

· 论著 ·

基于类器官模型探究乳腺癌突变位点ER、PR、HER2与药物敏感性的相关性

吴松龄* 刘佳慧 詹巧惠 黄佳雯
 厦门医学院附属第二医院乳腺外科 (福建 厦门 361021)

【摘要】目的 探索乳腺癌相关受体ER、和PR、和HER2的表达量水平与20种FDA批准的肿瘤化疗药物敏感性的关系。方法 收集厦门医学院附属第二医院收治的乳腺癌患者术中肿瘤组织，同时培养肿瘤组织对应的类器官，通过RT-qPCR和western blot观察类器官受体(ER和PR、HER2)的表达情况。根据表达水平分为高表达组和低表达组，并分别观察各组类器官对包括顺铂、紫杉醇在内的20种FDA批准的化疗药物的IC50值，并通过GR50浓度对类器官的敏感性进行评分。结果 培养的乳腺癌类器官具有与肿瘤组织相同的肿瘤上皮细胞和ER和PR、HER2的表达情况，药敏的结果显示，乳腺癌患者类器官对奥拉帕尼和舒尼替尼、曲贝丁的评分较高，对顺铂、卡铂的敏感率较低。其中ER和PR表达水平上调会增加类器官对依托泊苷、阿霉素和它莫西芬等药物的敏感性，而会降低对紫杉醇、长春瑞滨和SN-38等的敏感性。另外，HER2表达水平上调会增加类器官对顺铂、卡铂和长春瑞滨等的敏感性，会降低对依托泊苷和吉西他滨的敏感性。结论 ER、PR或HER2的表达量与乳腺癌对大多数药物敏感性有显著的影响。因此，在制定治疗方案是需要考虑这些受体的表达量。

【关键词】乳腺癌；类器官；药物敏感性；ER；PR；HER2
 【中图分类号】R273
 【文献标志码】A
 【基金项目】厦门市医疗卫生指导性项目 (3502Z20209176)
 DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.3.025

Explored the Correlation between ER/PR/HER2 Mutation Sites and Drug Sensitivity in Breast Cancer by Organoid Models

WU Song-ling*, LIU Jia-hui, ZHAN Qiao-hui, HUANG Jia-wen.
 Department of Breast Surgery, The Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen 361021, Fujian Province, China

Abstract: *Objective* To explore the relationship between the expression levels of breast cancer-associated receptors ER, PR, or HER2 and the sensitivity of 20 FDA-approved cancer chemotherapy drugs. *Methods* The tumor tissues of breast cancer patients admitted to the Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College Hospital were collected, organoids corresponding to tumor tissues were cultured. RT-qPCR and western blot were used to observe expression of receptors (ER and PR, HER2). According to the expression level of the receptor, it was divided into high expression group and low expression group. The IC50 values of each group of organoids for 20 FDA-approved chemotherapy drugs, including cisplatin and paclitaxel, were observed separately, and the sensitivity of the organoids was scored by GR50 concentration. *Results* The cultured breast cancer organoids had the same expression of tumor epithelial cells and ER, PR and HER2 as the tumor tissue, and the drug sensitivity results showed that the organoids of breast cancer patients had higher scores of olaparib, sunitinib and trabectedin, and lower sensitivity to cisplatin and carboplatin. The upregulation of ER and PR expression levels increased the sensitivity of organoids to drugs such as etoposide, doxorubicin, and tamoxifen, while reducing the sensitivity to paclitaxel, vinorelbine and SN-38. In addition, the upregulation of HER2 expression levels increases the sensitivity of organoids to cisplatin, carboplatin, and vinorelbine, and decreases the sensitivity to etoposide and gemcitabine. *Conclusion* The expression of ER, PR or HER2 has a significant effect on the sensitivity of breast cancer to most drugs, so the expression of these receptors needs to be considered in the development of treatment regimens.

Keywords: Breast Cancer; Organoids; Drug Sensitivity; ER; PR; HER2

乳腺癌(breast cancer)是全球女性中最常见的恶性肿瘤之一，据统计，在2019年新增约26万例乳腺癌患者，约占新发肿瘤发生病例的30%，同时因乳腺癌死亡病例约4.1万，约占该年癌症相关死亡约占15%^[1]。虽然关于乳腺癌的诊断和治疗已经取得了很大地进展，但是乳腺癌患者的5年生存率仍然很低^[2]。有研究预计乳腺癌发病率和死亡率将持续的大幅上升^[3]，因此急需改善乳腺癌的治疗策略。在临床上，化疗已经成为大多数癌症类型的金标准方法，包括乳腺癌。但是乳腺癌的亚型较为复杂，治疗效果也大相径庭。众所周知，按免疫组织化学分类分为三种不同的亚型：雌激素/孕酮受体阳性(estrogen receptor+/progesterone receptor+ ER+/PR+)、人表皮生长因子受体2阳性(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)和三阴性乳腺癌(TNBC)^[4]。大多的治疗策略是根据乳腺癌的亚型，选择靶向ER、PR或HER2的化疗药物，但是单独使用靶向药物治疗极易诱导癌细胞产生耐药性，例如，在治疗早期，曲妥单抗治疗HER2阳性的患者有着不错的效果，而到晚期时，则会因为耐药导致治疗效果不理想^[5]。因此，临床上往往需要配合其他非ER、

PR或HER2位点的靶向药物进行协同治疗^[6]。然而，同一药物对不同亚型的乳腺癌有着不同的效果。有报道显示，相对于ER-或PR-的肿瘤，长春花碱对ER+或PR+肿瘤的抑制效果显著降低^[7]，而氟维司群对ER+或PR+的肿瘤抑制效果显著优于阴性肿瘤^[8]。可见，受体的表达水平可能与药物的敏感性存在相关性。

另一方面，寻找合适的乳腺癌体外模型是药敏相关研究的关键任务。乳腺癌具备高度的异质性，离体的肿瘤细胞和细胞系缺少肿瘤生长微环境，容易导致遗传特异性的缺失，模拟效果有限，无法作为乳腺癌患者药敏实验的体外模型^[9]。目前，类器官被认为是一种模拟患者肿瘤特征的体外模型，其可继承原始肿瘤组织的基因组信息、转录组状态和组织学特征，是新药开放和药敏特征良好的体外模型^[10]，因此，本研究以培养临床肿瘤组织类器官为研究对象。探索ER、PR或HER2表达水平的高低对常见的20中FDA药物敏感性的影响，为临床选择治疗药物提供有效的数据。

1 资料与方法

1.1 临床样本收集 本研究的开展经过厦门医学院附属第二医院

【第一作者】吴松龄，男，副主任医师，主要研究方向：乳腺癌根治术、乳腺微创手术治疗。E-mail: 15710616577@163.com
 【通讯作者】吴松龄

伦理委员会的批准(NO.2020038),在2020年08月至2021年08月期间收集了6份乳腺癌(BC)组织。本研究所有患者都签署了知情同意书,并且在收集患者之前没有接受过放疗或化疗。

1.2 患者肿瘤源性类器官的培养 将收集的肿瘤组织在无菌条件下切成1mm³的小块,加入胶原酶A, 37℃震荡孵育30分钟,用移液枪温和且反复吹打均匀,确保产生单细胞。随后在4℃条件下,500 g离心10分钟,用PBS洗涤2-3次后,将细胞沉淀重悬在含有2%胎牛血清的DMEM/F12培养液中,并接种在含150 μL/cm²的Matrigel基质胶的24孔板中。将类器官置于37℃恒温培养箱,待基质胶凝固后加入含有ROCK和糖原合酶激酶(GSK)抑制剂,以及100 U/mL青霉素/链霉素的乳腺类器官培养基(中科普瑞昇,PRS-BCM-3D)。置于37℃恒温培养箱,每2天更换新鲜培养基,生长14天。

1.3 实时荧光定量(Real-time Quantitative PCR, RT-qPCR) 通过TRIzol试剂提取肿瘤组织的RNA,按照逆转录试剂盒(Accurate Biology, AG11706)将1 μg RNA转录为cDNA。按照SYBR GREEN试剂盒(QIAGEN, 218076)的操作步骤建立反应体系,以GAPDH作为内参对照,实验设置6个重复。使用LightCycler 480(罗氏)仪器检测肿瘤组织和类器官中ER、PR和HER2的表达水平,反应条件:95℃,3 min;95℃,30 s;60℃,30 s;72℃,40 s;38个循环;72℃,5 min。反应结束后收集数据,采用2-ΔΔCt法计算目的基因的相对表达量。引物序列如表1。

1.4 Western blot 收集肿瘤类器官,加入RIPA裂解液中,在冰上充分裂解,4℃,12000 r/min的离心10分钟,收集上清。用SDS上样缓冲液对50 μg蛋白充分变性,通过12%的SDS-PAGE分离蛋白,将蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜(PVDF)上,在室温下用含有5%牛奶的TBST缓冲液中封闭1小时,在4℃条件下,用一抗,anti-ER(abcam, ab92516)、anti-PR(abcam, ab16661)、anti-HER2(abcam, ab134182)过夜孵育PVDF膜。用辣根过氧化物酶偶联的二抗在37℃孵育1小时。用Image Lab software (Bio-Rad)显影。使用ImageJ软件对条带强度进行光密度定量,以β-actin为内参标准化目的蛋白条带强度。

1.5 类器官的药敏测试 将肿瘤类器官在体外培养4-5天后,选择20种FDA批准的药物,包括:顺铂、卡铂、紫杉醇、多烯紫杉醇、长春瑞滨、艾日布林、拓扑替康、SN-38、依托泊苷、阿霉素、吉西他滨、它莫西芬、曲贝丁、奥拉帕尼、伏立诺他、贝利诺斯塔特、西地拉尼布、帕唑帕尼、舒尼替尼、依维莫司。将20种药物配制成不同浓度,浓度范围为10 μmol/L至128 mmol/L或100 μmol/L至1.28 mmol/L等。孵育6天后,使用CellTiter-Glo 3D(Promega, G9682)测定细胞活力,使用GraphPad Prism 8.0软件对数据进行分析,计算抑制率,抑制率(%)=(1-加药孔吸光度/对照孔吸光度)×100%,并计算IC50。以各组类器官对药物GR50所在浓度区间作为评分指标,GR50最低值为10%(即是浓度最小的两个点及更低的浓度所在范围)记为10分,其余的浓度范围,分别记为相应的分数(如下图所示)。

1.6 统计学方法 所得实验数据以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用SPSS 26.0对数据进行统计,采用非配对t检验进行差异性分析,以P<0.05为是否具有统计学意义的判断标准。

2 结果

2.1 乳腺癌源性类器官的表征 在显微镜下观察到,第7天时,肿瘤细胞聚集形成的细胞团;在第14天时,由约200-400 μm的圆柱形或立方体的肿瘤细胞紧密凝聚构成的球形或卵形的细胞团(图1-A)。同时,为了测试乳腺癌类器官与乳腺癌组织的相似性,通过RT-qPCR观察ER、PR和HER2的表达情况。结果显示,相对于癌旁组织(Con),ER在1号,5号和6号患者中表达量显著增加,而在2、3、4号患者中显著降低;PR在1号、2号、5号和6号患者中表达量显著增加,而在3、4号患者中显著降低;HER在3号和4号患者显著增加,而在1、2、5、6号患者中显著降低。同时在乳腺癌类器官中,ER、PR和HER2的表达水平与来源的肿瘤组织无显

著差异(图1B、图1C)。

2.2 乳腺癌组织和类器官中ER、PR和HER2的表达水平 随后,为了观察ER、PR和HER2的表达水平对化疗药物抗性的影响,通过western blot观察各组类器官中ER和PR、HER2的表达水平。结果显示,在ER的表达水平中,相对于2号,3号和4号患者,1号5号和6号患者的ER表达水平显著增加;在PR的表达水平中,相对于3号和4号,其余患者的PR表达水平显著增加(P<0.05);在HER的表达水平中,相对于2号和3号,其余患者的HER表达水平显著降低(图2, P<0.05)。因此我们将1号5号和6号患者列为ER高表达患者(ER-H, 4例),而2号,3号和4号患者被列为低表达(ER-L, 2例)。另外,1号2号,5号和6号患者被列为PR高表达患者(PR-H, 4例),3和4号患者被列为低表达患者组;同时,1号2号,5号和6号被列为HER2高表达患者(HER-H, 4例),低表达组则是3号和4号(HER-L)。

2.3 ER、PR和HER2的表达水平对乳腺癌类器官药敏的影响 进一步,观察乳腺癌类器官的不同ER、PR和HER2的表达量对这些药物的敏感性。结果显示:相对于ER低表达组,在ER高表达的乳腺癌类器官对顺铂、卡铂、紫杉醇、多烯紫杉醇、长春瑞滨、艾日布林、拓扑替康、SN-38和伏立诺他呈现IC50显著增加,评分降低;而对依托泊苷、阿霉素、吉西他滨、它莫西芬、曲贝丁、奥拉帕尼、贝利诺斯塔特、舒尼替尼和依维莫司呈现IC50显著降低,评分增加;而乳腺癌类器官对西地拉尼布的IC50和评分与ER的表达量无关。相对于PR低表达组,在PR高表达的乳腺癌类器官对顺铂、卡铂、紫杉醇、多烯紫杉醇、长春瑞滨、艾日布林、拓扑替康、SN-38和伏立诺他呈现IC50显著增加,评分降低;而对依托泊苷、阿霉素、吉西他滨、它莫西芬、曲贝丁、奥拉帕尼、贝利诺斯塔特、帕唑帕尼、舒尼替尼和依维莫司呈现IC50显著降低,评分增加;而乳腺癌类器官对西地拉尼布的敏感性对PR的表达量无关。相对于HER低表达组,在HER高表达的乳腺癌类器官对顺铂、卡铂、紫杉醇、多烯紫杉醇、阿霉素、长春瑞滨、拓扑替康、SN-38、曲贝丁、帕唑帕尼、奥拉帕尼和舒尼替尼呈现IC50显著降低,评分增加;而对依托泊苷、吉西他滨、它莫西芬和依维莫司呈现IC50显著增加,评分降低;而乳腺癌类器官对伏立诺他、贝利诺斯塔特、艾日布林和西地拉尼布的敏感性对HER的表达量无关。可见,乳腺癌类器官ER、PR和HER2的表达水平不同,会导致细胞对药物的敏感性不同。

表1 定量引物

RNA	Sequences (5' to 3')
HER2	F: 5' - GGAAGTACACGATCGCGAGACT-3'
	R: 5' - ACCTTCCTCAGCTCCGTCTCTT-3'
ER	F: 5' - GCTTACTGACCAACCTGGCAGA-3'
	R: 5' - GGATCTCTAGCCAGGCACATTC-3'
PR	F: 5' - GTCGCCTAGAAAGTGCTGTCTAG-3'
	R: 5' - GCTTGGCTTTCATTTGGAACGCC-3'
GAPDH	F: 5' - GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3'
	R: 5' - ACCACCTGTTGCTGTAGCCAA-3'

3 讨论

乳腺癌是女性发病率最高的癌症,并且发病率和死亡率依然不断上升,严重危害女性的身心健康^[11]。在治疗过程中,有许多因素决定乳腺癌患者的治疗结局,其中化疗药物合理选择显得尤为重要^[12]。乳腺癌的化疗方案取决于ER、PR和HER受体表达的情况。然而,临床的数据表明,对于乳腺癌的化疗效果参差不齐,主要由于不适合的治疗以及多重耐药性的产生^[13]。因此,需要进一步细化ER、PR和HER表达情况,制定治疗方案。本研究在体外利用人来源乳腺癌类器官进行药敏实验,分析ER、PR和HER表达水平与药物敏感性的相关性。

表2 乳腺癌类器官对治疗药物的敏感性评分

治疗药物	ER组[IC50(评分)]			PR组[IC50(评分)]			HER组[IC50(评分)]		
	ER-L	ER-H	P	PR-L	PR-H	P	HER-L	HER-H	P
顺铂	7.252 (4)	61.580 (2)	0.000	6.719 (5)	34.980 (3)	0.000	36.520 (3)	1.985 (7)	0.000
卡铂	68.760 (5)	426.200 (3)	0.000	9.113 (7)	360.6 (3)	0.000	909.100 (1)	8.603 (7)	0.000
紫杉醇	0.023 (10)	0.808 (4)	0.000	0.007 (10)	1.675 (2)	0.000	0.211 (7)	0.008 (10)	0.000
多烯紫杉醇	0.002 (10)	0.362 (9)	0.000	0.001 (10)	0.069 (10)	0.000	0.178 (10)	0.124 (10)	0.001
长春瑞滨	0.011 (10)	4.499 (6)	0.000	0.016 (10)	37.990 (2)	0.000	183.900 (1)	0.029 (10)	0.000
艾日布林	1.826 (4)	0.661 (6)	0.000	0.520 (6)	0.291 (7)	0.000	0.002 (10)	0.002 (10)	1
拓扑替康	0.126 (10)	7.383 (5)	0.000	0.016 (10)	2.111	0.000	5.740 (6)	1.210 (7)	0.000
SN-38	0.094 (10)	3.036 (6)	0.000	0.004 (10)	3.039 (6)	0.000	0.318 (9)	0.001 (10)	0.000
依托泊苷	0.445 (6)	0.044 (9)	0.000	17.720 (1)	0.157 (7)	0.000	0.177 (7)	0.901 (4)	0.000
阿霉素	9.652 (4)	0.050 (10)	0.000	12.10 (4)	0.017 (10)	0.000	20.110 (3)	0.039 (10)	0.000
吉西他滨	0.526 (9)	0.006 (10)	0.000	2.555 (7)	0.018 (10)	0.000	0.067 (10)	1.814 (7)	0.000
它莫西芬	2.328 (6)	0.102 (10)	0.000	10.190 (4)	0.861 (8)	0.000	0.034 (10)	0.597 (9)	0.000
曲贝丁	0.012 (7)	0.001 (10)	0.000	0.047 (6)	0.002 (10)	0.000	0.309 (2)	0.002 (10)	0.000
奥拉帕尼	3.363 (2)	0.078 (8)	0.000	0.471 (6)	0.006 (10)	0.000	0.136 (7)	0.006 (10)	0.000
伏立诺他	0.005 (10)	13.090 (4)	0.000	0.001 (10)	0.637 (9)	0.000	0.273 (10)	0.280 (10)	0.874
贝利诺斯塔特	11.020 (4)	0.129 (10)	0.000	16.180 (4)	0.135 (10)	0.000	5.166 (6)	3.861 (6)	0.057
西地拉尼布	1.545 (7)	2.041 (7)	0.352	0.031 (10)	0.026 (10)	0.433	1.478 (7)	1.963 (7)	0.352
帕唑帕尼	0.898 (4)	8.402 (4)	0.000	39.950 (1)	0.216 (7)	0.000	0.350 (6)	0.001 (10)	0.000
舒尼替尼	8.982 (4)	0.395 (9)	0.000	20.340 (4)	0.072 (10)	0.000	0.452 (9)	0.017 (10)	0.000
依维莫司	10.930 (4)	0.608 (8)	0.000	42.080 (3)	0.053 (10)	0.000	10.510 (4)	0.681 (9)	0.000

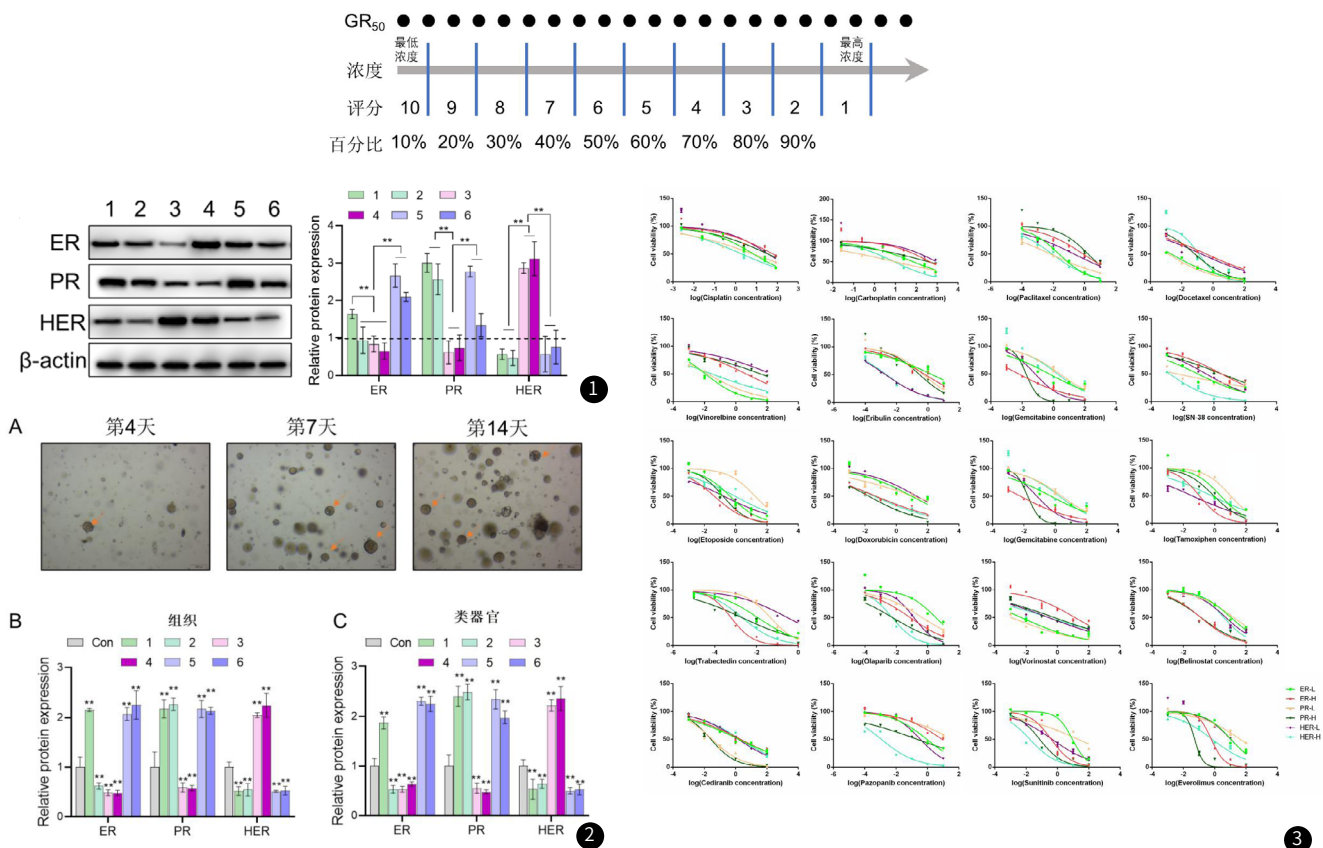


图1 乳腺癌源性类器官的表征。注：图1A：光学显微镜下观察乳腺癌类器官的形态(标尺=200 μm)；图1B~图1C：RT-qPCR观察乳腺癌组织和乳腺癌类器官的组织学形态和ER和PR、HER2的表达水平。图2 乳腺癌组织和类器官中ER、PR和HER2的表达水平。注：**P<0.01。图3 不同组别乳腺癌类器官在同浓度的20种抗癌药物中的细胞活力。

目前,类器官被用于肿瘤体外模型,因其保留了肿瘤组织完整的信息。本研究构建了乳腺癌患者来源的类器官,发现乳腺癌类器官的具备患者的肿瘤完整信息,具有大细胞核,高核质比的肿瘤细胞特征,并且保持相同的ER、PR和HER的表达情况。可见,我们构建的乳腺癌类器官在表征组织形态、细胞组成、标志物表达与肿瘤组织相一致,可以进行后续实验。

进一步,我们细化了患者肿瘤组织和衍生的类器官中ER、PR和HER的表达水平,根据表达水平的高低,分为ER或PR或HER的高或低表达组,并进行药敏实验。根据药敏测试结果可知,高ER表达和高PR表达的类器官有着相近的药敏结果。这可能由于在乳腺癌中,ER和PR的表达水平往往是一致的^[14]。此外,不同受体表达量的乳腺癌类器官对药物的敏感性呈现不同的敏感性。其中,在高表达ER/PR的类器官中,对顺铂显示出耐药,并且ER/PR的表达水平与乳腺癌类器官对顺铂的敏感性成负相关。有研究指出,顺铂可以剂量依赖的方式增加ER- α 36的水平上调,而ER- α 36可通过EGFR/ERK信号通路介导顺铂耐药性的产生^[15]。此外,高表达HER的类器官对顺铂也具有耐药性,HER的表达水平与乳腺癌类器官对顺铂的敏感性成负相关。这可能由于HER可直接激活ERK通路产生耐药。同时,研究发现高表达水平的HER乳腺癌患者对蒽环类药物、紫杉烷类的敏感性低于表达水平低的患者,而加入曲妥珠单抗(一种抗HER的单克隆抗体)可以显著恢复癌细胞对蒽环类药物、紫杉烷类的敏感性^[16],相似的,本研究发现高表达水平的HER类器官对阿霉素、紫杉醇和多烯紫杉醇的敏感性显著降低。同时,ER/PR高表达的类器官对紫杉烷类的敏感性也低于低表达的类器官。在Ying^[17]等的报告中显示ER阳性的乳腺癌细胞(MCF-7)对紫杉醇的IC50为1183.06 nM,而ER阴性的乳腺癌细胞(MDA-MB-231)对紫杉醇的IC50为136 nM。此外,有研究显示异巴查尔酮(isobavachalcone)通过ER- α 降低CD44的表达恢复ER+乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性^[18]。可见,顺铂和紫杉醇不适合被选为治疗ER、PR或HER表达水平较高的乳腺癌患者,可能在三阴性乳腺癌患者的治疗中会有比较好的效果。

ER、PR或HER高表达的乳腺癌类器官对奥拉帕尼和舒尼替、曲贝丁均较敏感。其中,HER表达量与舒尼替的敏感性成正相关,而ER/PR的表达量却与舒尼替的敏感性无相关性。研究表明,HER是癌细胞的驱动信号,可启动癌细胞的转移扩散,而舒尼替是一种小分子的吡咯酮化合物^[19],可抑制多种酪氨酸受体激酶,不包括阻断表皮生长因子受体和HER的酪氨酸激酶结构域,从而抑制信号的传递,抑制癌细胞的活性^[20]。Kim^[21]等研究发现舒尼替能降低ER+乳腺癌组织中血小板衍生生长因子(PDGF)和金属蛋白酶-1的表达,从而抑制癌细胞发育,其中PDGF和金属蛋白酶-1均是与癌细胞生长转移密切相关的基因。相似的,本研究发现舒尼替对于ER-乳腺癌类器官的抑制效果也十分显著。另一方面,奥拉帕尼是一种聚-ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂,是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)的类似物,通过与NAD⁺竞争性结合PARP的催化域活性位点,抑制PARP酶活性,从而阻碍癌细胞DNA单链断裂时的碱基修复,导致细胞凋亡^[22]。在所有乳腺癌亚型中,均存在抑癌基因BRCA1/2的突变情况,而发生BRCA1/2突变将会增加罹患乳腺癌的风险,而在临床上奥拉帕尼已经显示出对激素受体阳性或阴性患者治疗的有效性^[22]。本研究也发现不同表达水平的ER、PR或HER类器官均对奥拉帕尼显著敏感。此外,所有类器官对曲贝丁的IC50均比较低,这可能由于曲贝丁是一种天然分离的烷化剂,相对于其它抗肿瘤药物有着独特的作用机理,其可通过结合DNA来阻止细胞分裂^[23]。因此,我们认为奥拉帕尼和舒尼替、曲贝丁具有作为化疗的主要药物或辅助内分泌治疗有候选药物的潜力。同时,本研究对其它几种常见的治疗乳腺癌的药物也进行了检测,结果显示受体的表达量会影响类器官对大多数药物的敏感性,包括吉西他滨、它莫西芬。可见ER、PR和HER的表达量可为药物的选择提供依据。

4 结论

综上所述,ER、PR或HER的表达量与乳腺癌对大多数药物敏感性有显著的影响,包括顺铂、紫杉醇等。因此,在制定治疗方案是需要考虑这些受体的表达量。不过,本研究的样本量较少,需要的扩大样本数进一步论证。

参考文献

- [1] D'Incalci M, Zambelli A. Trabectedin for the treatment of breast cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(1): 105-115.
- [2] 姚薇薇, 程琳, 马玉佩, 等. MR在分子亚型乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的准确性探讨[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(04): 79-82.
- [3] Merino B J, Torres T M, Ros M L. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies[J]. Radiologia, 2017, 59(5): 368-379.
- [4] Jafari S H, Saadatpour Z, Salmaninejad A, et al. Breast cancer diagnosis: imaging techniques and biochemical markers[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(7): 5200-5213.
- [5] 王文玉, 贾欢欢, 聂健圳. 曲妥珠单抗治疗晚期乳腺癌的应用效果与血清学指标观察[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(06): 46-48.
- [6] Zhang M, Chen H, Wang M, et al. Bioinformatics analysis of prognostic significance of COL10A1 in breast cancer[J]. Biosci Rep, 2020, 40(2).
- [7] Wirtz R M, Sihto H, Isola J, et al. Biological subtyping of early breast cancer: a study comparing RT-qPCR with immunohistochemistry[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 157(3): 437-446.
- [8] Formisano L, Lu Y, Servetto A, et al. Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1373.
- [9] Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity[J]. Cell, 2018, 172(1-2): 373-386.
- [10] 梁亚宁, 申蓉. 类器官在乳腺癌精准治疗中的应用[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(19): 1433-1438.
- [11] 方伟岗, 田新霞, 解云涛. 基因多态性对中国汉族女性乳腺癌遗传易感性的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2022, 55(5): 822-828.
- [12] 王金海. 微滴式数字PCR与IHC联合FISH对乳腺癌新辅助化疗前后HER-2检测的分析[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(3): 36-38.
- [13] 秦媛, 郭广成, 薛茗子, 等. 影响年轻乳腺癌患者新辅助化疗后病理完全缓解与预后的因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(10): 1706-1709.
- [14] Allison K H, Hammond M, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(12): 1346-1366.
- [15] Zhu L, Zou J, Zhao Y, et al. ER- α 36 mediates cisplatin resistance in breast cancer cells through EGFR/HER-2/ERK signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 123.
- [16] Kim R, Tanabe K, Uchida Y, et al. The role of HER-2 oncoprotein in drug-sensitivity in breast cancer (review) [J]. Oncol Rep, 2002, 9(1): 3-9.
- [17] Ying W, Wang S, Shi J, et al. ER-/ER+ breast cancer cell lines exhibited different resistance to paclitaxel through pulse selection[J]. Med Oncol, 2012, 29(2): 495-502.
- [18] Shi J, Chen Y, Chen W, et al. Isobavachalcone sensitizes cells to E2-induced paclitaxel resistance by down-regulating CD44 expression in ER+ breast cancer cells[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(11): 5220-5230.
- [19] 曾敏, 江泽飞. 舒尼替尼在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 军事医学, 2012, 36(11): 874-876.
- [20] Bergh J, Mariani G, Cardoso F, et al. Clinical and pharmacokinetic study of sunitinib and docetaxel in women with advanced breast cancer[J]. Breast, 2012, 21(4): 507-513.
- [21] Kim S, You D, Jeong Y, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor receptor synergistically increases the pharmacological effect of tamoxifen in estrogen receptor alpha positive breast cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 21(4): 294.
- [22] Litton J K, Burstein H J, Turner N C. Molecular testing in breast cancer[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019, 39: e1-e7.
- [23] D'Incalci M, Zambelli A. Trabectedin for the treatment of breast cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(1): 105-115.

(收稿日期: 2023-08-25)

(校对编辑: 韩敏求)