

· 论著 ·

ER(-)/PR(+) 乳腺癌的临床病理特点及预后分析

孙亚冬 李连方 刘山青 李永 张崇建 毛启新 申衍 崔树德

【摘要】 目的 探讨 ER(-)/PR(+) 乳腺癌的临床病理特点及预后。**方法** 回顾性分析 2005 年 1 月至 2008 年 12 月郑州大学附属肿瘤医院乳腺科收治的 762 例乳腺癌患者的临床病理资料。根据 ER、PR 表达情况将患者分为 3 组,即 ER(-)/PR(+) 组 179 例,ER(-)/PR(-) 组 300 例,ER(+)/PR(+) 组 283 例。分析 3 组患者的年龄、月经状态、肿瘤大小、组织学分级、脉管侵犯、淋巴结状态、HER-2 状态及组织学类型等临床指标。其中,年龄、月经状态、脉管侵犯、HER-2 状态和组织学类型等计数资料比较,采用 χ^2 检验,组间两两比较采用 χ^2 分割法;肿瘤大小、组织学分级等级资料比较,采用 Kruskal-Wallis H 检验。并用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,用 Log-rank 法进行组间比较。**结果** ER(-)/PR(+) 组、ER(-)/PR(-) 组及 ER(+)/PR(+) 组中,发病年龄 < 50 岁者分别占 56.4% (101/179), 62.7% (188/300) 和 35.0% (99/283), 3 组相比,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 47.497, P < 0.001$), 其中, ER(-)/PR(+) 组患者发病年龄比 ER(+)/PR(+) 组患者明显年轻 ($\chi^2 = 20.535, P < 0.017$), 而与 ER(-)/PR(-) 组相比,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.825, P > 0.017$); 并且, 3 组肿瘤组织学分级差异也有统计学意义 ($\chi^2 = 30.362, P < 0.001$), 其中, ER(-)/PR(+) 组肿瘤的组织学分级比 ER(+)/PR(+) 组高 ($P = 0.017$), 而与 ER(-)/PR(-) 组相比,差异无统计学意义 ($P = 0.126$); 3 组间 HER-2 阳性表达差异也有统计学意义 ($\chi^2 = 56.518, P < 0.001$), 其中, ER(-)/PR(+) 组 HER-2 阳性比例明显高于 ER(-)/PR(-) 组和 ER(+)/PR(+) 组 ($\chi^2 = 6.298, 51.044, P$ 均 < 0.017)。中位随访 62 个月 (17 ~ 94 个月), ER(-)/PR(+) 组、ER(-)/PR(-) 组及 ER(+)/PR(+) 组患者 5 年 DFS 率分别为 44%、40% 和 74%, 5 年 OS 率分别为 87%、77% 和 95%, 3 组相比,差异均有统计学意义 (5 年 DFS 率比较, $\chi^2 = 95.269, P < 0.001$; 5 年 OS 率比较, $\chi^2 = 45.768, P < 0.001$), 其中, ER(-)/PR(+) 组 5 年 DFS 率和 OS 率均低于 ER(+)/PR(+) 组 ($\chi^2 = 56.276, P < 0.001$; $\chi^2 = 17.454, P < 0.001$), 而与 ER(-)/PR(-) 组相比, 5 年 DFS 率的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.010, P = 0.083$), 5 年 OS 率高于 ER(-)/PR(-) 组 ($\chi^2 = 5.549, P = 0.018$)。**结论** ER(-)/PR(+) 乳腺癌具有发病年龄早、组织学分级高、HER-2 阳性率高等特点,与 ER(+)/PR(+) 乳腺癌相比有更强的侵袭性和更差的预后,临床病理特征及预后与 ER(-)/PR(-) 乳腺癌更类似,值得深入探索。

【关键词】 乳腺肿瘤; 受体, 雌激素; 受体, 孕酮; 免疫组织化学

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

Clinicopathological characteristics and prognosis analysis of ER(-)/PR(+) breast cancer Sun Yadong, Li Lianfang, Liu Shanqing, Li Yong, Zhang Chongjian, Mao Qixin, Shen Yan, Cui Shude. Department of Breast Diseases, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Cui Shude, Email: cuishude116@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological characteristics of ER(-)/PR(+) breast cancer and patients' prognosis. **Methods** We retrospectively analyzed the clinicopathological data of 762 breast cancer patients in the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University between January 2005 and December 2008. According to their ER and PR status, they were divided into three groups: ER(-)/PR(+) group ($n = 179$), ER(-)/PR(-) group ($n = 300$), and ER(+)/PR(+) group ($n = 283$). Clinicopathological

parameters including age, menstruation, tumor size, histological grade, lymphatic or vascular invasion, lymph node status, HER-2 status and histological grade were evaluated. The numeration data including age, menstruation, lymphatic or vascular invasion, HER-2 status and histological type were compared among groups using χ^2 test, Pairwise comparison was conducted using χ^2 segmentation. The ranked data including tumor size and histological grade were compared using Kruskal-Wallis H test. Kaplan-Meier method was used for survival analysis and log-rank test was used for group comparison. **Results** The proportion of the patients <50 years was 56.4% (101/179) in ER(-)/PR(+) group, 62.7% (188/300) in ER(-)/PR(-) group and 35.0% (99/283) in ER(+)/PR(+) group, indicating a significant difference ($\chi^2=47.497$, $P<0.001$). The onset age in ER(-)/PR(+) group were significantly younger than that in ER(+)/PR(+) group ($\chi^2=20.535$, $P<0.017$) while there was no significant difference between ER(-)/PR(-) group and ER(-)/PR(+) group ($\chi^2=1.825$, $P>0.017$). There was a significant difference in histological grade among three groups ($\chi^2=30.362$, $P<0.001$). ER(-)/PR(+) group had a higher histological grade compared with ER(+)/PR(+) group ($P=0.017$) while no significant difference was found between ER(-)/PR(+) group and ER(-)/PR(-) group ($P=0.126$). There was a significant difference in HER-2 expression among three groups ($\chi^2=56.518$, $P<0.001$), and HER-2 positive rate in ER(-)/PR(+) group was significantly higher than that in the other two groups ($\chi^2=6.298$, 51.044, both $P<0.017$). The patients were followed up for median 62 months (17-94 months). The 5-year DFS was 44%, 40% and 74% in ER(-)/PR(+) group, ER(-)/PR(-) group and ER(+)/PR(+) group, respectively, and the 5-year OS was 87%, 77% and 95% in ER(-)/PR(+) group, ER(-)/PR(-) group and ER(+)/PR(+) group, respectively. The 5-year DFS and OS both presented significant differences (the 5-year DFS: $\chi^2=95.269$, $P<0.001$; the 5-year OS: $\chi^2=45.768$, $P<0.001$). The 5-year DFS and OS in ER(-)/PR(+) group were significantly lower than those in ER(+)/PR(+) group ($\chi^2=56.276$, $P<0.001$; $\chi^2=17.454$, $P<0.001$), while no significant difference was noted in the 5-year DFS between ER(-)/PR(+) group and ER(-)/PR(-) group ($\chi^2=3.010$, $P=0.083$), and the 5-year OS in ER(-)/PR(+) group was higher than that in ER(-)/PR(-) group ($\chi^2=5.549$, $P=0.018$). **Conclusions** ER(-)/PR(+) breast cancer has young age of onset, advanced histological grade and high rate of HER-2 positive. It has clinicopathological characteristics and prognosis similar to ER(-)/PR(-) tumor, but stronger invasion and worse prognosis compared with ER(+)/PR(+) tumor, which requires further research.

【Key words】 Breast neoplasms; Receptors, estrogen; Receptors, progesterone; Immunohistochemistry

乳腺癌是一种异质性疾病,有着不同的生物学特性和临床预后。激素受体阳性乳腺癌是最常见的一种类型,约占 75%~85%^[1]。既往研究表明,ER 和 PR 的表达状态对激素受体阳性乳腺癌的预后具有重要预测作用。临床上 ER(-)/PR(+) 乳腺癌并不常见,文献报道发生率为 1%~4%^[2-3],并且一直存在着很大的争议,本研究通过回顾性地分析 ER(-)/PR(+) 乳腺癌的临床病理特征和预后,更好地了解这一类型乳腺癌的生物学特性,以指导个体化治疗。

资料与方法

一、一般资料

回顾性分析 2005 年 1 月至 2008 年 12 月间于郑州大学附属肿瘤医院乳腺科确诊的乳腺癌患者资料。根据纳入、排除标准,共选取 762 例患者,其中 ER(-)/PR(+) 者 179 例,ER(+)/PR(+) 者 283 例,

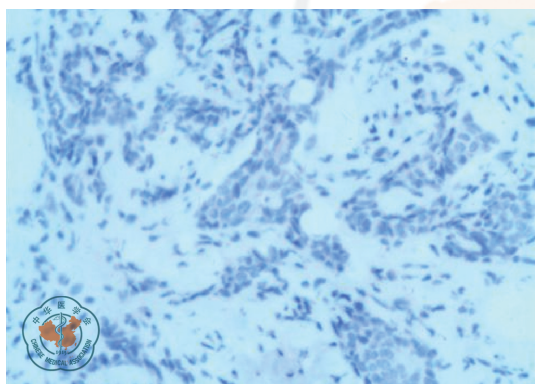
ER(-)/PR(-) 者 300 例。此外,也收集到部分 ER(+)/PR(-) 患者,但考虑到 ER(+)/PR(+), ER(-)/PR(-) 组往往代表了乳腺癌相对最好和最差的预后分型^[4-5],本研究旨在重点分析 ER(-)/PR(+) 乳腺癌的特点,并试图与预后最好及最差乳腺癌分子亚型进行比较,故未将 ER(+)/PR(-) 组患者纳入分析,特此说明。本研究经医院伦理委员会批准。

患者入组标准:(1)病理确诊为乳腺癌患者;(2)临床病理资料完整;(3)ER、PR 阳性[即(+),阳性细胞百分数 $\geq 1\%$];(4)患者均接受了手术和术后系统治疗,手术方式包括乳房全切和保留乳房手术,保留乳房术后和淋巴结阳性的患者常规行放射治疗,辅助化疗、辅助内分泌治疗及靶向治疗均按 NCCN 指南^[6]进行。排除双侧乳腺癌、男性乳腺癌、DCIS 以及接受过新辅助化疗及新辅助内分泌治疗

的患者。

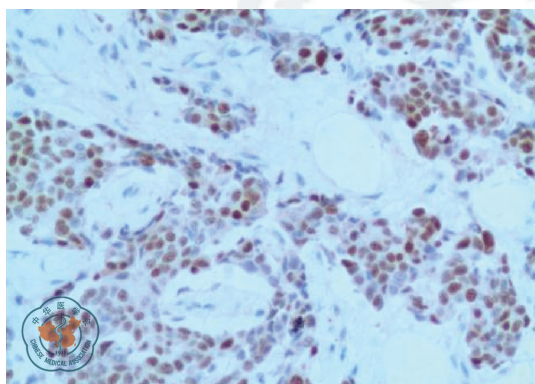
二、病理诊断

术后完整大体标本经 2 位病理医师检查,标本进行连续切片。对于原发肿瘤的组织学分级参照诺丁汉组织学分级系统,根据核分裂象、细胞极性、是否合并坏死等分为低、中、高 3 个级别^[7]。临床病理参数包括年龄、月经状态、肿块大小、淋巴结状态、组织学分级、组织学类型、HER-2 状态及脉管侵犯等。免疫组织化学检测依照 2010 年美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国病理学家协会(CAP)标准,ER(图 1)及 PR 阴性[即(-)]的定义为<1%肿瘤细胞核染色阳性,ER 及 PR(图 2)阳性[即(+)]的定义为≥1%肿瘤细胞核染色阳性^[8]。HER-2 检测主要对浸润灶进行,HER-2-或+定义为阴性,即(-),3+定义为阳性,即(+),2+需进一步行 FISH 检测判断是否存在过表达^[9]。



注:<1%肿瘤细胞核染色阳性

图 1 乳腺癌组织中雌激素受体免疫组织化学染色阴性(HE ×200)



注:70%肿瘤细胞核染色阳性

图 2 乳腺癌组织中孕激素受体免疫组织化学染色阳性(HE ×200)

三、随访

对所有患者进行随访,术后 2 年内每 3 个月随

访 1 次,术后第 3~5 年每半年随访 1 次,术后 5 年每 1 年随访 1 次。每次随访进行彩色超声检查(乳腺、腹部、妇科),肿瘤血清标志物及体格检查,CT 及 X 线检查每 1 年进行 1 次,骨扫描检查每 1~2 年进行 1 次。

四、统计学分析

使用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理。年龄、月经状态、脉管侵犯、HER-2 状态及组织学类型等计数资料的比较采用 χ^2 检验,组间两两比较采用 χ^2 分割法(检验水准设为 0.017)。肿瘤大小、组织学分级等级资料的比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,并采用 Log-rank 法进行组间两两比较。3 组间各指标比较的检验水准 $\alpha = 0.050$ 。DFS 指从确诊乳腺癌到出现远处复发的时间,OS 指从确诊乳腺癌到出现死亡的时间,失访患者在分析时视为删失数据。

结 果

一、患者的临床病理特征

本研究共纳入 762 例患者,中位年龄 54 岁(19~86 岁),有 462 例激素受体阳性[ER(+)和/或 PR(+)]患者,并有 366 例接受了内分泌治疗,其中 271 例 ER(+)/PR(+)患者(74.1%,271/366),95 例 ER(-)/PR(+)患者(25.9%,95/366)。ER(-)/PR(+)乳腺癌占同期全部乳腺癌总数的 2.9%(179/6172)。

二、ER(-)/PR(+)组乳腺癌患者的临床病理特征

ER(-)/PR(+)组、ER(-)/PR(-)组和 ER(+)/PR(+)组患者年龄<50 岁者分别为 101 例(56.4%)、188 例(62.7%)和 99 例(35.0%),3 组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 47.497, P < 0.001$),其中,ER(-)/PR(+)组患者发病年龄比 ER(+)/PR(+)组患者明显年轻($\chi^2 = 20.535, P < 0.017$),而与 ER(-)/PR(-)组相比,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.825, P > 0.017$);3 组肿瘤间组织学分级差异也有统计学意义($\chi^2 = 30.362, P < 0.001$),其中,ER(-)/PR(+)组肿瘤的组织学分级比 ER(+)/PR(+)组高($P = 0.017$),而与 ER(-)/PR(-)组相比,差异无统计学意义($P = 0.126$);3 组间 HER-2 阳性表达差异也有统计学意义($\chi^2 = 56.518, P < 0.001$),其中,ER(-)/PR(+)组 HER-2 阳性比例明显高于 ER(-)/PR(-)组和 ER(+)/PR(+)组($\chi^2 = 6.298, 51.044, P$ 均 < 0.017)(表 1)。

表 1 ER(-)/PR(+)组、ER(-)/PR(-)组和 ER(+)/PR(+)组乳腺癌患者的临床病理特征[例(%)]

组别	例数	年龄		月经状态		肿瘤大小			组织学分级 ^a		
		<50 岁	≥50 岁	绝经前	绝经后	T1	T2	T3	I	II	III
ER(-)/PR(+)组	179	101(56.4) ^a	78(43.6)	95(53.1) ^b	84(46.9)	42(23.5)	97(54.2)	40(22.3)	19(10.6)	81(45.3)	79(44.1)
ER(-)/PR(-)组	300	188(62.7)	112(37.3)	186(62.0)	114(38.0)	65(21.7)	176(58.7)	59(19.6)	14(4.7)	133(44.3)	153(51.0)
ER(+)/PR(+)组	283	99(35.0)	184(65.0)	124(43.8)	159(56.2)	86(30.4)	149(52.6)	48(17.0)	23(8.2)	181(63.9)	79(27.9)
χ^2 值		47.497		19.338		5.685 ^f			30.362 ^f		
P 值		<0.001		<0.001		0.058			<0.001		

组别	例数	脉管侵犯		淋巴结状态		HER-2 状态		组织学类型	
		有	无	阴性	阳性	阳性	阴性	浸润性导管癌	其他类型 ^g
ER(-)/PR(+)组	179	39(21.8) ^d	140(78.2)	98(54.7)	81(45.3)	117(65.4) ^e	62(34.6)	147(82.1)	32(17.9)
ER(-)/PR(-)组	300	86(28.7)	214(71.3)	163(54.3)	137(45.7)	161(53.7)	139(46.3)	257(85.7)	43(14.3)
ER(+)/PR(+)组	283	55(19.4)	228(80.6)	174(61.5)	109(38.5)	89(31.4)	194(68.46)	227(80.2)	56(19.8)
χ^2 值		7.316		3.562		56.518		3.121	
P 值		0.026		0.168		<0.001		0.210	

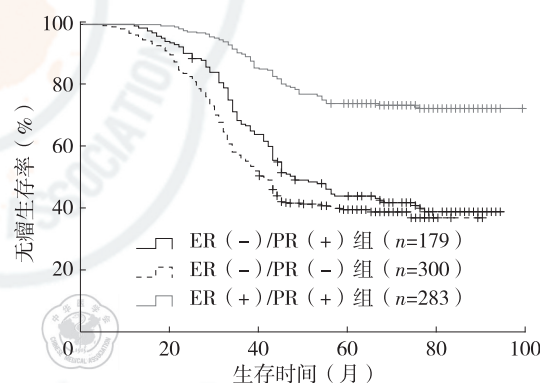
注:^a与 ER(+)/PR(+)组相比, $\chi^2=20.535, P<0.017$; ^b与 ER(+)/PR(+)组相比, $\chi^2=19.338, P<0.017$; ^cER(-)/PR(+)组与 ER(+)/PR(+)组相比, $P=0.017$; ^d与 ER(+)/PR(+)组相比, $\chi^2=6.769, P<0.017$; ^e分别与 ER(-)/PR(-)组、ER(+)/PR(+)组相比, $\chi^2=6.298, 51.044, P$ 均<0.017。^fKruskal-Wallis H 检验; ^g包括浸润性小叶癌、黏液癌、髓样癌及神经内分泌癌;ER 为雌激素受体;PR 为孕激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2

三、3 组患者的预后及生存分析

中位随访 62 个月(17~94 个月),失访患者 27 例,失访率为 3.5%(27/762)。ER(-)/PR(+)组、ER(-)/PR(-)组、ER(+)/PR(+)组患者 5 年 DFS 率分别为 44%、40% 和 74%,5 年的 OS 率分别为 87%、77% 和 95%,3 组相比,差异均有统计学意义(5 年 DFS 率: $\chi^2=95.269, P<0.001$;5 年 OS 率: $\chi^2=45.768, P<0.001$)。其中,ER(-)/PR(+)组与 ER(+)/PR(+)组相比,患者 5 年 DFS 率和 OS 率的差异均有统计学意义($\chi^2=56.276, P<0.001$; $\chi^2=17.454, P<0.001$),而与 ER(-)/PR(-)组相比,5 年 DFS 率差异无统计学意义($\chi^2=3.010, P=0.083$);ER(-)/PR(+)组 5 年 OS 率高于 ER(-)/PR(-)组($\chi^2=5.549, P=0.018$)(图 3、4)。

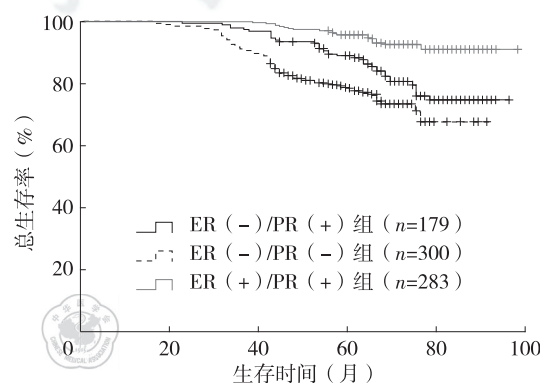
讨 论

ER、PR 状态是乳腺癌常规治疗的重要参考指标。据文献报道,约 75% 乳腺癌 ER 呈阳性表达,ER 和 PR 双阳性表达约占 65%,ER 和 PR 双阴性表达约 25%^[10]。ER(-)/PR(+)乳腺癌发生率很低,约为 1%~4%^[2-3]。虽然既往有学者认为这一结果是检验误差或肿瘤异质性造成的^[11],但这一类型乳腺癌在临床上是真实存在的。一项包括 4 053 例乳腺癌患者的研究,由 42 个实验室进行 ER、PR 检测,各实验室均严格质控以确保免疫组织化学结果准



注:3 组比较, $\chi^2=95.269, P<0.001$

图 3 3 组乳腺癌患者的无瘤生存曲线比较



注:3 组比较, $\chi^2=45.768, P<0.001$

图 4 3 组乳腺癌患者的总生存曲线比较

确、可靠,结果显示 ER(-)/PR(+)乳腺癌共 131 例,发生率约 2.7%,而且这些肿瘤更常见于小于 50 岁

的患者^[12]。在本研究中,ER(-)/PR(+)乳腺癌占同期全部乳腺癌总数的 2.9%(179/6172),且 ER(-)/PR(+)乳腺癌患者发病年龄更年轻,年龄<50 岁者占 56.4%(101/179),明显高于 ER(+)/PR(+)组(35.0%, 99/283),稍低于 ER(-)/PR(-)组(62.7%, 188/300),与上述报道类似。

此外,本研究显示 ER(-)/PR(+)乳腺癌组织学分级较高,HER-2 阳性率高,而在肿瘤大小、淋巴结状态、组织学类型方面与其他 2 组的差异均无统计学意义。中位随访 62 个月,观察 3 组患者的 DFS 发现,ER(-)/PR(+)组患者 DFS 率明显比 ER(+)/PR(+)组低,却与 ER(-)/PR(-)接近,而 3 组患者的 OS 率也有明显的差别,ER(+)/PR(+)组最高,ER(-)/PR(-)最低,而 ER(-)/PR(+)介于两者之间。这些结果提示与 ER(+)/PR(+)乳腺癌相比,ER(-)/PR(+)乳腺癌有更强的侵袭性,发病年龄早,组织学分级高,HER-2 扩增比例高,预后相对较差。

ER 状态对乳腺癌的独立预后作用已经被证实已久,但 PR 的作用始终存在争议^[13]。PR 是 ER 依赖型基因产物,PR 的表达受 ER 调控,ER 缺失往往提示 ER 通路阻断^[14]。研究发现,并非所有的 ER 阳性肿瘤对内分泌治疗敏感,ER 和 PR 共表达才是反映 ER 通路功能完整性的指标^[15]。一项对 ER 阳性转移性乳腺癌的研究表明,PR 水平与 DFS 和 OS 显著相关^[13]。在 ER 阳性的早期和进展期乳腺癌中,PR 独立的预后价值在很多研究中已经进行了探讨^[16-18],这些研究强烈支持 PR 状态不仅与 ER 功能相关,而且反映了 ER 和生长因子信号之间交互作用,PR 缺失是乳腺癌内分泌治疗耐受的潜在机制^[18]。

在临床上,单独 PR 状态并不常规用于指导治疗决策。尽管本研究 and 既往研究均显示,ER(-)/PR(+)乳腺癌患者比 ER(+)/PR(+)患者的 DFS 和 OS 率更低,但并不能反映 ER(-)/PR(+)肿瘤接受内分泌治疗真实的敏感性,因为这一类型中仅有一部分患者接受内分泌治疗(95/179,53.1%)。然而,这些发现从一定程度上证实了 PR 表达是反映 ER 通路功能状态的一个替代指标,并且,ER(-)/PR(+)乳腺癌仍可以从内分泌治疗中获益^[3]。此外,早期的一些研究已经建议参考 PR 状态确定初始治疗:ER(-)/PR(+)乳腺癌建议使用他莫昔芬序贯芳香化酶抑制剂,而 ER(+)/PR(-)肿瘤可以初始使用芳香化酶抑制剂,以减少对他莫昔芬耐

药^[18-19]。虽然尚需更多的临床研究来验证,但 luminal A 型乳腺癌定义中对 PR 表达程度的限定(PR≥20%)也进一步凸显了 PR 的价值^[17]。

目前更强调对激素受体状态的联合研究,美国、德国的指南推荐联合 ER 和 PR 状态确定内分泌治疗方案,而欧洲和英国的指南更多推荐参考 ER 状态,但对于 ER(-)/PR(+)乳腺癌的治疗推荐仍然比较少^[14]。一项使用美国国立癌症研究所 SEER(Surveillance, Epidemiology, and End Results)数据库中 11 项研究(包括 155 175 例患者)的 Meta 分析显示,与 ER(+)/PR(+)相比,ER(+)/PR(-)、ER(-)/PR(+)和 ER(-)/PR(-)亚型乳腺癌患者均具有更高的死亡风险,而且这些结果是独立于不同人口统计学和临床肿瘤特征的^[20-21]。另外,一些使用组织芯片分类的研究发现,ER(+)/PR(-)和 ER(-)/PR(+)肿瘤患者与 ER(+)/PR(+)者相比,均具有更低的 OS 率和 DFS 率^[3,22]。本研究也发现,ER(-)/PR(+)肿瘤中 HER-2 阳性率明显增高,HER-2 高表达往往可以与 ER 下游通路发生交互作用,进而反馈性地下调 ER 和 PR 的表达,可以在一定程度上解释此类型乳腺癌的侵袭性强、预后差的特点^[23]。

总之,ER(-)/PR(+)乳腺癌是确切存在的一种亚型,往往发生于年轻患者,组织学分级高,HER-2 阳性率高,对内分泌治疗有一定的反应性,但与 ER(+)/PR(+)乳腺癌相比有更强的侵袭性和更差的预后,生物学行为更类似于 ER(-)/PR(-)乳腺癌。尽管 ER(-)/PR(+)乳腺癌在临床上较为少见,其生物学机制尚需探索,但对于乳腺癌精准医学治疗是非常重要的,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Thike AA, Chng MJ, Fook-Chong S, et al. Immunohistochemical expression of hormone receptors in invasive breast carcinoma: correlation of results of H-score with pathological parameters [J]. Pathology, 2001, 33(1): 21-25.
- [2] Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma [J]. Cancer, 2005, 103(11): 2241-2251.
- [3] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor-positive phenotype [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4772-4778.
- [4] Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers [J]. Oncologist, 2011, 16 Suppl 1: 61-70.
- [5] Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as

- indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06 [J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(7): 1076-1087.
- [6] Carlson RW, McCormick B. Update: NCCN breast cancer clinical practice guidelines[J]. *J Nat Compr Canc Netw*, 2005, 3 Suppl 1: S7-11.
- [7] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up [J]. *Histopathology*, 1991, 19(5): 403-410.
- [8] 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 (unabridged version)[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(7): e48-72.
- [9] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(2): 158-160.
- [10] Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, et al. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening [J]. *J Clin Pathol*, 2000, 53(9): 688-696.
- [11] Ahmed SS, Thike AA, Zhang K, et al. Clinicopathological characteristics of oestrogen receptor negative, progesterone receptor positive breast cancers: re-evaluating subsets within this group[J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(4): 320-326.
- [12] Rhodes A, Jasani B. The oestrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast tumour: a biological entity or a technical artefact? [J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(1): 95-96.
- [13] Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, et al. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(10): 1973-1979.
- [14] Yu KD, Wu J, Shen ZZ, et al. Hazard of breast cancer-specific mortality among women with estrogen receptor-positive breast cancer after five years from diagnosis: implication for extended endocrine therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): E2201-2209.
- [15] Liu S, Chia SK, Mehl E, et al. Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(1): 53-61.
- [16] Briskin C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(6): 385-396.
- [17] Prat A, Cheang MC, Martín M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 203-209.
- [18] Cui X, Schiff R, Arpino G, et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(30): 7721-7735.
- [19] Fuqua SA, Cui Y, Lee AV, et al. Insights into the role of progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 931-932.
- [20] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 378(9793): 771-784.
- [21] Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(1): R6.
- [22] Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, et al. Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer [J]. *Human Pathol*, 2015, 46(11): 1776-1784.
- [23] Dowsett M. Overexpression of HER-2 as a resistance mechanism to hormonal therapy for breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2001, 8(3): 191-195.

(收稿日期:2016-12-11)

(本文编辑:罗承丽)

孙亚冬, 李连方, 刘山青, 等. ER(-)/PR(+)乳腺癌的临床病理特点及预后分析[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(6): 343-348.