

· 国外医学报道 ·

腋窝淋巴结阴性的乳腺癌患者接受化疗序贯 内分泌治疗与单用内分泌辅助治疗的比较： 雌激素和孕激素受体表达的预测价值

ER 和 PR 状态是决定原发性乳腺癌患者接受辅助内分泌治疗是否有效的决定性因素。目前大多数指南均推荐对所有乳腺癌患者的标本都应行激素受体检测,且当激素受体阴性时,选择行全身辅助化疗。而如果患者的激素受体状态为弱阳性,则被认为接受内分泌治疗的疗效不确定,仍然推荐在接受内分泌治疗之外加用辅助化疗。那么,内分泌治疗有效和疗效不确定之间是否存在明确的界限?这一界限能否通过激素受体的连续性表达状态而确定?目前还未可知。因此,国际乳腺癌研究小组进行一系列试验,试图回答这一问题。

国际乳腺癌研究小组(International Breast Cancer Study Group, IBCSG)的临床随机试验Ⅷ和Ⅸ,主要比较绝经前、围绝经期(试验Ⅷ)及绝经后(试验Ⅸ)腋窝淋巴结阴性的侵袭性乳腺癌患者单独辅助内分泌治疗与序贯内分泌治疗和化疗之间的无病生存期差异。试验的前期报告包括组织病理学特点、ER 状态,其中激素受体检测采用放射免疫法或者免疫组织化学法,阳性评价采用公认标准。已报道的临床试验结果表明:ER 阴性的腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者从化疗中获益;ER 阳性的绝经后乳腺癌患者则不能从化疗中获益;ER 阳性的绝经前腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者,卵巢功能去势后接受化疗,虽然不能提高总生存率,但是对于年轻患者有从中获益的趋势。

为评价激素受体表达状态和辅助治疗疗效之间的关系,IBCSG 重新分析上述 2 项试验中患者的肿瘤标本或切片(行激素受体的免疫组织化学检测),从激素受体表达水平的连续性上探讨对化疗-内分泌治疗疗效预测的价值。该研究结果发表于 2008 年 3 月的《临床肿瘤杂志》(Journal of Clinical Oncology)。本文对其主要内容进行介绍。

1 患者和方法

临床试验Ⅷ入组的是绝经前和围绝经期腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者。其研究目的是比较接受 6 个周期环磷酰胺 + 氨甲喋呤 + 氟尿嘧啶(CMF)化疗后

接受 18 个月戈舍瑞林治疗的患者,与仅接受 6 个周期 CMF 或仅接受 24 个月戈舍瑞林治疗的患者之间无病生存期的差异。从 1990 ~ 1999 年,共有 1063 例患者随机入组。而临床试验入 IX 组的是绝经后腋窝淋巴结阴性患者,比较 3 个周期 CMF 化疗加 57 个月他莫昔芬治疗和单用他莫昔芬 5 年的无病生存期差异。从 1988 ~ 1999 年,共有 1669 例患者随机入组。在 1998 年之前,2 项临床试验中均有 ER 阳性、阴性和 ER 不确定(无法获得肿瘤标本)的患者入组,但是 1998 年之后,试验策略修改为只入组 ER 阳性患者,因为对于 ER 阴性患者,如果随机分组进入仅仅接受内分泌治疗组,则对其无病生存期有较大影响。

2 病理学方法

在 2 项临床试验的入组患者中,超过 80% 可获得肿瘤标本进行激素受体状态的免疫组织化学检测。在 IBCSG 中心病理实验室,对原发肿瘤标本进行免疫组织化学检测时采用的是双盲法。ER 单克隆抗体的克隆号为 1D5,稀释度 1:100;PR 单克隆抗体的克隆号为 1A6,稀释度对 1:800,均为 Dako 公司产品。免疫组织化学采用 EnVision 法。至少评价 10 个高倍视野(包含最少 2000 个侵袭性肿瘤细胞),核染色细胞和肿瘤细胞比值记录为总百分比。统计分析以染色细胞百分比计入,不记录染色细胞着色强度。ER 和 PR 表达分别约有 2% 和 3% 因为脱片且无法获得多余组织进行重新染色而无法评估其表达状态。

3 统计学方法

用非参数亚群治疗效果图像曲线(subpopulation treatment effect pattern plot, STEPP)方法评价不同激素受体连续表达状况相对应的疗效趋势。ER 和 PR 表达状态作为兴趣变量,而 ER 或 PR 亚群的治疗疗效用 5 年无病生存期的比例表示。

4 结果

在原入组临床试验Ⅷ的 1063 例绝经前腋窝淋巴结阴性乳腺癌患者中,有 883 例(83%)可检测 ER 和(或)PR 状态;而原入组临床试验Ⅸ的 1669 例绝经后腋窝淋巴结阴性患者中,1365 例(82%)可检测激素受体状态。临床特点和肿瘤病理学参数和原临床试验具有可比性。试验Ⅷ入组患者的平均年龄为 45 岁,43% 的患者肿瘤直径大于 2 cm,39% 的患者原发肿瘤分级为 T₃。在试验Ⅸ入组患者中,57% 的患者年龄大于 60 岁,50% 的患者行乳房切除术,39%

的患者肿瘤直径大于 2 cm, 36% 的患者肿瘤分级为 T₃。试验Ⅷ和Ⅸ的平均随访时间分别为 8.2 年和 9.4 年。

4.1 ER 和 PR 的表达和分布

绝经前患者, ER 和 PR 的平均表达率分别是 74% 和 60%, ER 和 PR 的相关度是 0.70; 绝经后患者的 ER 和 PR 平均表达率是 85% 和 17%, ER 和 PR 的相关度是 0.56。ER 的表达分布, 不管在绝经前还是绝经后患者中均呈现单峰分布模式。20% 的患者没有 ER 表达, 至少 50% 的患者 ER 表达率高于 70%, 少量患者 ER 表达率在 1% ~ 60% 之间, 只有 3% 的患者 ER 表达率少于 20%。与之不同的是, PR 表达呈现双峰模式。30% 的肿瘤无 PR 表达, 大量肿瘤的 PR 表达率在 1% ~ 100% 之间。而且 2 项临床试验患者分布差异较大, 超过 50% 的绝经后乳腺癌患者 PR 表达率低于 20% (包括 35% 的患者无 PR 表达); 而超过 50% 的绝经前乳腺癌患者 PR 表达率大于 60%。

在所有患者中, 大约 80% 的患者至少表达一种激素受体 (ER 或 PR 表达率 \geq 1%)。在绝经前及围绝经期妇女中, 70% 的患者 2 种受体均表达, 6% 的只表达 ER, 1.5% 表达 ER 而 PR 状态不可知, 少于 3% 的患者表达 PR 且不表达 ER (1.5%) 或 ER 不可知 (1.4%); 在绝经后患者中, 61% 的患者 2 中受体均表达, 15% 仅表达 ER, 3% 表达 ER 且 PR 状态不可知, 少于 2% 的患者表达 PR 且不表达 ER (0.4%) 或 ER 状态不可知 (1.3%)。

4.2 疾病反应

根据患者治疗方式和 ER、PR 的表达量, 采用 STEPP 分析法评价患者的 5 年无病生存率。在绝经前患者, 化疗序贯戈舍瑞林与单独使用戈舍瑞林相比, 在不同 ER 表达情况下均可获益。ER 阴性患者从中获益, 可以提高 13% 的无病生存率。在 ER 阴性患者亚群中, 单独使用 CMF 化疗比化疗序贯戈舍瑞林的 5 年无病生存率低。对于绝经前乳腺癌患者同时 ER 表达阳性时, CMF + 戈舍瑞林或者戈舍瑞林单独应用的治疗效果是变化的。例如, 在 ER 表达率小于 26% 时, 2 种治疗方式的 5 年生存率没有明显差异, 但是当 ER 表达率在 50% 和 78% 之间时, CMF + 戈舍瑞林的 5 年生存率优于单用戈舍瑞林。绝经后患者中, 如果 ER 阴性, 则序贯化疗 + 他莫昔芬治疗比单用他莫昔芬治疗的无病生存率提高 20%。ER 表达率小于 6% 时, 这种获益仍存在。

STEPP 分析结果显示, 根据 PR 状态所采用的治疗疗效反应与 ER 类似。进一步分析 ER 表达率 \geq 1% 的患者, PR 表达状况会不会提供额外的预测价值。对于绝经前 ER 阳性患者, 如果 PR 表达缺失或表达率小于 6%, 则 CMF + 戈舍瑞林比单用戈舍瑞林获益更多, 5 年无病生存率差异有 20%; 然而在 PR 表

达率高的患者中不存在。PR 阴性 ER 阳性的患者, ER 的平均表达率是 60%, 而 PR、ER 均阳性的患者, ER 的平均表达率是 80%。在绝经后患者中, CMF 序贯他莫昔芬治疗在 PR 低表达患者中获益, 但是, ER 阳性、PR 阴性的患者却不能从 CMF + 他莫昔芬中获益, 这一结果不一致。PR 阴性的患者 ER 的平均表达率是 82%, ER、PR 均阳性的患者 ER 平均表达率是 80%。

5 小结

PR 表达水平在绝经前患者较高, 但是 ER 表达水平则在绝经后患者较高, 因此, 绝经后患者具有更高比例的 ER 阳性、PR 阴性(15%), 绝经前和围绝经期此比例仅为 5%。这一现象提示老年患者循环血中雌激素水平下降, 导致 ER 激活减少, 因此 PR 基因转录减少。虽然比例很低, 仍然有部分患者仅表达 PR 而不表达 ER。这可能是 ER 的假阴性结果和免疫组织化学实验操作有关。通过 STEPP 方法分析发现, 随着 ER 表达水平的提高, 化疗的获益降低, 提示 ER 表达率不高时, 单用内分泌治疗是不足够的。PR 表达和治疗疗效的关系和 ER 类似。但是, 对于绝经前患者, ER 阳性、PR 阴性或低表达的患者尤其能从化疗中获益, 绝经后患者无此现象。研究发现对于年龄大于 40 岁的 ER 阳性患者, 术后早期应用 3 个周期 CMF 化疗与 6 个周期化疗相比, 疗效相当。而且 ER 阴性患者也能从 3 个周期化疗中获益, 因此, 该研究认为对于临床实验 IX 中入组的患者, 3 个周期术后化疗可能是值得进一步研究和推广的。虽然该实验没有发现绝经后 ER 强阳性患者能从术后化疗中获益, 但是早期乳腺癌试验的合作小组(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)发现, 绝经后 ER 阳性患者也能从化疗中获益。同 IBCSG 试验 IX 相似的临床试验还有 NSABBP 试验 B-20。该试验比较 ER 阳性患者 CMF 序贯他莫昔芬与他莫昔芬治疗的效果, 发现大于 60 岁患者中, 增加化疗后获益较少, 然而患者年龄小于 49 岁或 50 ~ 59 岁之间时, 从化疗中的实际获益更大。2005 年 St Gallen 一致推荐对于患者激素受体状态不明, 或者激素受体表达细胞量或性质达不到足够的内分泌治疗反应需要时, 应增加辅助化疗。但该试验发现, 对于激素受体状态和疗效预测的关系, 不能简单地选择一个受体表达状态的点, 而需要连续变量监测。

(周艳 摘编 范林军 审校)

(收稿日期: 2008-11-02)

(本文编辑: 范林军)

周艳. 雌激素和孕激素受体表达的预测价值[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2(6): 710-713.