

# 乳腺癌的相关受体表达差异及进展

李立立 综述 姜达 审校

河北医科大学第四医院肿瘤内科, 河北 石家庄 050035

**[摘要]** ER、PR、HER-2在乳腺癌中是指导治疗和判断预后的重要的生物学标志物。随着乳腺癌的病情进展, ER、PR、HER-2的表达在原发灶及转移灶中可能存在差异。目前临床医师已意识到对转移灶进行受体检测的必要性。该文结合目前的研究现状就上述问题进行综述。

**[关键词]** 乳腺癌; 受体; 表达

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.02.013

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)02-0155-06

**The expression differences and their significance of the relevant receptors in breast cancer** LI Lili, JIANG Da (Department of Medical Oncology, the 4<sup>th</sup> Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei 050035, China)

Correspondence to: JIANG Da E-mail: jiangda139@163.com

**[Abstract]** ER, PR, HER-2 are significant biological markers in guiding the choice of treatment and evaluating clinical prognosis. As the progression of tumor cells, the expressions of these receptors in recurrent tumors may be different from primary tumors. Nowadays clinicians have realized the necessity of receptor detection in the metastatic lesions. This article summarized the current research status on the above issues.

**[Key words]** Breast cancer; Receptor; Expression

越来越多的证据表明乳腺癌原发灶与转移灶之间的生物学标志存在差异, 涉及的生物学标志物众多, 其中最重要的有ER、PR及HER-2。针对这一情况的相关前瞻性研究极少, 是否所有发生复发转移的患者均需要行免疫组化检测? 受体转化后的治疗策略是否需要调整及如何调整? 上述问题均缺少强有力的循证医学的证据。本文就此方面进行综述。

## 1 乳腺癌相关受体转化及其影响因素

### 1.1 乳腺癌相关受体转化发生的比例

目前不乏关于乳腺癌原发灶与转移灶之间受体表达不一致的文献, 但大多数为回顾性资料。本研究搜集了1979—2014年间的相关文献, 发现关于乳腺癌相关受体在原发灶与转移灶之间表达不一致的研究也逐年增多。据文献记载, ER、PR及HER-2的不一致率分别为2.6%~66.67%<sup>[1-2]</sup>、3.5%~55.4%<sup>[2-3]</sup>、2%~34%<sup>[4-5]</sup>。2011年乳腺癌NCCN指南(Version 2)解

读中指出: 乳腺癌转移灶中的ER、PR和HER-2的表达量可发生改变; ER阳性转为阴性的比例为21%~31%, ER阴性转为阳性的比例为8%~60%, HER-2发生转化的比例为3%~8%。Aurilio等<sup>[6]</sup>汇总1983—2011年有关受体改变的相关文献, 并进行Meta分析, ER、PR和HER-2总的变化率分别为20%(95%CI: 16%~35%)、33%(95%CI: 29%~38%)和8%(95%CI: 6%~10%), 其中受体由阳性转变为阴性的比例分别为24%、46%和13%( $P=0.018\ 3$ ), 由阴性转为阳性的比例分别为14%、15%和5%( $P<0.000\ 1$ )。Idirisinghe等<sup>[7]</sup>首次提出ER、PR和HER-2在原发灶与局部复发灶、原发灶与远处转移灶中存在差异, 不一致率在ER为13%(6/45)和18%(13/72), 在PR为33%(15/45)和42%(30/72), 在HER-2为2%(1/45)和7%(5/72), 但由此不难看出, 受体的不一致性更易出现在原发灶与远处转移灶之间。2012年的一项研究进一步指出ER、PR及HER-2在原发灶、淋巴结转移灶、远处转移灶和局部复发灶, 以及新辅助化疗后的表达差

异, 并指出PR在新辅助治疗前后的不一致率最高<sup>[8]</sup>。多项研究报道了受体由阳性转阴性或由阴性转阳性的比例或患者数, 并从中可以发现激素受体由阳性转为阴性的比例较高这一普遍现象<sup>[2,9-13]</sup>。

总之, ER、PR及HER-2在原发灶与转移灶之间的表达存在差异, 各研究得出的不一致率虽然存在差异, 但其总体变化趋势较一致, 即PR发生改变的比例最高, ER次之, HER-2相对比较稳定, 而且受体由阳性转变为阴性的比例较高, 在远处转移灶的不一致率高于局部或区域复发灶。

## 1.2 乳腺癌相关受体转化的影响因素

导致乳腺癌原发灶及转移灶之间受体表达差异的原因很多, 如肿瘤生物学特性的改变、既往治疗的影响、不同的转移部位、受体之间的相互作用、检测方法及判定标准的差异等。

### 1.2.1 肿瘤生物学特性及异质性

普遍认为肿瘤内在生物学特性及异质性可能是乳腺癌的相关受体转化的内在原因。ER、PR及HER-2表达的转化可能反映了克隆基因组的演变<sup>[6]</sup>。原发灶受体阳性的肿瘤患者, 发生转移后受体会变为阴性, 这可能是因为在转移灶中存在ER、PR及HER-2阴性的肿瘤克隆, 或是在原发灶中常规存在一些未被发现的小的亚克隆<sup>[6]</sup>。虽然在疾病的发展过程中, 乳腺癌大部分基因组特征仍保持稳定, 但并不除外小部分染色体可能发生改变(如突变)<sup>[14]</sup>, 这可能导致了受体表达的改变。

有学者认为, 早期肿瘤干细胞的演进分不同的途径, 而不是由原发灶到转移灶的线性进展过程, 这种生物学现象被称为肿瘤异质性, 即肿瘤中的小克隆可能含有不同的生物学标志物, 这些克隆在原发灶的免疫组化检测中未被发现, 由这些克隆形成的转移灶可能表达与原发灶不同的生物学标志物<sup>[15]</sup>。也有学者认为, 这是由于转录或转录前修饰的结果, 这种修饰可能是化疗、内分泌治疗或免疫治疗导致的克隆选择<sup>[16]</sup>。

前述PR的不一致率比ER的不一致率更高, 这预示着伴随肿瘤的进展, ER后通路(即PR通

路)对表达改变有更强的易感性<sup>[7]</sup>。与原发灶相比, 转移灶中PR阴性更常见。导致PR缺失的原因可能是调节PR的生长因子出现下调<sup>[10]</sup>。针对PR表达缺失的其它几个可能的机制包括: PR基因位点(11q23)的杂合性缺失(LOH); PR基因启动子的甲基化, 在ER(+)/PR(-)的肿瘤中, 21%~40%的肿瘤存在PR启动子的甲基化, 而在ER(+)/PR(-)的肿瘤中均未发现PR启动子的甲基化; 在ER(+)/PR(-)的转移灶中, ER无功能, 不能刺激PR的产生, 或在绝经后的患者中由于循环中雌激素的水平低, 而不足以诱导PR的产生<sup>[10]</sup>。

上述观点均从肿瘤自身的生物学特性或异质性及克隆选择方面阐述了乳腺癌相关受体发生转化的影响因素, 但这些观点仅仅停留在一种认识上, 肿瘤内在的生物学特性究竟如何导致受体之间的表达差异仍需深入研究。

### 1.2.2 既往治疗

目前关于既往治疗对受体转化有无影响尚有争议。多数学者还是认为既往治疗与受体转化的发生有一定关系。普遍较易接受的理论是: 辅助治疗导致ER、PR阳性的肿瘤细胞死亡, 而ER、PR阴性的肿瘤细胞存活下来并形成转移灶, 导致原发灶与转移灶中激素受体表达不一致。

Curtit等<sup>[17]</sup>认为, 以蒽环类为基础的化疗药物可能与ER的改变相关。Lindstrom等<sup>[13]</sup>认为, 在单独接受内分泌治疗与内分泌联合化疗的患者中, ER缺失的比例最高; 在单独接受化疗的患者中, ER缺失的比例较低; 在未接受治疗的患者中, ER缺失的比例最低( $P < 0.001$ )。与上述结果相似, Idirisinghe等<sup>[7]</sup>报道了内分泌治疗对ER、PR表达的影响, 在接受辅助内分泌治疗的患者中ER、PR由阳性转为阴性的比例较高, 内分泌治疗后的患者ER的表达水平轻微下降, 而PR的表达水平(在三苯氧胺治疗期间)急剧下降, 随着耐药的出现, 50%的患者PR的表达水平完全缺失。

目前研究仅仅提到既往治疗是乳腺癌相关受体发生转化的原因之一, 并未对其内在的机制进行深入研究, 而且既往治疗是否影

响到HER-2的转化, 相关研究较少。Curtit等<sup>[17]</sup>在研究中提出, 采用曲妥珠单抗治疗可能与HER-2的不一致性相关( $P < 0.0001$ ), Niikura等<sup>[18]</sup>进一步指出, 采用曲妥珠单抗治疗可能使HER-2由阳性转为阴性。Fabi等<sup>[19]</sup>认为HER-2的改变与以紫杉类为基础的化疗无关。总之, 既往治疗是否影响受体的转化及其分子机制仍值得进一步研究。

### 1.2.3 不同的转移部位

有关不同转移部位对乳腺癌相关受体转化影响的文献数量有限, 转移部位不同是否对受体的转化有影响, 目前存有争议。一部分学者认为, 不同的转移部位与受体转化有关, ER、PR及HER-2在局部复发灶的不一致率较远处转移灶的不一致率低, 可能是因为远处转移灶与局部复发灶、区域淋巴结转移在生物学上可能不同。远处转移病灶起源于在远处种植并增生的新的肿瘤克隆, 因而在这种情况下受体表达不一致的比例可能更高。相反, 局部复发是指发生在原发肿瘤切除部位的肿瘤, 相当于未完全根除的原发肿瘤细胞, 这些肿瘤细胞增生表现为肿瘤的复发<sup>[11]</sup>, 因此, 不难理解局部复发的病灶更有可能维持其最初的受体表达。另一部分学者认为, 不同的转移部位, 其受体表达也是一致的, 可能是因为原发灶与转移灶之间存在遗传稳定性。理解局部复发灶与远处转移灶之间受体表达的不一致性似乎比较容易, 但是不同的远处转移部位之间(如骨、肺、肝和脑等脏器之间)的受体表达是否一致目前尚缺乏统一共识, Hoefnagel等<sup>[20]</sup>研究得出, PR的不一致更容易发生在肝(36.3%)、脑(41.2%)、胃肠(42.9%)的转移灶中( $P = 0.04$ ), 在这方面仍需要大样本前瞻性的研究来证实。

### 1.2.4 受体之间的相互作用

一些研究指出ER、PR的表达与HER-2的表达呈负相关。ER、PR的缺失可能与生长因子途径的过度激活相关。在生长因子过表达的乳腺癌中, 如HER-2过表达, ER为阴性的可能性更大。生长因子受体表达增加可能发生在乳腺癌的进展过程中, 可能促进了ER的获得性缺失。还有学者认为, ER的稳定状态与HER-2的

稳定状态有关, 在ER阳性稳定组及ER转为阳性组中, HER-2阴性状态稳定的比例高于复发灶中ER转为阴性及ER一直阴性的患者组<sup>[13]</sup>。Hurtado等<sup>[21]</sup>指出, ER的结合位点是*ERBB2*基因的顺势作用元件, 与Pax2、AIB-1和三苯氧胺共同调节*ERBB2*基因的转录。三苯氧胺与ER、Pax2在ER结合位点结合形成复合物, 可能阻止*ERBB2*基因的转录, 反之, 三苯氧胺与ER、AIB-1在ER结合位点结合形成复合物, 可能促进*ERBB2*基因的转录。

### 1.2.5 检测方法的差异或误差

一些研究提到分析前和分析时的误差<sup>[22]</sup>、检查及评估的误差(如包括组织处理、试剂改变、不同的评分和检测标准)<sup>[23]</sup>、原发灶与转移灶检测时间的不同、样本误差、受体检验的准确性及可重复性有限<sup>[14]</sup>等因素可能导致原发灶与复发灶之间标志物发生改变。对于ER、PR的阳性判定标准, 欧洲、美国临床肿瘤学会分别采用10%、1%的标准。Hoefnagel等<sup>[20]</sup>研究报道, 以1%得出的不一致率稍高。有研究统计了1977—2007年间采用不同的检测方法, 如免疫组化、荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)等, 得出的受体的不一致率<sup>[7]</sup>, 提示不同的检测方法可能导致结果的差异, 但是目前对HR、HER-2的检测方法及标准已有相关指南做出明确的规范, 检测方法的差异导致受体表达的不一致性已并非主要因素。

不同年代, 免疫组化与FISH用于检测HER-2阳性表达的一致率也存在显著差异<sup>[24]</sup>, 免疫组化与FISH的一致率从84%(2001—2004年)明显提高到97%(2011—2012年)。总之, 检测时间及方法不同等导致的误差可能会引起结果的差异, 但是随着检测的标准化、规范化, 这些因素的影响也会随之减少。

针对检测过程存在的误差, 原则上应采用国际公认标准, 由具有丰富经验的高年资病理科医师同时对原发灶及转移灶进行双盲阅片来避免。

## 2 乳腺癌相关受体发生转化对预后的影响

普遍认为激素受体表达一直阳性的患者,

预后较好, 由阳性转为阴性则预后较差, 激素受体一直为阴性的患者预后最差。关于HER-2的转化对预后的影响, 目前在认识上尚存在争议。

Lower等<sup>[9]</sup>报道原发灶和转移灶ER均为阳性, 或原发灶为阴性而转移灶为阳性的患者具有相同的中位生存期, 即1 131和1 111 d。而ER由阳性转为阴性的患者中位生存期明显缩短, 即668 d( $P<0.05$ ); 同样与原发灶和转移灶ER均为阳性及ER由阴性转为阳性的患者相比, ER在原发灶和复发灶中均为阴性的患者中位生存期明显缩短, 即580 d( $P<0.001$ ), PR的状态改变对生存期无影响。还有研究<sup>[14]</sup>指出, DFS可能对ER发生转化的患者的预后有影响, 在原发灶ER为阴性的患者中, DFS < 1年并且ER转变为阳性的患者, 同原发灶为阴性的患者有同样差的生存期; 而DFS > 1年且ER由阴性转为阳性的患者, 比ER一直阴性的患者生存期更长。

HER-2的转化对预后的影响目前存在争议。有研究<sup>[25-27]</sup>报道HER-2由阳性转为阴性的肿瘤预后佳, 也有研究<sup>[6,22]</sup>持相反的观点。Lower等<sup>[5]</sup>认为HER-2由阴性转为阳性的肿瘤预后好, 但同样也有持相反观点的报道<sup>[25,27]</sup>。

目前受体转化对预后的影响尚无共识, 大多数为回顾性研究, 存在选择性偏移, 且未提及转移后的治疗是否影响预后。

### 3 乳腺癌相关受体转化发生后的治疗策略

复发转移是乳腺癌治疗失败的主要原因, 而转移后的乳腺癌相关受体及分子亚型可能发生改变, 这种情况下治疗策略是否需要调整、如何调整, 均尚无定论。但较普遍的现象是研究者们倾向于根据转化后的受体状态调整治疗策略。

一般而言, ER、HER-2的缺失意味着对内分泌治疗及曲妥珠单抗治疗的抵抗, 因此, 需要对这些患者调整治疗策略<sup>[28]</sup>。从近几年的文献来看, HR转为阴性, 倾向于停止使用内分泌药物, HR转为阳性, 建议应用内分泌药物; 而就HER-2而言, 无论原发灶或转移灶, 只要一处HER-2表达阳性, 均倾向于应用抗HER-2

药物治疗<sup>[12,16,19,22,28-32]</sup>。

Chang等<sup>[12]</sup>就HER-2的不一致及曲妥珠单抗治疗进行了初步探讨。所有HER-2过表达的患者(无论是原发灶还是转移灶)均接受曲妥珠单抗治疗。HER-2由阴性转为阳性的患者与HER-2一直阳性的患者相比, PFS或OS均较短。由此可见, HER-2在原发灶与转移灶均为阳性的患者接受曲妥珠单抗治疗预后较好, 而HER-2由阴性转为阳性的患者接受曲妥珠单抗治疗预后不良。但是该研究有其局限性, 如样本量较小, 实验组与对照组设计不完善, 针对HER-2由阴性转为阳性的患者, 未进行抗HER-2治疗与抗HER-2治疗的预后比较, 结果缺乏说服力。Fabi等<sup>[19]</sup>也对转移灶HER-2阳性肿瘤的预后进行了研究, 弥补了上一研究的不足, HER-2一直阳性的患者接受靶向治疗的预后明显优于未接受靶向治疗的患者, 且HER-2一直阳性的患者未接受靶向治疗的预后最差, HER-2由阴性转为阳性的患者接受靶向治疗预后优于未接受靶向治疗的患者, HER-2一直阳性的患者接受靶向治疗的预后优于HER-2由阴性转为阳性的患者。

赵新等<sup>[33]</sup>的研究纳入了211例患者, 针对三阴性乳腺癌相关受体发生转化对临床预后的影响进行研究, 共分为3组, A组: 原发灶为三阴性, 转移灶为非三阴性; B组: 原发灶为非三阴性, 转移灶为三阴性; C组: 原发灶及转移灶均为三阴性。A组患者解救化疗的临床有效率显著低于其他两组患者, 提示如果三阴性患者受体转化为HR阳性, 则癌细胞被赋予了HR阳性的生物学特点, 对化疗的敏感性下降; 本研究B、C组患者中, 共8例接受了多西他赛联合贝伐单抗治疗, 显示出较高的近期有效率, 并提出对于复发转移的三阴性患者, 由于缺乏化疗以外的其它全身性治疗手段, 化疗联合自体干细胞移植成为探讨的方向之一; A组患者接受内分泌治疗后的临床获益率, 显著高于其他两组患者, 由于该组患者可接受化疗和内分泌两种全身性治疗, 其复发转移后的生存期也显著高于其他两组患者。B组患者接受内分泌治疗的疗效与C组相似, 但B组复发转移后的生存状态显

著好于C组( $P=0.038$ ), 其内在原因仍值得探讨。总之, 不同细胞受体表型转化的三阴性乳腺癌患者临床预后存在差异, 对该类患者临床解救治疗方案的设计应依据最新的受体表型检测结果。

综上所述, 目前尚缺乏有关乳腺癌相关受体发生转化后的治疗策略的研究, 相对统一的观点认为, 激素受体由阳性转为阴性的患者, 考虑其对内分泌治疗形成抵抗, 这些患者可能不能继续从内分泌治疗中获益; 而激素受体、HER-2由阴性转为阳性的患者, 可考虑给予内分泌治疗及抗HER-2治疗。但其中的问题仍然很多。如何治疗更能使患者获益, 多次进展后如何治疗, 未来尚需进一步确定生物学表型发生转化后的治疗策略。

#### 4 总结

ER、PR和HER-2在原发灶与转移灶之间的表达客观上存在不一致, 其中PR发生改变的比例最高, ER次之, HER-2相对比较稳定, 而且受体由阳性转变为阴性的比例较高, 在远处转移灶的不一致性高于局部或区域复发灶。受体表达差异可能与肿瘤内在生物学特性、既往治疗、不同转移部位、生长因子受体表达、检测标准及误差等多种因素相关。激素受体表达一直为阳性的患者预后最好, 转为阴性预后较差, 一直为阴性预后最差; 一般认为HER-2转为阴性的预后较好, 转为阳性, 预后较差, HER-2一直阳性的患者接受靶向治疗的预后明显优于未接受靶向治疗的患者, HER-2一直阳性的患者未接受靶向治疗的预后最差, HER-2由阴转阳的患者接受靶向治疗预后优于未接受靶向治疗的患者, HER-2一直阳性的患者接受靶向治疗的预后优于HER-2由阴转阳的患者。

目前倾向于根据转移灶的受体表达调整治疗, 但尚缺乏统一的治疗共识及高级别循证医学证据。激素受体转为阴性, 倾向于停止使用内分泌药物, 激素受体转为阳性, 建议应用内分泌药物; 而就HER-2而言, 无论原发灶或转移灶, 只要一处HER-2表达阳性, 均倾向于应用抗HER-2药物。

#### [参 考 文 献]

- [1] 邓志平, 朱江, 马宁强, 等. 乳腺癌ER, PR, HER-2在原发灶及复发转移灶中表达变化 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(8): 1562-1564.
- [2] ATASEVEN B, GOLOGAN D, GUNESCH A, et al. HER-2/neu, topoisomerase 2 $\alpha$ , estrogen and progesterone receptors: Discordance between primary breast cancer and metastatic axillary lymph node in expression and amplification characteristics [J]. Breast Care (Basel), 2012, 7(6): 465-470.
- [3] ZHENG S, ZHANG B L, XIAO T, et al. Comparison of histopathologic changes and expression of biomarkers in breast carcinoma before and after neoadjuvant chemotherapy [J]. Zhong hua bing li xue za zhi. 2011, 40(7): 465-70.
- [4] CARDOSO F, DI LEO A, LARSIMONT D, et al. Evaluation of HER-2, p53, Bcl-2, topoisomerase II- $\alpha$ , heat shock proteins 27 and 70 in primary breast cancer and metastatic ipsilateral axillary lymph nodes [J]. Ann Oncol, 2001, 12(5): 615-620.
- [5] LOWER E E, GLASS E, BLAU R, et al. HER-2/neu expression in primary and metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(2): 301-306.
- [6] AURILIO G, DISALVATORE D, PRUNERI G, et al. A meta-analysis of estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases [J]. Eur J Cancer, 2014, 50(2): 277-289.
- [7] IDIRISINGHE P K, THIKE A A, CHEOK P Y, et al. Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer: Pathologic correlations and clinical significance [J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(3): 416-429.
- [8] JABBOUR M N, MASSAD C Y, BOULOS F I. Variability in hormone and growth factor receptor expression in primary versus recurrent, metastatic, and post-neoadjuvant breast carcinoma [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 135(1): 29-37.
- [9] LOWER E E, GLASS E L, BRADLEY D A, et al. Impact of metastatic estrogen and progesterone receptor status on survival [J]. Breast Cancer Res, 2005, 90(1): 65-70.
- [10] BROOM R J, TANG P A, SIMMONS C, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2/neu status with time: Discordance rates between primary and metastatic breast cancer [J]. Anticancer Res, 2009, 29(5): 1557-1562.
- [11] GONG Y, HAN E Y, GUO M, et al. Stability of estrogen receptor status in breast carcinoma: A comparison between primary and metastatic tumors with regard to disease course and intervening systemic therapy [J]. Cancer, 2011, 117(4): 705-713.
- [12] CHANG H G, HAN S W, OH D Y, et al. Discordant human epidermal growth factor receptor 2 and hormone receptor status in primary and metastatic breast cancer and response to trastuzumab [J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(5): 593-599.

- [ 13 ] LINDSTROM L S, KARLSSON E, WILKING U M, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression [ J ] . *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2601–2608.
- [ 14 ] PUSZITAI L, VIALE G, KELLY C M, et al. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis [ J ] . *Oncologist*, 2010, 15(11): 1164–1168.
- [ 15 ] ARSLAN C, SARI E, AKSOY S, et al. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature [ J ] . *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(1): 21–30.
- [ 16 ] 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.
- [ 17 ] CURTIT E, NERICH V, MANSI L, et al. Discordances in estrogen receptor status, progesterone receptor status, and HER-2 status between primary breast cancer and metastasis [ J ] . *Oncologist*, 2013, 18(6): 667–674.
- [ 18 ] NIKURA N, UENO N T. Change in HER-2 status during breast tumor progression [ J ] . *Cancer Biomark*, 2012–2013, 12(6): 251–255.
- [ 19 ] FABI A, DI BENEDETTO A, METRO G, et al. HER-2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: Significance and impact on patient care [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 2055–2064.
- [ 20 ] HOEFNAGEL L D, VAN DE VIJVER M J, VAN SLOOTEN H J, et al. Receptor conversion in distant breast cancer metastases [ J ] . *Breast Cancer Res*, 2010, 12(5): 75.
- [ 21 ] HURTADO A, HOLMES K A, GEISTLINGER T R, et al. ERBB2 regulation by estrogen receptor–Pax2 determines tamoxifen response [ J ] . *Nature*, 2008, 456(7222): 663–666.
- [ 22 ] DIECI M V, BARBIERI E, PIACENTINI F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single–Institution analysis [ J ] . *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 101–108.
- [ 23 ] BOGINA G, BORTESI L, MARCONI M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss [ J ] . *Virchows Arch*, 459(1): 1–10.
- [ 24 ] VARGA Z, NOSKE A, RAMACH C, et al. Assessment of HER-2 status in breast cancer: overall positivity rate and accuracy by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry in a single institution over 12 years: a quality control study [ J ] . *BMC Cancer*, 2013, 13: 615.
- [ 25 ] FEHM T, JAGER W, KRAEMER S, et al. Changes of serum HER-2 status during clinical course of metastatic breast cancer patients [ J ] . *Anticancer Res*, 2004, 24(6): 4205–4210.
- [ 26 ] FAROLFI A, IBRAHIM T, SCARPI E, et al. Biology matters: the clinical impact of single–receptor discordance on breast cancer [ J ] . *Ann Oncol*, 2013, 24(3): 851.
- [ 27 ] 刘文立, 陈晓耕. HER-2在乳腺癌原发与复发/转移灶的表达差异及对预后的影响 [ D ] . 福建: 福建医科大学, 2011.
- [ 28 ] QU Q, ZONG Y, FEI X C, et al. The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with breast cancer [ J ] . *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 93.
- [ 29 ] SARI E, GULER G, HAYRAN M, et al. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer [ J ] . *Med Oncol*, 2011, 28(1): 57–63.
- [ 30 ] DUCHNOWSKA R, DZIADZIUSZKO R, TROGANOWSKI T, et al. Conversion of epidermal growth factor receptor 2 and hormone receptor expression in breast cancer metastases to the brain [ J ] . *Breast Cancer Res*, 2012, 14(4): 119.
- [ 31 ] BOTTERI E, DISALVATORE D, CURIGLIANO G, et al. Biopsy of liver metastasis for women with breast cancer: impact on survival [ J ] . *Breast*, 2012, 21(3): 284–288.
- [ 32 ] AMIR E, CLEMONS M, PURDIE C A, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in patients with breast cancer: pooled analysis of two large prospective studies [ J ] . *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6): 708–714.
- [ 33 ] 赵新, 吴世凯, 孟祥颖, 等. 三阴性乳腺癌受体表型转化情况对乳腺癌患者临床预后的影响 [ J ] . *解放军医学杂志*, 2012, 37(4): 322–326.

(收稿日期: 2014–11–05 修回日期: 2015–01–08)