

· 综述 ·

对乳腺癌雌孕激素受体检测的认识

吴世凯 宋三泰

自从 1896 年英国医师 Beatson 博士应用双侧卵巢切除治疗晚期乳腺癌首获成功、开启内分泌治疗乳腺癌的大幕,迄今已有一百多年了。而 ER、PR 的发现及其与乳腺癌患者预后的相关性,以及应用 ER、PR 筛选内分泌治疗优势人群,又把乳腺癌的内分泌治疗推上了新的水平高度。但在这其中学者们一直没有停止过对 ER、PR 认识的深入探讨,而近 20 年来随着 ER、PR 检测技术的丰富和发展,临床医师在应用 ER、PR 指导临床实践的过程中,发现有关 ER、PR 检测存在原发灶与转移灶不一致、阳性阈值界定不准确等诸多问题。具体概括如下:(1) ER、PR 检测存在高达 20% 的检测误差率,检测技术需要标准化;(2) ER、PR 阳性的阈值标准需要更新;(3) ER、PR 检测的适用人群需要明确。本文将结合美国《临床肿瘤学杂志》新近出版的《美国临床肿瘤学会(ASCO)/美国病理学家学会(CAP)推荐的 ER、PR 的免疫组织化学检测指南》^[1],对乳腺癌 ER、PR 检测的诸多问题进行评述和探讨。

1 ER、PR 检测技术的标准推荐

从 20 世纪 70 年代起,配体结合实验开始用于检测乳腺癌患者雌激素受体并用于指导乳腺癌的临床治疗^[2]。但从 20 世纪 90 年代早中期,免疫组织化学法因操作简便、重复性好、成本低廉等优势,逐渐取代配体结合实验法,成为目前临床上广泛应用的雌孕激素受体检测技术^[3]。近年来,21 个基因检测技术已广泛应用于乳腺癌预后指导。由于该项检测包括 ER、PR 基因表达状态的检测,有学者提出可否应用 ER、PR 的 RT-PCR 检测结果来指导乳腺癌患者的内分泌治疗。但研究发现应用免疫组织化学、RT-PCR 检测 ER、PR,分别存在 9% 和 12% 的不一致性^[4]。并且,目前还没有应用 21 个基因检测 ER、PR 指导临床内分泌治疗的研究报告,更没有该项技术与患者临床疗效的相关性研究,因此,目前还不推荐 21 个基因检测技术应用于 ER、PR 检测,免疫组织化学检测仍是 ER、PR 的标准临床推荐。

2 ER 免疫组织化学检测阈值的界定

ER 阳性阈值标准的确定从一开始就贯穿于每种检测技术。早期应用放射免疫标记的配体结合半定量法检测 ER 表达状态时,美国食品及药物管理局(FDA)和学术界均把 $>10 \text{ fmol/mg}$ 作为 ER 的阳性标准,但是当时不少研究发现 ER 定量 $<10 \text{ fmol/mg}$ 的乳腺癌患者,若接受内分泌治疗其疗效也优于 ER 定量为 0 fmol/mg 的患者,于是有学者认为 ER 定量的阳性标准可以推荐为 $>3 \text{ fmol/mg}$ ^[5-6]。

当 20 世纪 90 年代免疫组织化学技术出现并显示出优于传统配体结合实验法时,学者们则过多关注这两种手段指导内分泌治疗的疗效相关性比较,为了尽快得到两种检测手段孰优孰劣的结论,学术界普遍简单地沿用了“10”作为两种手段的阈值标准,也就是免疫组织化学检测阳性细胞数 $>10\%$ 为阳性,配体结合实验 $>10 \text{ fmol/mg}$ 为阳性^[3,7]。

从 20 世纪 90 年代开始的大量两种 ER 检测技术比较研究中,学者们发现免疫组织化学技术等同或优于配体结合实验,对于低至 1% 阳性细胞的乳腺癌患者仍有相同价值,也就是说,1% 乳腺癌细胞 ER 阳性的患者同样可从内分泌治疗中获益^[7]。鉴于应用他莫昔芬和其他内分泌药物治疗后,ER 阳性乳腺癌患者的死亡率显著下降,以及该类药物较低的毒性,ASCO 专家组一致推荐 $\geq 1\%$ 为 ER 细胞阳性,可以接受内分泌治疗,而 $<1\%$ 为阴性,不可以接受内分泌治疗^[1]。由于阳性标准的改变将导致接受内分泌治疗的患者有所增加,所以,ASCO 专家组特别提醒:对于 1% ~ 10% ER 阳性患者的内分泌治疗选择,临床医师和患者一定要权衡内分泌治疗的利弊再行决定。

3 PR 免疫组织化学检测阳性阈值的界定

大量的临床研究已经证实 ER、PR 的表达水平与乳腺癌患者的总生存率、无瘤生存率、无复发生存率、无进展生存率及临床有效率密切相关。果然一些研究者认为 PR 状态对乳腺癌患者预后的预测价值不如 ER,但是不少研究显示 PR 状态是独立于 ER 状态的预测指标^[8],特别是对于绝经前的乳腺癌患者^[9]。回顾性资料显示,免疫组织化学技术检测 PR 低至 $\geq 1\%$ 阳性细胞的乳腺癌患者,PR 检测同样有预后预测价值,该组患者的总生存率、无瘤生存率均优于 PR $<1\%$ 的患者^[8]。对于转移性乳腺癌患者,如果以 $\geq 1\%$ 阳性细胞为阳性阈值标准,也显示出患者临床疗效和总生存与阳性阈值具有相关性,所以 PR 免疫组织化学检测的阳性阈值标准为 $\geq 1\%$ 阳性细胞^[10]。

4 ER、PR 免疫组织化学检测的适应范围

目前,业界和 ASCO 专家组一致意见认为,所有新确诊的浸润性乳腺癌患者均应进行 ER、PR 检测,对于同时发现的多发肿瘤病灶,应至少检测一个病灶,优选最大的病灶^[1]。对于新确诊的导管原位癌(DCIS)患者,通常也推荐检测 ER、PR。此推荐是基于 NSABP B24 的研究结果,该研究在其中部分 DCIS 患者术后 10 年的随访过程中,发现接受他莫昔芬辅助治疗的受体阳性患者,其同侧和对侧乳腺癌的发生率减少了 40% ~ 50%^[11]。这项研究结果也得到其他诸如浸润性乳腺癌、转移性乳腺癌等相关研究结果的支持,所以 ASCO 专家组认为对于 DCIS 患者,进行 ER 检测是有一定价值的。但鉴于上面研究结论的有限性,专家组建议是否进行检测,可由临床专家和患者权衡决定,不再作为标准推荐。但对于复发转移的乳腺癌患者应当重新检测 ER、PR,因为目前的所有检测技术都存在一定的假阴性,并且肿瘤细胞在一定时间过程中,可能会出现受体表达状态的改变^[12-13],而这种细胞受体表型的改变将直接导致治疗策略的改变(表 1)。本单位近期比较分析了 446 例乳腺癌患者原发灶与转移灶的受体状态,结果发现 ER、PR 和 HER-2 免疫组织化学检测原发灶阴性者中转移灶阳性者分别占 24.7% (46/186),20.5% (41/200) 及 5.1% (14/276),而在原发灶阳性者中转移灶阴性者分别占 33.5% (87/260),52.8% (130/246) 及 33.3% (14/42),总的转化率分别为 29.8% (133/446)、38.3% (171/446) 和 8.8% (28/318)(表 2),因此,复发转移部位的穿刺活检非常必要。

表 1 乳腺癌原发灶和转移灶细胞受体状态免疫组织化学检测的转化率 (%)

文献作者	治疗后受体状态转化率	ER 转化率	PR 转化率	HER-2 转化率
Amir ^[14]	14.0	16.0	40.0	10.0
Curigliano ^[15]	12.1	14.5	48.6	13.9

表 2 本单位乳腺癌患者原发灶与转移灶细胞受体状态免疫组织化学检测结果 (例)

原发灶	转移灶 ER		转移灶 PR		转移灶 HER-2 ^a	
	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
阴性	140	46	159	41	262	14
阳性	87	173	130	116	14	28

a:因免疫组织化学法检测 HER-2 结果(++)为“HER-2 不确定”的病例,故本研究排除了这部分病例,HER-2 结果明确的病例总数为 318 例。

5 ER、PR 免疫组织化学检测的质控

据最新资料统计,目前 ER、PR 免疫组织化学检测结果的假阳性和假阴性率高达 20%^[1],这就意味着部分乳腺癌患者在接受不应该接受的治疗,或者

未接受应该接受的治疗,这种现状无论是医师和患者都是无法接受的。解决问题的关键就是 ER、PR 免疫组织化学检测技术的质量控制。2008 年 ASCO 专家会议^[1]对于该内容进行了严格的规定,以确保检测过程规范、结果准确、报告清晰。具体包括:(1)明确该检测方法准确反应患者肿瘤细胞 ER、PR 状态的技术环节,包括标本固定、固定时间、内外对照设定、阳阴性界定标准、结果分析和报告等;(2)制定提高 ER、PR 免疫组织化学检测准确性的规章制度;(3)制定提高 ER、PR 免疫组织化学检测准确性的外部质控标准;(4)进行 ER、PR 免疫组织化学检测规范的教育、培训、推广和实施。

【关键词】 乳腺肿瘤;雌激素受体;孕激素受体;检测

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(16): 2784-2795.
- [2] McGuire W, Carbone PP, Sears ME, et al. Estrogen receptors in human breast cancer[J]//McGuire WL, Carbone PP, Vollmer EP. Estrogen receptors in human breast cancer. New York: Raven Press, 1975: 1-7.
- [3] Cowen PN, Teasdale J, Jackson P, et al. Oestrogen receptor in breast cancer: Prognostic studies using a new immunohistochemical assay[J]. Histopathology, 1990, 17(4): 319-325.
- [4] Badve SS, Baehner FL, Gray RP, et al. Estrogen and progesterone receptor status in ECOG 2197: Comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15): 2473-2481.
- [5] Osborne CK, Yochmowitz MG, Knight WA 3rd, et al. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer[J]. Cancer, 1980, 46(12): 2884-2888.
- [6] Knight WA 3rd, Osborne CK, McGuire WL. Hormone receptors in primary and advanced breast cancer[J]. Clin Endocrinol Metab, 1980, 9(2): 361-368.
- [7] Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(5): 1474-1481.
- [8] Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T, et al. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: A validation study[J]. Mod Pathol, 2004, 17(5): 1545-1554.
- [9] Stendahl M, Ryden L, Nordenskjold B, et al. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(15): 4614-4618.
- [10] Yamashita H, Yando Y, Nishio M, et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer, 2006, 13(1): 74-83.
- [11] Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase Trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(21): 3381-3387.
- [12] Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? [J]. Ann Oncol, 2009, 20(9): 1499-1504.

- [13] Mustafa K, Edi B, Andrew D, et al. The need to examine metastatic tissue at the time of progression of breast cancer: is re-biopsy a necessity or a luxury? [J]. Curr Oncol Rep, 2011, 13(1):17-25.
- [14] Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 30(6):587-592.
- [15] Curigliano G, Bagnardi V, Viale G, et al. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? [J]. Ann Oncol, 2011, 22(10):2227-2233.

(收稿日期:2012-03-07)

(本文编辑:罗承丽)

吴世凯, 宋三泰. 对乳腺癌雌孕激素受体检测的认识[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2012, 6(3):304-308.

