

乳腺癌新辅助化疗对激素受体表达水平的影响

刘胜翠^{1*}, 刘 军^{2#}

¹青岛大学, 山东 青岛

²临沂市中心医院, 山东 沂水县

收稿日期: 2021年12月26日; 录用日期: 2022年1月16日; 发布日期: 2022年1月29日

摘 要

目的: 探讨乳腺癌新辅助化疗对激素受体表达水平的影响, 以及新辅助化疗疗效和激素受体表达的相关性。方法: 选择2017年1月至2019年12月我院收治的100例乳腺癌患者进行研究。收集患者的基本临床资料, 如年龄、肿瘤大小、淋巴结转移情况、是否绝经、AJCC临床分期等。使用超声引导下空芯针穿刺, 采集患者部分组织标本, 行常规病理和免疫组化检测; 符合入组标准患者入组接受多西他赛、表柔比星、环磷酰胺方案, 间隔3周, 为期6周的新辅助化疗, 化疗完成后接受手术治疗。术后行常规病理、免疫组化检测。比较新辅助化疗前后肿瘤组织标本的ER、PR阳性, 阴性互相转化状况, 以及ER、PR表达强度的变化情况, 了解新辅助化疗对激素受体ER、PR表达的影响。同时观察不同的ER、PR表达对新辅助治疗疗效的影响。结果: 新辅助化疗对激素受体ER、PR的表达状态及表达水平有显著影响。表达状态影响结果: 新辅助化疗之后, 11例患者ER的表达状态有变化, 其中6例患者ER阳性表达转为ER阴性, 5例患者ER阴性表达转为ER阳性, 新辅助化疗前、后ER的表达状态改变率为13.414%; 15例患者PR的表达状态有变化, 其中8例患者PR阳性表达转为PR阴性, 7例患者PR阴性表达转为PR阳性, 新辅助化疗前、后PR的表达状态改变率为18.292%。新辅助化疗之后, 虽然ER、PR的总体阳性表达率上升(72% vs. 86.56%; 60% vs. 71.95%), 但是ER、PR的表达水平发生明显变化, ER强阳性率较新辅助化疗前下降(30.49% vs. 40%), 弱阳性率较新辅助化疗前增加(7% vs. 13.41%), PR强阳性率较新辅助化疗前下降(10.97% vs. 21%), 弱阳性率较新辅助化疗前增加(36.58% vs. 11%)。本研究入组患者新辅助化疗客观缓解率(ORR) 74%, 其中完全缓解(CR) 35.00%, 部分缓解(PR) 39.00%, 疾病稳定(SD) 20.00%, 疾病进展(PD) 6.00%。经过病理评估pCR率为18.00%。新辅助化疗的治疗疗效与ER及PR表达状态显著相关, ER阴性组的有效率明显高于ER阳性组(96.43% vs. 65.28%, $P < 0.050$), ER阴性组的pCR率明显高于ER阳性组(60.71% vs. 1.39%, $P = 0.000$), PR阴性组的有效率明显高于PR阳性组(97.5% vs. 2.50%, $P = 0.000$), PR阴性组的pCR率明显高于PR阳性组(45% vs. 0.00%, $P = 0.000$)。结论: 新辅助化疗导致部分患者ER、PR表达状态发生转变, 其中ER、PR阳性转变成阴性的概率较高, ER、PR阴性转变成阳性的概率较低。

关键词

新辅助化疗, 乳腺癌, 激素受体, 雌激素, 孕激素, 表达水平

*第一作者。

#通讯作者。

Effects of Neoadjuvant Chemotherapy on Hormone Receptor Expression in Breast Cancer

Shengcui Liu^{1*}, Jun Liu^{2#}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Linyi Central Hospital, Yishui County Shandong

Received: Dec. 26th, 2021; accepted: Jan. 16th, 2022; published: Jan. 29th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the effects of neoadjuvant chemotherapy on hormone receptor expression in breast cancer. **Methods:** 100 breast cancer patients admitted to our hospital from January 2017 to December 2019 were selected for the study. Basic clinical data of the patients were collected, such as age, tumor size, lymph node metastasis, menopause, and AJCC pathological stage. Vacuum directional assisted puncture with a thick hollow core needle was used to collect part of the patient's pathological tissue samples. Receive docetaxel, epirubicin, cyclophosphamide and interval of 3 weeks for 6 weeks of neoadjuvant chemotherapy to evaluate the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy; The patient underwent resection of breast cancer and pathological tissue samples were collected during the operation. Immunohistochemical staining was performed on the pathological tissue samples collected twice to detect the expressions of ER and PR. **Results:** Neoadjuvant chemotherapy significantly affected the expression of hormone receptor ER and PR. **Results:** After neoadjuvant chemotherapy, the expression status of ER was changed in 11 patients, among which the positive expression of ER was changed to negative expression in 6 patients, and the negative expression of ER was changed to positive expression in 5 patients. The change rate of ER expression status before and after neoadjuvant chemotherapy was 13.414%. The expression status of PR was changed in 15 patients, among which PR positive expression was changed to PR negative expression in 8 patients and PR negative expression was changed to PR positive expression in 7 patients. The change rate of PR expression status before and after neoadjuvant chemotherapy was 18.292%. After neoadjuvant chemotherapy, the overall positive expression rate of ER and PR increased (72% vs. 86.56%; 60% vs. 71.95%), but the expression levels of ER and PR changed significantly, and the positive rate of ER was lower than that before neoadjuvant chemotherapy (30.49% vs. 40%). Weak positive rate increased before neoadjuvant chemotherapy (7% vs. 13.41%), strong positive rate of PR decreased (10.97% vs. 21%), and weak positive rate increased before neoadjuvant chemotherapy (36.58% vs. 11%). In this study, the objective response rate (ORR) of neoadjuvant chemotherapy was 74%, including complete response (CR) 35.00%, partial response (PR) 39.00%, disease stability (SD) 20.00%, and disease progression (PD) 6.00%. The pCR rate was 18.00% after pathological evaluation. The therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy was significantly correlated with the expression status of ER and PR. The effective rate of ER negative group was significantly higher than that of ER positive group (96.43% vs. 65.28%, $P < 0.05$), and the pCR rate of ER negative group was significantly higher than that of ER positive group (60.71% vs. 1.39%, $P = 0.000$). The effective rate in PR negative group was significantly higher than that in PR positive group (97.5% vs. 2.50%, $P = 0.000$), and the pCR rate in PR negative group was significantly higher than that in PR positive group (45% vs. 0.00%, $P = 0.000$). **Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy led to changes in the expression status of ER and PR in some patients, among which the probability of ER and PR positive changing to negative was high, while the probability of ER and PR negative changing to positive was low.

Keywords

Neoadjuvant Chemotherapy, Breast Cancer, Hormone Receptors, Estrogen, Progesterone, The Expression Level

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

由于新辅助化疗已成为乳腺癌临床治疗的重要方式, 而 ER、PR 的表达情况决定着乳腺癌的分子分型并影响新辅助治疗的疗效, 而新辅助治疗导致 ER、PR 表达状态转变的研究较少, 研究结论也并不一致[1] [2] [3] [4]。所以, 特拟定本项课题。本项课题拟通过对我院收治的可接受新辅助化疗的乳腺癌患者开展研究, 比较新辅助化疗前、后 ER、PR 表达状态及表达水平的改变, 以及不同的 ER、PR 表达状态和水平对新辅助化疗的治疗效果的影响, 以探讨新辅助化疗对乳腺癌患者 ER、PR 的影响, 新辅助化疗和 ER、PR 表达的相关性, 以了解 ER、PR 表达状态、水平的变化和新辅助化疗疗效是否有关, 状态的改变是否会给后续的辅助内分泌治疗疗效带来影响。以期为新辅助化疗的治疗策略及后续内分泌治疗的策略提供新的依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选择 2017 年 1 月至 2020 年 12 月我院收治的乳腺癌患者进行研究, 纳入标准: 临床表现及由粗针穿刺的病理组织活检结果均符合原发性乳腺癌的临床诊断标准; 病理类型均为浸润型导管癌; 美国癌症联合会 AJCC 临床病理分期为 IIA~IIIC 期; 均可接受新辅助化疗手段治疗; 为单侧发病; 初次入院治疗, 入院前未接受内分泌药物治疗、放射治疗及化疗等; 女性患者; 基本临床资料较完整, 可配合完成本次研究。排除标准: 病理类型为浸润型小叶癌等其它类型, AJCC 临床病理分期为 I、IV 期; 新辅助化疗时更换治疗方案; 合并其它器官恶性肿瘤; 伴有心、肺、肾、肝等其它器官功能损害; 合并严重传染性疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病等; 有手术治疗禁忌症, 或术后无法接受化疗; 基本临床资料缺失, 无法配合完成本次研究。

根据上述标准, 共纳入 100 例可接受新辅助化疗的女性乳腺癌患者进行本项研究, 年龄介于 30~60 岁, 平均年龄(45.02 ± 5.34)岁, 中位年龄为 45 岁。本项研究已经通过我院医学伦理委员会的审核, 患者及其家属均已签订本次研究的知情同意书。

2.2. 免疫组化检测

将新辅助化疗前及手术操作时切取的病理组织标本, 分别用 10% 的中性缓冲福尔马林固定, 石蜡包埋后且呈 4 μm 切片。根据试剂盒操作步骤进行 ER、PR 检测, 将切片标本粘附载玻片, 在 70℃ 下烘烤 1 h, 冷却后泡奶粉 10 分钟, 去离子水冲洗后上机(Benchmark XT), 运行, 运行结束, 洗洁精清洗, 经梯度酒精, 二甲苯透明, 封片; 在光镜下对 ER、PR 的表达情况进行观察统计。结果观察及判断: ER 和 PR 蛋白以细胞核内出现清晰棕色着色为阳性判定标准, 根据染色强度和癌细胞着色阳性细胞的百分率将 ER、PR 表达分为 4 级: <1% 记为(-), 1%~10% (+), 11%~50% (++) , >50% (+++)。若表达为(-), 则定义

为阴性;若表达为(+)-(+++),则定义为阳性。为提高观察结果的准确性,由我院病理科2名有丰富工作经验的医师分别进行观测、统计。两次病理组织标本中ER或PR的表达情况由阴性转为阳性,或由阳性转为阴性,视为ER或PR的表达状态改变,两次病理组织标本中ER或PR阳性细胞占比的改变,视为ER或PR的表达水平改变。

2.3. 治疗方法

待新辅助术前必要的检查完成之后,患者入研究组,按计划行TEC方案新辅助化疗。具体方案为:静脉滴注多西他赛75 mg/m²、表柔比星100 mg/m²、环磷酰胺500 mg/m²,化疗周期间隔3周,计划6周期,每2周期通过乳腺超声,磁共振评估新辅助疗效,首周期,末周期加做乳腺X线摄片。新辅助化疗结束后,对临床治疗的效果采用WHO实体瘤疗效评价标准。对化疗治疗的反应及其自身意愿,进行乳腺癌的保乳根治术或者改良根治术,或一期乳房重建手术。手术后进行常规石蜡病理,免疫组织化学检查。

2.4. 疗效评价

新辅助化疗结束后,对临床治疗的效果采用WHO实体瘤疗效评价标准,评价标准如下:肿瘤病灶组织消失为完全缓解CR,肿瘤病灶组织的最大直径×最大垂直径缩小≥50%为部分缓解PR,肿瘤病灶组织的最大直径×最大垂直径增加≥25%或有新病灶形成成为疾病进展PD,肿瘤病灶组织的最大直径×最大垂直径缩小但未及PR水平或最大直径×最大垂直径增大但未及PD水平为病情稳定SD。根据患者乳腺肿瘤状况,对化疗治疗的反应及其自身意愿,进行乳腺癌的保乳根治术或者改良根治术,或一期乳房重建手术。手术后进行常规石蜡病理,免疫组织化学检查。

2.5. 统计分析

本项研究的数据采取SPSS22.0软件统一处理、分析。计量资料用(均数±标准差)表示,进行t检验;计数资料采用卡方检验,P<0.05为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况

入院后,收集并统计患者的基本临床资料,见表1。

3.2. 化疗疗效评价

新辅助化疗后,74例患者有效,有效率为74%(74/100),其中,35例为CR(25.00%),39例为PR(49.00%),20例为SD(20.00%),6例为PD(6.00%)。经过病理组织的鉴定评估后,18例患者达到Pcr(18.00%)。

3.3. 新辅助化疗之前ER、PR表达情况与新辅助化疗之后疗效的相关性

新辅助化疗,ER阴性组的有效率明显高于ER阳性组(96.43% vs. 65.28%, P = 0.000),ER阴性组的pCR率明显高于ER阳性组(60.71% vs. 1.39%, P = 0.000),PR阴性组的有效率明显高于PR阳性组(97.5% vs. 2.50%, P = 0.000),PR阴性组的pCR率明显高于PR阳性组(45% vs. 0.00%, P = 0.000),见表2。

3.4. 新辅助化疗之前ER、PR表达状态的相互关系

新辅助化疗之前,72例ER阳性患者中PR阳性60例、PR阴性12例,28例ER阴性患者中PR阳性0例、PR阴性28例,ER与PR的表达状态呈明显相关(P = 0.000),见表3。

Table 1. Basic clinical data of 100 patients with breast cancer
表 1. 100 例乳腺癌患者基本临床资料

类别		例数(n)
年龄	≥45 岁	52
	<45 岁	48
肿瘤大小	≤2 cm	11
	2~5 cm	46
	≥5 cm	43
AJCC 分期	IIa 期	18
	IIb 期	36
	IIIa 期	31
	IIIb 期	5
	IIIc 期	10
有无淋巴结转移	有	83
	无	17
是否绝经	是	39
	否	61
ER 表达	阳性	72
	阴性	28
PR 表达	阳性	60
	阴性	40

Table 2. Correlation between the expression of ER and PR before neoadjuvant chemotherapy and the efficacy after neoadjuvant chemotherapy

表 2. 新辅助化疗之前 ER、PR 表达情况与新辅助化疗之后疗效的相关性

类别	n	治疗效果 n (%)		X ²	P 值	pCR n (%)	X ²	P 值
		CR + PR (有效)	SD + PD (无效)					
ER 阳性	72	47 (65.28%)	25 (34.72%)	10.168	0.000	1 (1.39%)	48.07	0.000
ER 阴性	28	27 (96.43%)	1 (3.57%)			17 (60.71%)		
PR 阳性	60	35 (58.33%)	25 (41.67%)	19.135	0.000	0 (0.00%)	32.92	0.000
PR 阴性	40	39 (97.5%)	1 (2.5%)			18 (45%)		

Table 3. Relationship between ER and PR expression before neoadjuvant chemotherapy
表 3. 新辅助化疗之前 ER、PR 表达状态的相互关系

类别	ER 阳性(72)	ER 阴性(28)	X2	P 值
PR 阳性(n)	60	0	58.3333	0.000
PR 阴性(n)	12	28		

注: PR 阳性值定义为 20%。

3.5. 新辅助化疗前、后 ER、PR 表达状态的变化情况

新辅助化疗之后, 11 例患者 ER 的表达状态有变化, 其中 6 例患者 ER 阳性表达转为 ER 阴性, 5 例患者 ER 阴性表达转为 ER 阳性, 新辅助化疗前、后 ER 的表达状态改变率为 13.414%; 15 例患者 PR 的表达状态有变化, 其中 8 例患者 PR 阳性表达转为 PR 阴性, 7 例患者 PR 阴性表达转为 PR 阳性, 新辅助化疗前、后 PR 的表达状态改变率为 18.292%, 见表 4。

Table 4. Changes of ER and PR expression before and after neoadjuvant chemotherapy
表 4. 新辅助化疗前、后 ER、PR 表达状态的变化情况

类别	阳性→阴性	阴性→阳性	无变化	类别	阳性→阴性
ER	6	5	71	ER	6
PR	8	7	67	PR	8

3.6. 新辅助化疗前、后 ER、PR 表达水平的变化情况

新辅助化疗之后, 虽然 ER、PR 的总体阳性表达率上升(72% vs. 86.56%; 60% vs. 71.95%), 但是 ER、PR 的表达水平发生明显变化, ER 强阳性率较新辅助化疗前下降(30.49% vs. 40%), 弱阳性率较新辅助化疗前增加(7% vs. 13.41%), PR 强阳性率较新辅助化疗前下降(10.97% vs. 21%), 弱阳性率较新辅助化疗前增加(36.58% vs. 11%), 见表 5。

Table 5. Changes of ER and PR expression levels before and after neoadjuvant chemotherapy
表 5. 新辅助化疗前、后 ER、PR 表达水平的变化情况

类别	表达状态(n)				阳性率 n (%)	强阳性率 n (%)	弱阳性率 n (%)	
	(-)	(+)	(++)	(+++)				
ER	治疗前	28	7	25	40	72 (72%)	40 (40%)	7 (7%)
	治疗后	11	11	35	25	71 (86.58%)	25 (30.49%)	11 (13.41)
PR	治疗前	40	11	28	21	60 (60%)	21 (21%)	11 (11%)
	治疗后	23	30	20	9	59 (71.95%)	9 (10.97%)	30 (36.58)

注: 新辅助化疗后, 共有 18 例获得病理完全缓解, 无法获得术后 ER、PR 等表达情况。

4. 讨论

在乳腺癌的诸多综合治疗措施中,新辅助化疗正逐渐成为临床关注的热点,目前,乳腺癌的局部晚期患者已较多地接受新辅助化疗,乳腺癌早期接受手术治疗之前,接受新辅助化疗的患者也逐渐增多[5][6]。传统的化疗方式多在恶性肿瘤切除手术之后开展,而新辅助化疗是在手术切除之前即对患者进行化疗,这一方式更有助于术前肿瘤病灶的缩小、抑制微转移的肿瘤组织、降低乳腺癌患者肿瘤分期、手术保留乳房的机会加大,并为肿瘤化疗方案的评价提供参考依据[7][8][9]。

乳腺上皮细胞内存在 ER、PR 等多种激素的受体,其中,ER 是一种二聚体蛋白,其构成蛋白的沉降系数是 4S、65,000 的分子量[10],体内雌激素结合 ER 后诱发形成 PR,乳腺上皮细胞核中 ER 复合体数量与 PR 合成数量相关,二者均为甾体类激素受体[11][12]。本研究中,72 例 ER 阳性患者中 PR 阳性 60 例、PR 阴性 12 例,28 例 ER 阴性患者中 PR 阳性 0 例、PR 阴性 28 例,ER 表达强的患者 PR 表达较强,ER 表达弱的患者 PR 表达较弱,可见,PR 表达程度与 ER 表达程度有一定相关性($P = 0.000$)。有报道指出恶性肿瘤组织内部 ER、PR 的表达水平不均衡可能影响免疫组织化学染色的检测结果[13],未进行新辅助化疗的患者,手术前、后病理组织标本 ER、PR 表达仍存在约 9% 误差[14]。由于新辅助治疗前通过空芯粗针切割采集的仅为部分肿瘤组织标本,术后对肿瘤切除检测的是较完整的肿瘤组织标本,两次采集的组织标本有一定的生物学差异,检测 ER、PR 表达情况存在一定差异[15][16],此外,不同患者新辅助化疗所用的药物治疗方案有所差别,均对新辅助化疗干预患者 ER、PR 表达情况的作用机制研究造成影响[17][18]。有研究,乳腺癌患者的月经状态与新辅助化疗后其 ER、PR 是否变化相关[19],新辅助化疗可引起绝经,对绝经前的乳腺癌患者进行新辅助化疗,极易造成 ER、PR 表达改变[20]。新辅助化疗对乳腺癌患者 ER、PR 表达情况的影响及其作用机制目前未形成统一论。

有研究,乳腺癌患者术前进行新辅助化疗,术后 pCR 患者达 27.44%,其余 72.56% 患者中 40.38% 出现不同程度的 ER、PR 表达水平改变,ER、PR 的阳性表达率明显降低[21][22]。但另有报道,新辅助化疗对乳腺癌患者的 ER、PR 表达水平无明显影响[23][24]。本研究中,新辅助化疗之后,术后 pCR 患者达 18%,其余 82% 患者中 32.32% 出现不同程度的 ER、PR 表达水平改变;ER 的表达状态改变率为 13.414%,PR 的表达状态改变率为 18.292%;ER 的阳性表达率明显下降,PR 的阳性表达率明显下降,但未见明显差异。造成这种影响可能与我们样本量选取、穿刺病理的取材,肿瘤组织不同部位的生物学差异、免疫组织化学检测方法及技术等有关。

有研究统计,新辅助化疗之后的乳腺癌患者 80% 以上 ER、PR 表达情况与治疗前一致[25][26][27]。但另有研究指出,ER、PR 阴性表达的乳腺癌患者接受新辅助治疗后,对化疗药物的敏感性较高,影响 ER、PR 表达的相关蛋白,使 ER、PR 表达水平提高[28][29][30],较 ER、PR 阳性表达患者可取得更高的治疗总体有效率[31]。新辅助化疗的效果,与患者体内 ER、PR 表达状态有关[32],有研究指出 ER、PR 阴性表达的乳腺癌患者对新辅助化疗的药物更加敏感,治疗效果较好[33][34][35]。本研究发现,ER(-)新辅助化疗的有效率明显高于 ER(+) (96.43% vs. 65.28%, $P = 0.000$),PR(-)新辅助化疗的有效率明显高于 PR(+) (97.5% vs. 2.50%, $P = 0.000$)。经过恶性肿瘤组织病理鉴定后,ER(-)新辅助化疗后 pCR% 明显高于 ER(+) (60.71% vs. 1.39%, $P = 0.000$),PR(-)新辅助化疗后 pCR% 明显高于 PR(+) (45% vs. 0%, $P = 0.000$)。可见,新辅助化疗前,ER、PR 阴性表达的患者可取得更好的治疗效果,与前人研究的成果一致。

有研究指出,新辅助化疗可影响乳腺癌患者 ER、PR 的表达状态及表达水平[36][37],在化疗药物的作用下,ER、PR 可出现阴性表达与阳性表达的互相转变[38][39][40],据报道,ER、PR 的表达状态可在紫杉醇作用下发生逆转,阳性表达增强[41][42][43],但 ER、PR 在肿瘤组织不同部位可能表达不均衡[44],导致 ER、PR 的检测存在一定偏差,新辅助化疗对 ER、PR 表达状态改变的作用尚无定论[45][46]

[47]。本研究中, 新辅助化疗后, 11 例患者 ER 的表达状态有变化, 其中 6 例患者 ER 阳性表达转为 ER 阴性, 5 例患者 ER 阴性表达转为 ER 阳性, 新辅助化疗前、后 ER 的表达状态改变率为 13.414%; 15 例患者 PR 的表达状态有变化, 其中 8 例患者 PR 阳性表达转为 PR 阴性, 7 例患者 PR 阴性表达转为 PR 阳性, 新辅助化疗前、后 PR 的表达状态改变率为 18.292%, 本研究中, 新辅助化疗之后, 虽然 ER、PR 的总体阳性表达率上升(72% vs. 86.56%; 60% vs. 71.95%), 但是 ER、PR 的表达水平发生明显变化, ER 强阳性率较新辅助化疗前下降(30.49% vs. 40%), 弱阳性率较新辅助化疗前增加(7% vs. 13.41%), PR 强阳性率较新辅助化疗前下降(10.97% vs. 21%), 弱阳性率较新辅助化疗前增加(36.58% vs. 11%)。可见, 本研究对乳腺癌患者进行新辅助化疗, 可使 ER、PR 表达水平出现一定程度的转变, 其中 ER 表达水平的转变较为明显。除了检测技术导致假阳性或假阴性外, NAC 后 HR 状态可能存在机制的变化。另外化疗可能抑制绝经前女性卵巢功能, 使体内循环激素水平降低, 导致肿瘤 ER 和或(PR)下调引起激素非依赖性生长。

当然, 影响 NAC 前后这些生物学标志物改变的因素有很多, 比如样本的选择, 穿刺病理的取材, 肿瘤组织不同部位的生物学差异, 免疫组化的技术, 实验者的主观因素, 化疗方案的应用等等。虽然在本研究中, 已经采取随机选择病例, 同一病理师进行评定, 应用标准的化疗方案等措施, 并在实验中仔细操作, 但由于样本的地域差异, 样本量相对较小, 肿瘤的异源性, 客观条件局限等因素, 本研究的结论可能还存在一定的片面性, 有待进一步的研究。

参考文献

- [1] Piper, G.L., Patei, N.A., Patei, J.A., *et al.* (2004) Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer Results in Alterations in Preoperative Tumor Marker Status. *The American Surgeon*, **70**, 1103-1106.
- [2] Lee, S.H., Chung, M.A., Quddu, M.R., *et al.* (2003) The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Estrogen and Progesterone Receptor Expression and Hormone Receptor Status in Breast Cancer. *The American Journal of Surgery*, **186**, 348-350. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00271-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00271-X)
- [3] Taucher, S., Rudas, M., Gnant, M., *et al.* (2003) Sequential Steroid Hormone Receptor Measurements in Primary Breast Cancer with and without Intervening Primary Chemotherapy. *Endocrine-Related Cancer*, **10**, 91-98. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0100091>
- [4] Makris, A., Powles, T.J., Alred, D.C., *et al.* (1999) Quantitative Changes in Cytological Molecular Markers during Primary Medical Treatment of Breast Cancer: A Pilot Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, **53**, 51-59. <https://doi.org/10.1023/A:1006179511178>
- [5] Brennan, M.E., Kerin-Ayres, K., Perera, S. and Samarakoon, S. (2020) The Emergence of Breast Care Nursing in A Developing Nation: A Sri Lankan-Australian Training Partnership. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, **7**, 49-54. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_40_19
- [6] Kim, J. and Jang, M. (2020) Stress, Social Support, and Sexual Adjustment in Married Female Patients with Breast Cancer in Korea. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, **7**, 28-35. https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_31_19
- [7] Ali Ghalib, H.H., Ali, D.H., Molah Karim, S.A., *et al.* (2019) Risk Factors Assessment of Breast Cancer among Iraqi Kurdish Women: Case-Control Study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **8**, 3990-3997.
- [8] 谢云, 张楠, 梁翠微, 龚五星. 新辅助化疗对乳腺癌患者雌激素受体及表皮生长因子受体-2 表达的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(9): 1060-1063.
- [9] 彭厚坤. 乳腺癌患者行新辅助化疗前后其肿瘤组织 ER、PR、Her-2 的表达及临床意义[J]. 中外女性健康研究, 2017(16): 54+58.
- [10] 徐加菊. 新辅助化疗对乳腺癌患者激素受体及炎性标志物的影响及其与化疗疗效的相关性分析[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017.
- [11] 赵孝琛, 李良. 乳腺癌新辅助化疗前后 ER、PR、HER2 和 Ki-67 表达变化分析[J]. 中外医疗, 2017, 36(20): 1-3.
- [12] 王鑫, 厉红元. 新辅助化疗对乳腺癌雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体-2 的影响[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2017, 9(3): 158-161.
- [13] 张明, 王晓红, 丁耘峰. IIIa~b 期乳腺癌患者新辅助化疗后病理完全缓解的相关因素研究[J]. 现代实用医学, 2017, 29(6): 737-739.

- [14] Binnuhaid, A.A., Alshoabi, S.A., Alhazmi, F.H., *et al.* (2019) Predictive Value of Ultrasound Imaging in Differentiating Benign from Malignant Breast Lesions Taking Biopsy Results as the Standard. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **8**, 3971-3976.
- [15] Memon, F., Saxena, D., Puwar, T. and Raithatha, S. (2019) Can Urban Accredited Social Health Activist (ASHA) Be Change Agent for Breast Cancer Awareness in Urban Area: Experience from Ahmedabad India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **8**, 3881-3886.
- [16] Sumanth, D.K., Nair, A.S., Mantha, S.S.P. and Rayani, B.K. (2019) Feasibility and Efficacy of Sublingual Buprenorphine Tablets in Managing Acute Postoperative Pain after Elective Breast Cancer Surgeries: A Series of 10 Cases. *Indian Journal of Anaesthesia*, **63**, 1036-1038. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_361_19
- [17] 曹武杰, 苏静, 蔡铭. 乳腺癌新辅助化疗与ER、PR、Her-2和Ki-67表达的关系分析[J]. 河南医学研究, 2017, 26(6): 985-988.
- [18] 王鑫. 新辅助化疗对乳腺癌雌、孕激素受体表达的影响及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [19] 范小超. 乳腺癌 HR、HER-2 和 KI-67 在新辅助化疗前后及原发灶与转移灶中表达变化的研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 济南大学, 2017.
- [20] 胡晨. 乳腺癌新辅助化疗疗效的评估与影响因素[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [21] Onishi, M., Kanayama, M., Yoshioka, A., *et al.* (2019) A Case of Small Cell Carcinoma of the Breast. *Gan to Kagaku Ryoho*, **46**, 1891-1893.
- [22] Yokoyama, K., Sakaeda, S., Ishida, R., *et al.* (2019) Two Cases of Pneumocystis Pneumonia during Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Gan to Kagaku Ryoho*, **46**, 1887-1890.
- [23] 徐文婷. Luminal 型乳腺癌新辅助化疗前后 ER、PR、HER-2、Ki-67、p53 的变化及远期疗效[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [24] 徐艺腾. ER、PgR、HER-2、Ki67 及分子分型对乳腺癌新辅助化疗疗效预测的研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- [25] 郭小靖. 乳腺癌新辅助化疗后免疫组化标记物表达改变的研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [26] 陈圣, 黄焰, 王也, 柳伟伟, 张建华, 王怀涛, 董茂盛. 新辅助化疗对浸润性乳腺癌分子标志物及分子分型的影响[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2017, 12(2): 113-117.
- [27] Hiroyoshi, M., Yamamoto, T., Nakamura, Y., *et al.* (2019) Challenges Faced by the Palliative Care Team in Treating Breast Cancer Outpatients with Chemotherapy. *Gan to Kagaku Ryoho*, **46**, 1861-1865.
- [28] Yamamoto, Y. and Tahara, H. (2019) MicroRNAs Based Targeted Therapeutics in Breast Cancer. *Gan to Kagaku Ryoho*, **46**, 1841-1843.
- [29] Shimomura, A. and Ochiya, T. (2019) Detecting Early Breast Cancer by Serum MicroRNA. *Gan to Kagaku Ryoho*, **46**, 1837-1840.
- [30] Qin, M., Pu, C., Feng, G., *et al.* (2019) Let-7i Reduces Chemotherapy Resistance in Breast Cancer Cells through Down-Regulation of K-Ras and Bcl2 Expression. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, **35**, 992-999.
- [31] 陈金辉, 焦喜林, 吴劲松, 陈健, 苗玲玲, 蒋志斌. 雌、孕激素受体表达状态与局部晚期乳腺癌经内乳动脉置管新辅助化疗疗效的关系[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(2): 74-77.
- [32] 韩志鹏. 新辅助化疗对乳腺癌血清肿瘤标志物及雌孕激素受体的影响[J]. 中国医刊, 2017, 52(2): 107-109.
- [33] 金光华, 范莹, 李子豪. 乳腺癌新辅助化疗前后激素受体变化对术后内分泌治疗的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(1): 22-26.
- [34] Heo, K.S. (2019) Erratum to: Regulation of Post-Translational Modification in Breast Cancer Treatment. *BMB Reports*, **52**, 728.
- [35] Nederlof, I., De Bortoli, D., Bareche, Y., *et al.* (2019) Comprehensive Evaluation of Methods to Assess Overall and Cell-Specific Immune Infiltrates in Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **21**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1239-4>
- [36] Viswanadhapalli, S., Ma, S., Sareddy, G.R., *et al.* (2019) Estrogen Receptor Coregulator Binding Modulator (ERX-11) Enhances the Activity of CDK4/6 Inhibitors against Estrogen Receptor-Positive Breast Cancers. *Breast Cancer Research*, **21**, Article No. 150. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1227-8>
- [37] 杨虹, 曾福仁, 刘剑仑, 邱俊. ER、PR、HER-2、Ki-67 与乳腺癌新辅助化疗疗效相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(24): 54-57.

- [38] 胡波, 蔡四忠, 常元程, 赵海. 相关蛋白在乳腺癌新辅助化疗前后的表达及意义[J]. 中国实用医药, 2016, 11(34): 71-73.
- [39] Al-Hattali, S., Vinnicombe, S.J., Gowdh, N.M., *et al* (2019) Breast MRI and Tumour Biology Predict Axillary Lymph Node Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Cancer Imaging*, **19**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0279-4>
- [40] Oliveira, N.P.D., Santos Siqueira, C.A.D., Lima, K.Y.N., *et al.* (2019) Association of Cervical and Breast Cancer Mortality with Socioeconomic Indicators and Availability of Health Services. *Cancer Epidemiology*, **64**, Article ID: 101660. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101660>
- [41] 张福凯, 刘娜, 郭琳, 韩文峰, 李金敏, 吴帼艳. ER、PR、Ki-67、VEGF 组织表达与新辅助化疗治疗乳腺癌的疗效相关性分析[J]. 中国医学院药学杂志, 2016, 9(10): 11.
- [42] 贾巍, 张红真, 王文娟, 赵光远, 姜玉荣, 李海平. 新辅助化疗前后乳腺癌免疫组化表达变化的研究分析[J]. 浙江医学, 2016, 38(14): 1181-1183+1187.
- [43] 李开春, 王雅杰. 激素受体阳性晚期乳腺癌内分泌治疗选择[J/OL]. 肿瘤学杂志: 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/33.1266.R.20191227.1502.036.html>, 2019-12-31.
- [44] 方玲, 羊晓勤, 李宏江. 雌激素代谢与乳腺癌关系的研究进展[J/OL]. 中国普外基础与临床杂志: 1-5. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1505.R.20191224.0937.006.html>, 2019-12-31.
- [45] 于海娜, 吴瑛琦, 米长亮. 内分泌治疗在 ER(-)PR(+)乳腺癌辅助治疗中的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(33): 33.
- [46] 伍雁琦, 罗婷. 激素受体/人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌治疗研究进展[J/OL]. 中国全科医学: 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/13.1222.R.20191119.0940.002.html>, 2019-12-31.
- [47] 谢小军, 刘家利. 乳腺癌保乳手术患者不同年龄段病理特征对比及复发的危险因素分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(21): 3169-3171.