比星/吡柔比星+环磷酰胺),对 NAC 前后的病理和 IHC 报告纳入分析。入组患者共 112 人,全部为女性。对入组患者的基本信息,包括患病年龄、体质指数(body mass index,BMI)、月经情况、生育情况、ABO 血型、T 分期、组织学分级、肿瘤部位、病理类型、ER、PR、P53、Ki-67 和 HER2 等信息进行归纳和分析。根据中国的分类标准,当 BMI ≥ 24 认为属于超重^[6]。对生育情况进行分组:根据后代性别,分为男性组、女性组、男女混合组,根据后代人数分为单后代、多后代组。肿瘤的组织学分级:3~5 分为 I 级(高分化),6~7 分为 II 级(中分化),8~9 分为 III 级(低分化)。

1.2 IHC 结果判定

CNB 和 NAC 后手术切除的乳腺与淋巴结组织标本均由重庆医科大学病理学教研室(科)进行分析。根据病理报告的结果对 ER、PR、P53、Ki-67 和 Erb-B2 进行归纳和汇总。ER $> 10\%$ 认为是阳性。根据 2013 年 ST Gallen 共识,PR $>20\%$ 有助于提高区分 Luminal A 型与 Luminal B 型乳腺癌的准确性,可能提示 20%作为 PR 阳性的判断指标更有意义,因此本文

在确定 PR $>20\%$ 认为是阳性^[3]。P53 表达 $>10\%$ 认为是高表达^[7]。尽管 Ki-67 的标准分割点尚未确立,但是大多数专家投票支持 $\geq 20\%$ 作为 Ki-67“高表达”状态的阈值。因此,本文认为 Ki-67 $\geq 20\%$ 为高表达^[3]。HER2 结果判定:3+认为是阳性;1+认为是阴性;2+认为可疑,则行荧光原位杂交检查,结果提示有扩增则认为 HER2 阳性。乳腺癌亚型的分类标准按照 2013 年 ST Gallen 共识进行分类(表 1)^[3]。

表 1 第 13 届 St Gallen 国际乳腺癌会议的乳腺癌亚型分类

Tab.1 the 13th St Gallen international expert consensus on breast cancer subtype

固有分类	临床-病理替代分类	
Luminal A	Luminal A-like	ER 和 PR 阳性,HER2 阴性, Ki-67 $<14\%$
	Luminal B-like (HER2 阴性)	ER 阳性,HER2 阴性 且至少具备以下条件之一: Ki-67 $\geq 14\%$
Luminal B	Luminal B-like (HER2 阳性)	PR $<20\%$ ER 阳性 HER2 过表达或扩增 任何 Ki-67 任何 PR
Erb-B2 过表达型	HER2 阳性 (非 luminal)	HER2 过表达或扩增 ER 与 PR 阴性
Basal-like (基底细胞型)	三阴性 (导管型)	ER 与 PR 阴性 HER2 阴性

1.3 统计方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。患者的年龄、BMI、体表面积、肿瘤蛋白表达率为计量资料,采用均数 $\pm$ 标准差表示,月经情况、后代人数、血型、T 分期、肿瘤蛋白的变化数量等指标为计数资料。对 NAC 前后 ER、PR、P53、Ki-67 的平均表达率进行配对样本的 t 检验。NAC 前后的肿瘤蛋白和乳腺癌亚型的变化是配对计数资料,分别采用 McNemar 和 McNemar-bowker 检验来判断其变化是否具有统计学差异。肿瘤蛋白的变化与一般情况的相关性分析采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

见表 2。

2.2 NAC 前后的肿瘤蛋白表达情况

对化疗前的结果进行分析,肿瘤蛋白阳性率最高和最低分别为 Ki-67 和 HER2(75.9% vs. 42%),而化疗后阳性率最高和最低分别为 ER 和 HER2(56.2% vs. 32.1%)。化疗后 Ki-67 的阳性率降幅最大,达到 34.8%,化疗后的阳性率只有 41.1%。P53 阳性率和阴性率在化疗前后变化最小。对化疗前

后的肿瘤蛋白的变化情况进行配对卡方检验,发现 ER($P=0.043$)、Ki-67($P<0.001$)和 HER2($P=0.035$)的变化具有统计学意义(表 3)。

表 2 患者或肿瘤的基本信息

Tab.2 General information of patients/cancer

参数	平均值 ± 标准差或例数 (%)
年龄(岁)	48.6±8.2
BMI(kg/m ²)	24.0±2.9
≥24	56(50.0)
<24	56(50.0)
体表面积(m ²)	1.57±0.12
月经情况	
未绝经	68(60.7)
绝经	44(39.3)
血型	
A	41(36.6)
B	19(17.0)
O	41(36.6)
AB	11(9.8)
后代性别	
女	45(40.2)
男	43(38.4)
混合	24(21.4)
子女数	
1	73(65.2)
≥2	39(34.8)
组织学类型	
导管癌	112(100.0)
患侧	
左	50(44.6)
右	62(55.4)
象限	
外上	70(62.5)
其余象限	42(37.5)
T 分期	
T ₁	35(31.3)
T ₂	65(58.0)
T ₃	7(6.2)
T ₄	5(4.5)
分级	
I	6(5.4)
II	95(84.8)
III	11(9.8)
淋巴结转移	
0	41(36.6)
1~3	38(33.9)
≥4	33(29.5)

2.3 NAC 前后肿瘤蛋白的变化分析

对单个肿瘤蛋白变化的分析中发现(表 4),NAC 前后肿瘤蛋白均发生了不同程度的改变,变化最少和最多的分别是 HER2(20.5%)和 Ki-67(40.2%)。由阳性转变为阴性发生率最高的是 Ki-67(37.5%),变化情况最小的是 HER2(15.2%)。而发生阴性转变为阳性的情况却恰恰相反,变化数量最多为 P53(13.3%),最少的是 Ki-67(2.7%)。分析化疗前后肿瘤蛋白的平均表达率(表 5),ER、P53 的平均表达率升高,而 PR 和 Ki-67 降低。进一步分析发现,只有 Ki-67 的平均表达率在 NAC 前后有统计学差异(28.6% vs. 19.7%, $P<0.001$)。

表 3 NAC 前后肿瘤蛋白阳性和阴性的变化分析

Tab.3 Positive and negative information of oncoproteins before and after NAC

指标	阳		阴		McNemar test P 值
	化疗前	化疗后	化疗前	化疗后	
ER	74(66.1)	63(56.2)	38(33.9)	49(43.8)	0.043
PR	53(48.2)	46(37.5)	59(51.8)	66(62.5)	0.248
P53	67(59.8)	64(57.1)	45(40.2)	48(42.9)	0.728
Ki-67	85(75.9)	46(41.1)	27(24.1)	66(58.9)	<0.001
HER2	47(42.0)	36(32.1)	65(58.0)	76(67.9)	0.035

表 4 NAC 前后肿瘤蛋白阳性和阴性变化情况

Tab.4 Changes of numbers of oncoproteins before and after NAC

指标	数量	阳→阳	阴→阴	阳→阴	阴→阳	转化数 (%)
ER	112	56(50.0)	31(27.7)	18(16.1)	7(6.2)	25(22.3)
PR	112	32(28.6)	48(42.9)	22(19.6)	10(9.0)	32(28.6)
P53	112	49(43.8)	30(26.8)	18(16.1)	15(13.4)	33(39.5)
Ki-67	112	43(38.4)	24(21.4)	42(37.5)	3(2.7)	45(40.2)
HER2	112	30(27.8)	59(52.7)	17(15.2)	6(5.3)	23(20.5)

表 5 NAC 前后肿瘤蛋白平均表达率的变化($\bar{x} \pm s$)Tab.5 Mean proliferative rates of oncoproteins before and after NAC($\bar{x} \pm s$)

指标	化疗前	化疗后	t 值	P 值
ER	39.0 ± 33.7	42.2 ± 37.3	1.04	0.301
PR	27.0 ± 31.3	24.1 ± 31.7	1.104	0.272
P53	29.6 ± 28.0	31.4 ± 29.7	0.662	0.509
Ki-67	28.6 ± 19.2	19.7 ± 18.5	4.402	0.000

2.4 NAC 前后乳腺癌亚型的分析(表 6)

NAC 前后比例升高的是 Luminal A-like、HER2 阳性型和三阴性乳腺癌,降低的是 Luminal B 型乳腺癌。进一步比较后发现,Luminal A-like 的比例由化疗前的 16.1%升高到化疗后的 30.4%,而变化最大的是 Luminal B-like(HER2 阴性),从 26.8%降低到 5.3%。通过统计学分析,化疗前后乳腺癌亚型的变化有统计学差异($\chi^2=32.429$, $P=0.000$)。

表 6 乳腺癌亚型在 NAC 前后的相关性分析

Tab.6 Analysis of breast cancer subtype before and after NAC

化疗前	化疗后					合计
	Luminal A-like	Luminal B-like (HER2 阴性)	Luminal B-like (HER2 阳性)	HER2阳性	三阴性乳腺癌	
Luminal A-like	14	0	0	1	3	18
Luminal B-like (HER2 阴性)	14	3	7	1	5	30
Luminal B-like (HER2 阳性)	6	1	16	4	3	30
HER2阳性	0	0	3	7	5	15
三阴性乳腺癌	0	2	1	3	13	19
合计	34	6	27	16	29	112

2.5 NAC 前后的肿瘤蛋白变化的相关性分析

哪些因素与 NAC 后肿瘤蛋白变化相关呢? 采用卡方检验, 分别比较 ER、PR、P53、Ki-67 和 HER2 的变化(阳转阴、阴转阳)与各项变量的关系(表 7)。ER($P=0.016$)、P53($P=0.017$)和 Ki-67($P=0.012$)的变化与年龄关系显著, 经过进一步对肿瘤蛋白阳转阴、阴转阳分组比较后发现, P53、Ki-67 阳转阴主要发生在大于等于 50 岁的患者, 而 ER 的阴转阳(7 例)全部发生在小于 50 岁的女性患者(分别为 $P=0.005$)。而对 BMI 分析后发现, 超重患者($BMI \geq 24$)发生 P53 阳转阴的可能性较大。肿瘤 T 分期与 P53 也有相关性, P53 阳转阴全部发生在 T₁₋₂ 期肿瘤($P=0.034$), 与其余肿瘤蛋白变化情况无

相关性。淋巴结转移的患者比无转移的患者更容易出现 PR ($P=0.016$)和 HER2($P=0.002$)的阳转阴的变化。淋巴结是否转移和 ER、P53 和 Ki-67 的变化情况无相关性, 更进一步发现, 腋窝淋巴结转移的数量与肿瘤蛋白的变化也无相关性($P>0.05$, 未列出)。对患者血型分析发现, A 型血的患者 ER 容易发生阴转阳变化($P=0.016$)。而其余血型与肿瘤蛋白的变化无统计学意义。患者的月经情况、生育情况均作了分析, 与肿瘤蛋白变化均无相关性。

3 讨 论

van de Ven 等^[5]的 Meta 分析指出, 约 8%~33% 的患者激素受体会出现改变。Hirata 等^[8]报道, 23% 的患者在 NAC 后出现 ER 和 PR 的改变, 激素受体和 HER2 阳转阴的变化率分别为 8.2%和 6.0%, 阴转阳分别为 7.9%和 3.5%。而本文中, 22.3%的患者 ER 发生了变化, 28.6%的患者 PR 发生了变化, HER2 阳转阴和阴转阳的变化率分别为 15.2%和 5.3%, 与报道基本一致。有研究显示^[9], 当 NAC 联合曲妥单抗(trastuzumab)治疗后, HER2 由阳性转为阴性的患者达到 43%。由于改变的比例很高, 因此对于需要进行靶向治疗的患者而言, 应该对手术切除后 HER2 阴性的患者的核心穿刺标本再次进行免疫组化分析, 以避免遗漏 HER2 阳性的患者。HER2 基因的扩增是重要的预后因素, HER2 阳性的患者在经过 NAC 联合trastuzumab 治疗以后可以获得临床缓解(clinical response, CR)或 pCR^[9-10]。

虽然肿瘤蛋白在 NAC 后出现改变, 但我们又产生疑问: 未行 NAC 的核心穿刺标本和手术切除肿瘤组织的 IHC 结果是否一致呢? Arnedos^[11]比较后得

表 7 肿瘤蛋白变化的相关因素

Tab.7 Analysis of correlations of TM and general information

相关因素	P	OR	95%CI	肿瘤蛋白
年龄				
≥50	0.005	4.593	1.511~13.983	(P53, 阳→阴)
	0.012	2.734	1.240~6.012	(Ki-67, 阳→阴)
<50	0.005	0.89	0.824~0.968	(ER, 阴→阳)
BMI				
≥24	0.037	3.081	1.019~9.337	(P53, 阳→阴)
	0.011	4.035	1.556~8.925	(HER2, 阳→阴)
<24				
T				
T ₁₋₂	0.034	0.673	0.465~0.896	(P53, 阳→阴)
T ₃₋₄				
淋巴结转移数				
0	0.016	0.313	0.120~0.822	(PR, 阳→阴)
≥1	0.002	2.031	1.056~6.890	(HER2, 阳→阴)
血型				
A	0.006	11.831	1.372~102.133	(ER, 阴→阳)
B				
O				
AB				

出,ER、PR 和 HER2 的符合率分别为 98.2%、85%和 98.8%。PR 的不符合率最高,15%的 PR 出现不一致的现象,而本文报道的经 NAC 后的 PR 总变化率为 28.5%,最高的是 Ki-67,达到 40.2%,明显高于上述结果。但由于诸多的原因,并不能完全认为它们之间的差异具有显著性,并且 IHC 结果不完全符合的原因多种多样,总结后可能是:(1)肿瘤的异质性特征,基因图谱^[12]显示乳腺癌具有异质性,切片取材的同一肿瘤组织的不同部位,肿瘤蛋白的表达有差别;(2)切除的肿瘤组织与切片的时间间隔不一致,而且核心穿刺标本的固定程度要优于手术切除的肿瘤组织;(3)不同病理医师对标本判断的主观差异性。那是否是上述原因造成的结果不一致呢?

经过研究对比发现,尽管肿瘤蛋白的变化率都在 20%以上,而且阳转阴的百分率均高于阴转阳。但只有 ER($P=0.043$)、Ki-67($P=0.000$)和 HER2($P=0.035$)的变化具有统计学意义。特别是 Ki-67 的阳转阴和阴转阳的百分率相差最大(37.5% vs. 2.7%)。根据文献^[8,13],激素受体要么随 HER2 改变,要么两者都不改变。在 ER、PR 表达率增加的标本中,HER2 的表达会相应的下调,HER2 的表达升高的标本中,ER、PR 表达率会相应的降低。在 NAC 联合 trastuzumab 的实验中也得出相同的结果^[14]。对于只要某一次病理有 HER2 阳性乳腺癌,不需要考虑 HER2 表达的异质性,即不论 NAC 后的病理报告是否阳性,均应给与抗 HER2 药物治疗。专家组强烈认为新辅助治疗应包括抗 HER2 药物,且多数专家建议化疗加单独曲妥珠单抗(意即不联合其它抗-HER2 药物如拉帕替尼、帕妥珠单抗的双靶向治疗)。临床试验结果支持曲妥珠单抗标准治疗时间是 1 年而不是更长^[15]或更短^[16]。

NAC 药物抑制卵巢细胞的功能,血液中激素水平降低,未绝经的患者表现出绝经现象,而绝经后化疗药物表现出单纯的毒性效应^[17]。本文中,ER 的上调均发生在绝经后的患者,大多数下调 PR 的肿瘤(22 例)的 ER 术前都是阳性(20 例),ER 下调只发生了 10 例。预示着 ER 的信号传导有所改变。有人猜测,激素非依赖肿瘤细胞会表现出自分泌现象,自我分泌生长因子。MCF-7 细胞中过度表达的纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)发挥非依赖雌激素表型,产生 ER 下游相同的效应,

ER 水平却不会改变^[18]。PR 的预测价值取决于 PR 的表达程度,而 PR 的表达却依赖于 ER 的活性。PR 缺失的肿瘤细胞对内分泌治疗的反应性低于 PR 阳性的细胞^[19]。NAC 后残留的 PR 表达阴性的肿瘤组织或者 PR 改变的肿瘤细胞对内分泌治疗就不敏感,那么对手术后的标本再次行免疫组化检查就显得非常的必要。

在过去的 2 年中,采用基因表达谱来对 Luminal 型乳腺癌进行区分方面积累了进一步的证据。许多不同的多基因分析技术为乳腺癌提供了预后信息,而这些信息主要是来源于上述基因分析中的增殖相关基因^[20],这就说明在任何乳腺癌替代分类中细胞增殖状态测定的必要性。已经有人提出 PR 中度或强表达作为替代分类法中“Luminal A 型”定义的附加条件^[21]。Ki-67 的表达水平作为细胞增殖的标志物,其对“Luminal A 型”的定义同样很重要^[7]。有证据显示 PR 强阳性(>20%)有助于提高区分 luminal A 型与 uminal B 型乳腺癌的准确性^[21]。由于增加了这一条件,必将会使分类为 luminal A 型乳腺癌的患者数减少,进而使得推荐给予化疗的人数增加^[3]。而本文中,采用 PR>20%作为分割点进行乳腺癌亚型分类,NAC 前后乳腺癌亚型的转化具有统计学意义,Luminal A-like 从 16.1%增加到 30.4%,而 Luminal B-like(HER2 阴性)从 26.8%下降到 5.3%,充分说明 Luminal B-like(HER2 阴性)对化疗敏感,而 Luminal A-like 的惰性性质。这其中 Ki-67 对化疗的敏感性发挥着重要作用。

增殖因子 Ki-67 的高表达预示着预后不良,但高增殖状态的肿瘤细胞对蒽环类化疗药物更加敏感,能够破坏 DNA 的合成,降低新生肿瘤细胞的活力^[22]。在 NAC^[23]、内分泌治疗^[23-24]或化疗内分泌联合治疗^[25]后 Ki-67 的表达降低已经得到了证实。Burcombe 等^[26]也指出,Ki-67 表达率的中位值从化疗前的 24.9%变为 18.1%,均与本文研究一致。而 NAC 后 Ki-67 的表达的降低也产生了新的问题:究竟是 NAC 杀伤了高增殖性的肿瘤细胞,还是肿瘤细胞在应对外界刺激的时候产生的自我防御,降低了增殖因子 Ki-67 的表达,从而抵御化疗药物的毒性? P53 是抑癌基因,突变可导致多种肿瘤发生,并且和蒽环类化疗药物的耐药密切相关^[27]。但 P53 的表达百分数平均值在 NAC 前后无统计学意义。而对相关

性的分析后发现,阳转阴全部发生在 T_{1-2} 期肿瘤 ($P=0.034$),说明肿瘤瘤体较小的时候,突变型 P53 增殖活跃,而高增殖的基因对具有杀伤效应的化疗药物敏感,肿瘤细胞经过化疗药物的作用后出现改变的原因,可能是增殖活跃的细胞被杀死,也可能为了逃避化疗药物毒性反应,降低 P53 等高增殖基因的表达。TP53 是经常突变的基因,HER2 过表达乳腺癌、三阴乳腺癌绝大多数伴有 TP53 基因突变^[28]。虽然,p53 已经研究了几十年,但其临床价值仍然有限,这是因为 p53 的这些研究缺乏标准化和异质性方面的研究。临床前研究显示野生型 p53 活性削弱肿瘤细胞对蒽环类药物的反应性^[29],并且与 ER 之间存在相互作用,如 ER 可抑制 p53 依赖性细胞凋亡^[30]。然而,在一项大型的 III 期新辅助研究中,p53 并未预测出蒽环类方案比紫杉类方案更敏感^[31]。

从乳腺癌复发与预后变差角度看,肥胖被广泛认为是一个危险因素^[32]。有证据表明,脂肪组织中含有的多能干细胞可能影响肿瘤血管生成^[33]。在临床前研究中,这种细胞已被证明能促进乳腺癌的发生发展^[34]。本文中,肥胖患者更容易发生 HER2 ($P=0.011$) 和 P53 ($P=0.037$) 从阳性到阴性的变化,这可能也和化疗能抑制肥胖患者活跃的血管生成相关。淋巴结转移也是预后非常重要的因素,而本文中,NAC 后腋窝淋巴结转移的患者更容易发生 HER2 ($P=0.002$) 从阳性到阴性的变化,预示着淋巴结转移的肿瘤血管生成更加活跃。

肿瘤蛋白的不同表达情况对治疗方案的效果和预后有不同的预测价值^[2,9]。本文对 NAC 前后的肿瘤蛋白进行了对比研究,得出了非常有意义的结论。根据上述分析结果,总结 NAC 后肿瘤蛋白改变的原因可能是:(1)对化疗敏感的肿瘤细胞已经被杀死,剩下的是不同分化程度的对化疗不敏感的肿瘤细胞;(2)肿瘤细胞对化疗药物的刺激产生的自我防御反应;(3)化疗药物抑制卵巢分泌雌激素,循环的雌激素水平可能降低^[35],则肿瘤细胞下调 ER,转为激素非依赖生长方式。

因此,不能仅根据 NAC 前的免疫组化报告制定系统化治疗方案,对 NAC 前后肿瘤蛋白表达情况变化较大的肿瘤细胞,特别是 ER、PR、HER2 阴性的肿瘤,如果需要使用内分泌治疗和靶向治疗,有必要再次对本标本进行 IHC 分析,以免遗漏决定性的

治疗。

参 考 文 献

- [1] von Minckwitz G, Fontanella C. Selecting the neoadjuvant treatment by molecular subtype; how to maximize the benefit [J]. Breast, 2013, 22 (Suppl 2): S149–151.
- [2] Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS, et al. Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Surgical Oncology, 2008, 17(4): 301–311.
- [3] Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 [J]. Annals Oncology, 2013, 24(9): 2206–2223.
- [4] Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer [J]. Clinical Cancer Research, 2008, 14(24): 8019–8026.
- [5] van de Ven S, Smit VT, Dekker TJ, et al. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Cancer Treatment Reviews, 2011, 37(6): 422–430.
- [6] 李晓燕, 姜 勇, 胡 楠, 等. 2010 年我国成年人超重及肥胖流行特征 [J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(8): 683–686.
- [7] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2009, 101(10): 736–750.
- [8] Hirata T, Shimizu C, Yonemori K, et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer [J]. British Journal of Cancer, 2009, 101(9): 1529–1536.
- [9] Untch M, von Minckwitz G. Recent advances in systemic therapy: advances in neoadjuvant (primary) systemic therapy with cytotoxic agents [J]. Breast Cancer Research, 2009, 11(2): 203.
- [10] Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the Gepar-Quattro study [J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(12): 2024–2031.
- [11] Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, et al. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and HER2 status in early breast cancer (EBC) [J]. Annals Oncology, 2009, 20(12): 1948–1952.
- [12] The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2012, 490(7418): 61–70.
- [13] Neubauer H, Gall C, Vogel U, et al. Changes in tumour biological markers during primary systemic chemotherapy (PST) [J]. Anticancer Research, 2008, 28(3B): 1797–1804.
- [14] Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes [J]. Clinical Cancer Research, 2009, 15(23): 7381–7381.
- [15] Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years ver-

- sus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9897): 1021–1028.
- [16] Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2013, 14(8): 741–748.
- [17] Osako T, Nishimura R, Okumura Y, et al. Predictive significance of the proportion of ER-positive or PgR-positive tumor cells in response to neoadjuvant chemotherapy for operable HER2-negative breast cancer [J]. *Experimental Therapeutic Medicine*, 2012, 3(1): 66–71.
- [18] McLeskey SW, Zhang L, El-Ashry D, et al. Tamoxifen-resistant fibroblast growth factor-transfected MCF-7 cells are cross-resistant in vivo to the antiestrogen ICI 182,780 and two aromatase inhibitors [J]. *Clinical Cancer Research*, 1998, 4(3): 697–711.
- [19] Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, 19(18): 3808–3816.
- [20] Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures [J]. *Breast Cancer Research*, 2008, 10(4): R65.
- [21] Prat A, Cheang MC, Martin M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(2): 203–209.
- [22] Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer—a study from the IMPACT trialists [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23(11): 2477–2492.
- [23] Tanei T, Shimomura A, Shimazu K, et al. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *European Journal of Surgical Oncology*, 2011, 37(2): 155–161.
- [24] Delpech Y, Wu Y, Hess KR, et al. Ki67 expression in the primary tumor predicts for clinical benefit and time to progression on first-line endocrine therapy in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 135(2): 619–627.
- [25] Kurebayashi J, Kanomata N, Shimo T, et al. Marked lymphovascular invasion, progesterone receptor negativity, and high Ki67 labeling index predict poor outcome in breast cancer patients treated with endocrine therapy alone [J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(2): 214–222.
- [26] Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 2005, 92(1): 147–155.
- [27] Geisler S, Lonning PE, Aas T, et al. Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer [J]. *Cancer Research*, 2001, 61(6): 2505–2512.
- [28] Varna M, Bousquet G, Plassa LF, et al. TP53 status and response to treatment in breast cancers [J]. *Journal of Biomedicine Biotechnology*, 2011(2011): 284584.
- [29] Jackson JG, Pant V, Li Q, et al. p53-mediated senescence impairs the apoptotic response to chemotherapy and clinical outcome in breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(6): 793–806.
- [30] Bailey ST, Shin H, Westerling T, et al. Estrogen receptor prevents p53-dependent apoptosis in breast cancer [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(44): 18060–18065.
- [31] Bonnefoi H, Piccart M, Bogaerts J, et al. TP53 Status for prediction of sensitivity to taxane versus non-taxane neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (EORTC 10994/BIG 1-00): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncology*, 2011, 12(6): 527–539.
- [32] Niraula S, Ocana A, Ennis M, et al. Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, 134(2): 769–781.
- [33] Bertolini F. Adipose tissue and breast cancer progression: a link between metabolism and cancer [J]. *Breast*, 2013, 22(s2): 48–49.
- [34] Petit JY, Botteri E, Lohsiriwat V, et al. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients [J]. *Annals of Oncology*, 2012, 23(3): 582–588.
- [35] Folkert E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis [J]. *Breast*, 2013, 22(s2): 38–43.

(责任编辑: 冉明会)