

雌激素受体阳性/孕激素受体阴性亚型是一种特殊类型的乳腺癌

殷丽¹, 陆正嘉^{2*}

¹重庆市九龙坡区妇幼保健院乳腺外科, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺外科, 重庆

收稿日期: 2026年2月18日; 录用日期: 2026年3月11日; 发布日期: 2026年3月23日

摘要

乳腺癌是女性患者的常见恶性肿瘤, 它是由于乳腺组织细胞在各种致癌因素的影响下癌变而产生的一种严重的病理现象。不同亚型的乳腺癌其临床病理特征、预后、治疗策略和病情转归都各不相同。激素受体阳性乳腺癌由于内分泌治疗的益处, 通常与侵袭性较低和较好的预后相关。然而, 孕激素受体的丢失会使患者出现内分泌抵抗, 导致预后较差。雌激素受体阳性/孕激素受体阴性乳腺癌(ER+/PR-)是一种特殊类型的激素受体阳性乳腺癌, 它的PR阴性表达, 表现出更大的基因组不稳定性和更高的肿瘤细胞增殖率, 许多患者在常规内分泌治疗初始阶段即发生原发性耐药。然而, 目前对ER+/PR-型乳腺癌的研究较少, 没有详细的研究解释导致此亚型出现独特表现的潜在机制, 也没有相关指南和临床共识针对其做出个性化的治疗方案。本文提出了一种假说: ER+/PR-乳腺癌是乳腺癌的一种独立的亚型, 它具有独特的临床特征及预后, 介于ER+/PR+亚型与三阴性之间, 更接近于三阴性乳腺癌(TNBC)。应当采取化疗作为手术后的强化辅助治疗方案, 而不是内分泌治疗。此外, 多西他赛、紫杉醇、长春瑞滨等化疗药物可能对ER+/PR-患者有更好的疗效。

关键词

乳腺癌, 雌激素受体, 孕激素受体, 分子分型, 化疗

Estrogen Receptor-Positive/Progesterone Receptor-Negative/HER-2-Negative Breast Cancer Constitutes a Distinct Subtype of Breast Cancer

Li Yin¹, Zhengjia Lu^{2*}

¹Department of Breast Surgery, Jiulongpo District Maternal and Child Health Hospital of Chongqing, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 殷丽, 陆正嘉. 雌激素受体阳性/孕激素受体阴性亚型是一种特殊类型的乳腺癌[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3614-3624. DOI: 10.12677/acm.2026.1631169

²Department of Breast and Thyroid Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 18, 2026; accepted: March 11, 2026; published: March 23, 2026

Abstract

Breast cancer is a common malignant tumor in female patients, which is a serious pathological phenomenon caused by the canceration of breast tissue cells under the influence of various carcinogenic factors. Different subtypes of breast cancer have different clinicopathological features, prognosis, treatment strategies and prognosis. Hormone receptor positive breast cancer is usually associated with low invasiveness and good prognosis due to the benefits of endocrine therapy. However, the loss of progesterone receptor will cause endocrine resistance in patients and lead to poor prognosis. Estrogen receptor positive/progesterone receptor negative breast cancer (ER+/PR-) is a special type of hormone receptor positive breast cancer. Its PR negative expression shows greater genomic instability and higher tumor cell proliferation rate. Many patients develop primary drug resistance at the initial stage of routine endocrine therapy. However, at present, there is little research on ER+/PR- type breast cancer, and there is no detailed research to explain the potential mechanism leading to the unique performance of this subtype, and there is no relevant guideline and clinical consensus to make personalized treatment plan for it. This paper puts forward a hypothesis: ER+/PR- breast cancer is an independent subtype of breast cancer, which has unique clinical features and prognosis, ranging from ER+/PR+ subtype to triple negative breast cancer (TNBC). Chemotherapy should be used as an intensive adjuvant therapy after operation, rather than endocrine therapy. In addition, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine and other chemotherapy drugs may have a better effect on ER+/PR- patients.

Keywords

Breast Cancer, Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Molecular Typing, Chemotherapy

Copyright © 2026 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. 背景

乳腺癌是一种常见于女性的恶性疾病,是由于各种致癌因素将正常乳腺组织细胞转化为癌细胞所导致的,如图1所示。基础和生物医学科学的最新进展表明,它是一种具有多种分子亚型的异质性疾病,受激素受体状态的显著影响[1]。根据关键生物标志物的表达,如ER、PR、HER-2和Ki67,乳腺癌可分为四种主要亚型:Luminal A, Luminal B, 三阴性和HER-2阳性[2]。我们通常使用免疫组化法检测细胞内分子标志物的表达,如果激素受体在1%或更多的肿瘤细胞中表达,则被分类为阳性。如果免疫组织化学评分为0或1分,或者免疫组织化学评分 ≥ 2 ,荧光原位杂交结果为阴性,则认为HER-2表达为阴性[3]。有研究报道,ER和HER-2信号通路之间的交互作用可导致PR蛋白水平的下调[4]。Konecny等人进行了一项体外实验,比较了用HER-2转染的乳腺癌细胞系中的ER和PR水平。在ZR-75乳腺癌细胞中,HER-2的过表达导致PR水平降低500倍,而ER水平仅降低一半。此外,在过表达HER-2的T47D细胞中,PR水平也显著降低[5]。同时,HER-2阳性表达的乳腺癌患者需要进行HER-2抗靶向治疗,为了避免其影响我们对内分泌治疗疗效的观察,所以在我们的假说中,只选择了Her-2阴性表达的乳腺癌。

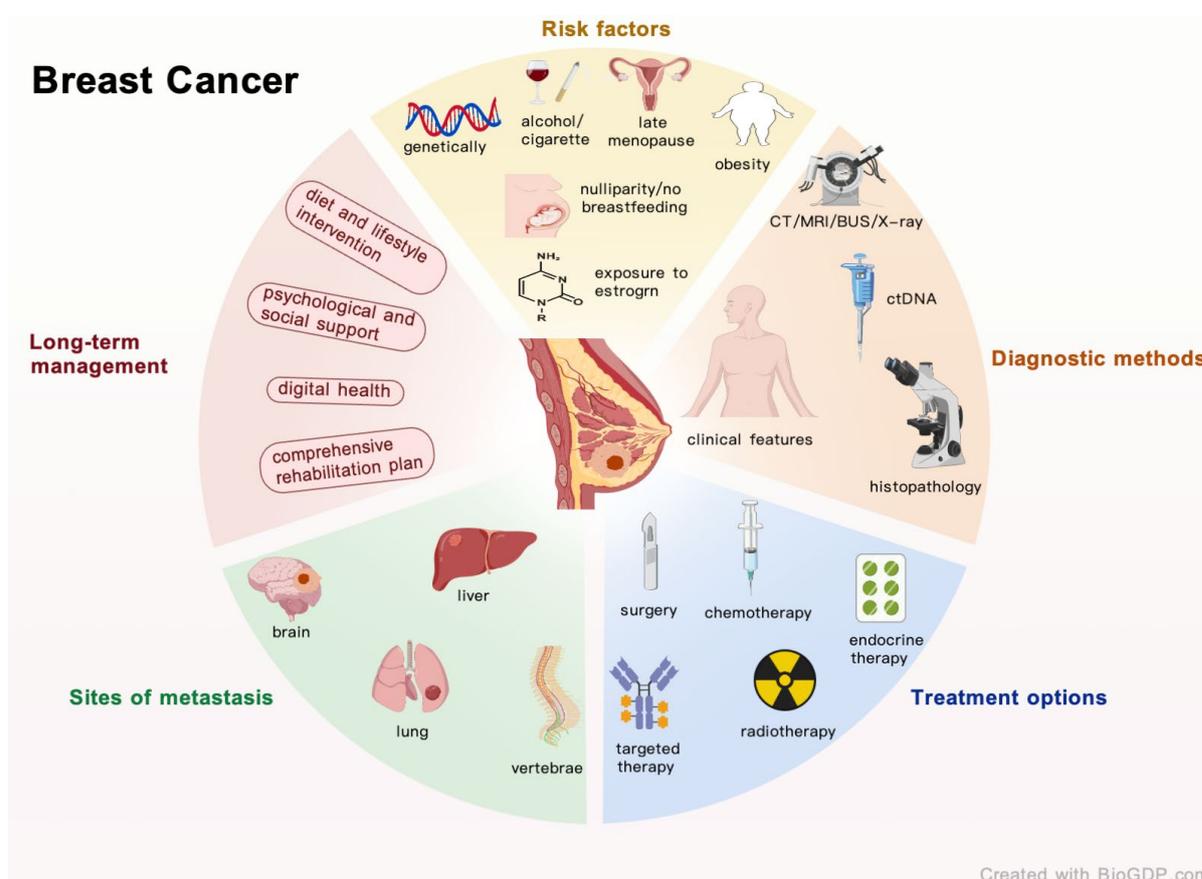


Figure 1. Comprehensive overview of breast cancer
图 1. 乳腺癌概述

不同亚型的乳腺癌具有不同的治疗方案，如表 1 所示。对于激素受体阳性的乳腺癌，内分泌治疗可以选择性拮抗 ER 信号传导，通过在受体水平阻断或抑制雌激素的产生而发挥作用。内分泌治疗应用范围广泛，指南指出，对于 ER 阳性表达的患者，在绝经前使用他莫昔芬，在绝经后使用芳香化酶抑制剂，均可显著降低乳腺癌复发风险并延长患者生存期[6]。ER+/PR-型乳腺癌是乳腺癌的一种特殊亚型，它的 ER 阳性表达，因此，在手术、化疗后，多是以 5~10 年的内分泌治疗作为其主要治疗方案。但是，许多 ER+/PR-型乳腺癌患者在常规内分泌治疗初始阶段即发生耐药，导致其预后不佳，严重威胁患者的生命。同时也要承担内分泌治疗带来的不良反应[7] [8]。

Table 1. Breast cancer subtypes, definition and therapy
表 1. 不同亚型乳腺癌分型依据及治疗方案

分型	定义	治疗方案
Luminal A	ER、PR 阳性，HER-2 阴性，Ki-67<14%	内分泌治疗
Luminal B	HER-2 阳性型	ER、HER-2 阳性，任何水平的 PR 和 Ki-67
	HER-2 阴性型	ER 阳性，HER-2 阴性，PR 阴性、低表达或 Ki-67 >14%
三阴性	ER、PR 阴性，HER-2 阴性	化疗
HER-2 过表达型	ER、PR 阴性，HER-2 阳性	化疗 + 靶向治疗

2. 研究现状

在我们之前的文章中, 我们观察到 ER+/PR-乳腺癌患者表现出不同的临床特征。接受标准新辅助化疗后, 这些患者的治疗效果优于 ER+/PR+亚型患者。因为 ER 阳性, 这些患者通常接受术后内分泌治疗。但其预后明显差于 ER+/PR+患者, 常与 TNBC 患者相似, 如图 2 所示[9]。这引起了我们极大的研究兴趣, 我们查阅了相关文献, 发现 ER+/PR-型乳腺癌归类为 Luminal B 亚型, 其特征在于 ER 的强表达和弥漫性核表达, 伴有 PR 表达的缺乏[10]。这种肿瘤表现出更大的基因组不稳定性和更高的肿瘤细胞增殖率, 容易出现对内分泌治疗原发性耐药[11]。

已有学者提出, ER+/PR-表型乳腺癌具有独特的临床病理特征[12] [13]。Fei 等人进行了一项基于 SEER 数据库的回顾性研究, 共有 36,279 名患者被纳入分析, 其中, ER+/PR-表型有 4172 名。研究表明, ER+/PR-乳腺癌的肿瘤平均大小为 83.4 mm (ER+/PR+: 58.7; ER-/PR-: 121.7), ER+/PR-乳腺癌有腋窝淋巴结转移的占比 47.4% (ER+/PR+: 41.1%; ER-/PR-: 52.9%), ER+/PR-乳腺癌组织学分级为 II、III 级的占比 86.0% (ER+/PR+: 75.7%; ER-/PR-: 98.0%), ER+/PR-乳腺癌的临床分期为 II/III/IV 期的占比 66.3% (ER+/PR+: 38.5%; ER-/PR-: 71.0%)。以上数据 P 值均具有统计学意义, 由此可见, ER+/PR-乳腺癌的临床特征介于 ER+/PR+与 ER-/PR-之间[14]。此外, ER+/PR-型乳腺癌具有独特的预后, Hu 等人对 ER+/PR-组乳腺癌患者和 ER+/PR+组患者的总生存期进行生存期分析, 他们证实 ER+/PR-组的总生存期显著低于 ER+/PR+组。此研究纳入了 TCGA 数据库中 592 例 Her-2 阴性乳腺癌患者, 其中 ER+/PR-表型有 60 例。为了进一步验证结果, 他们对 110,930 名来自 SEER 数据库的 Her-2 阴性乳腺癌患者进行了同样的分析, 其中 ER+/PR-表型有 13,533 例。最终得出了相同的结果, 两个研究的结果一致, 进一步证实了与 ER+/PR-乳腺癌相关的不良预后[15]。

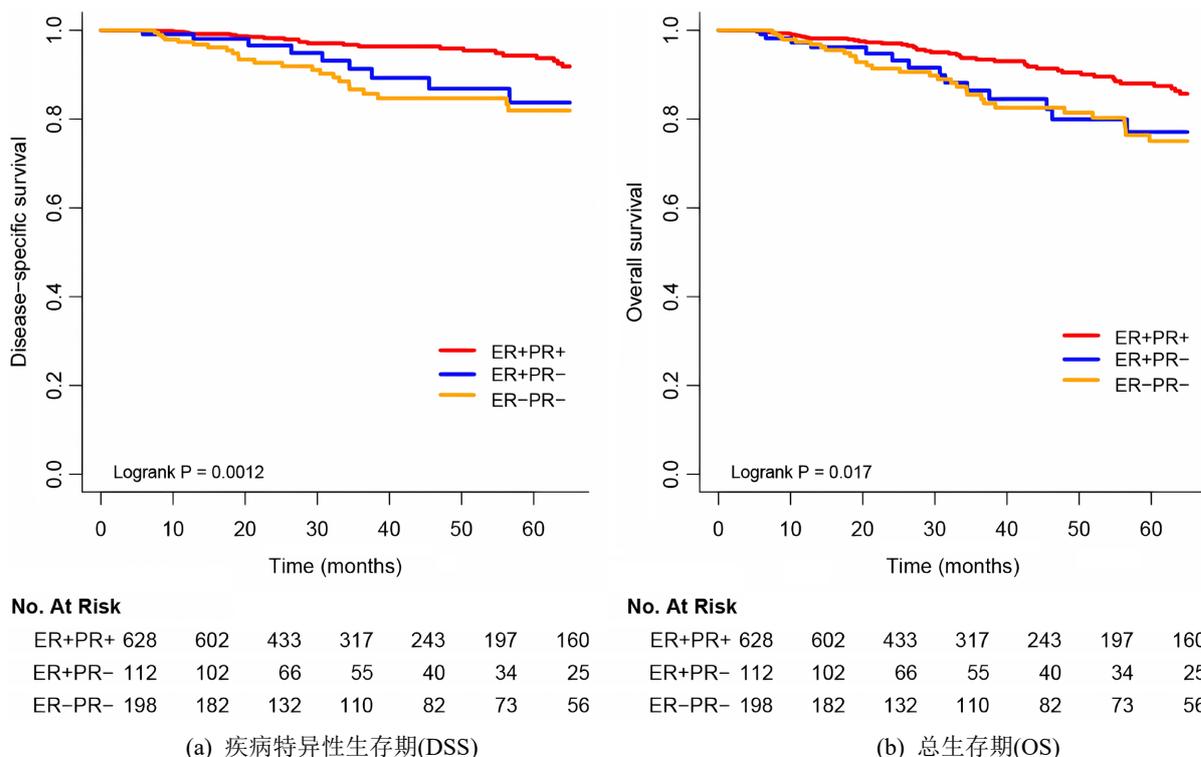


Figure 2. Survival analysis of the ER+/PR+, ER+/PR- and ER-/PR- groups in TCGA database

图 2. 对 TCGA 数据库中 ER+/PR+, ER+/PR-和 ER-/PR-组进行生存分析

此外, 值得我们关注的是, 研究发现许多 ER+/PR- 的乳腺癌患者在常规内分泌治疗初始阶段即发生原发性耐药, 或部分患者初始治疗有效, 但相比于 ER+/PR+ 型患者, 她们在治疗过程中更早出现继发性耐药, 从而导致疾病复发或远处转移, 进而影响患者的预后[16]。Osborne 等人的研究表明, ER+/PR+ 乳腺癌的激素阻断治疗反应率为 77%, 而 ER+/PR- 肿瘤的反应率仅为 27%。此外, 大约 30%~40% 的 ER+/PR- 型乳腺癌患者对激素阻断治疗无反应[17]。近年来研究发现, PI3K/Akt/mTOR 信号通路可能与 ER+/PR- 乳腺癌内分泌治疗耐药相关。PI3K/AKT 途径是所有细胞特性的关键调节因子, 影响着细胞增殖、代谢、存活和凋亡, 这些都与肿瘤进展和治疗耐药有关[18]。PI3K 可以与胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)相互作用, IGF-1R 是乳腺癌细胞增殖的关键受体, 主要通过 PI3K/Akt 途径抑制细胞的凋亡。PI3K 的异常激活能诱导部分乳腺癌细胞对内分泌治疗耐受。直接抑制 PI3K, 能有效抑制这些细胞的生长, 抑制 PI3K 上游受体酪氨酸激酶(RTK)或下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)也能产生部分抑制效果[19]。mTOR 作为 PI3K/Akt/mTOR 通路的下游信号分子, 有学者证明当敲低 PR 表达后可导致 mTOR 表达升高进而影响了乳腺癌内分泌治疗的疗效。由此推测, 在乳腺癌内分泌治疗中, 当 PR 由阳转阴时, 可能会影响 mTOR 蛋白的表达, 产生内分泌治疗耐药。Giuliano 等人的研究发现, 用 PI3K/mTOR 抑制剂 BEZ-235 处理不同乳腺癌细胞系可显著增加 ER 和 ER 诱导靶基因的表达, 证明通过抑制 PI3K 通路可恢复内分泌敏感性的可能性[20]。

此外, 为了进一步验证化疗对 ER+/PR- 乳腺癌的影响, 我们评估了在重医附二院治疗的 97 例 HER-2 阴性的乳腺癌患者的新辅助化疗的疗效。ER+/PR- 组中达到 Miller-Payne (MP) 4 级(24%)和 5 级(20%)的患者比例高于 ER+/PR+ 组(4 级, 4.2%; 5 级, 5.6%)。这表明 ER+/PR- 乳腺癌患者对化疗的反应比 ER+/PR+ 组更有效, 如图 3 所示。但我们的研究样本量较少, 且未纳入 ER-/PR- 组, 这为我们以后的研究提供了方向。上述数据均具有统计学意义。

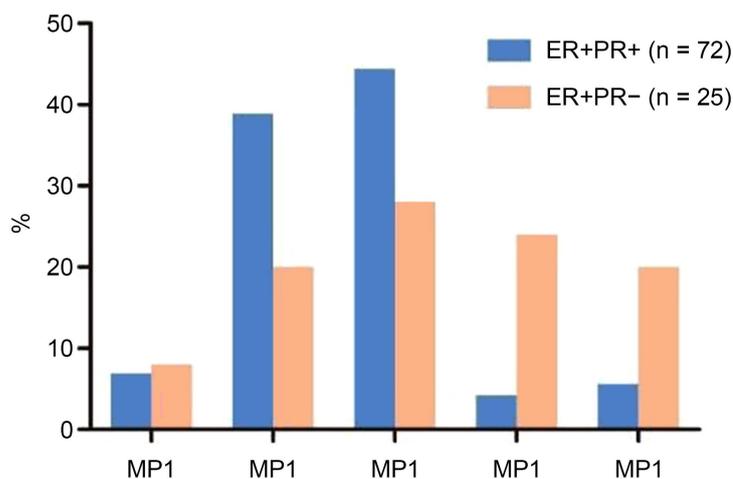


Figure 3. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy of the ER+/PR+ and ER+/PR- groups

图 3. 比较 ER+/PR+ 组和 ER+/PR- 组新辅助化疗的疗效

3. 假说陈述

基于一系列的研究结果, 我们提出了一项假说: ER+/PR- 型乳腺癌是乳腺癌的一种独立的亚型, 它具有独特的临床特征及预后, 介于 ER+/PR+ 亚型与三阴性之间, 与 ER+/PR+ 亚型相比差距明显, 更接近于三阴性。此亚型对化疗的反应较好, 而内分泌治疗对此亚型患者的疗效较差。因此, 我们认为应该对

ER+/PR-型乳腺癌制定独特的治疗策略方案, 此类患者术后治疗及强化辅助治疗应该向三阴性乳腺癌靠近, 在内分泌治疗基础上联合更强效化疗或新型靶向药物, 如多西他赛、紫杉醇、长春瑞滨等化疗药物可能对 ER+/PR-患者有更好的疗效。或者后续开展临床试验来验证降阶梯治疗的可能性。

ER+/PR-型乳腺癌因为 ER 表达阳性, Her-2-表达阴性, 被归类为 Luminal 型乳腺癌, Luminal 型是最常见的乳腺癌类型, 约占我国乳腺癌患者的 70% [21]。有大量研究证明, 内分泌治疗是 Luminal 型乳腺癌患者的术后首选治疗手段, 常用于阻断雌激素产生或对抗雌激素的作用, 国内外指南均推荐激素受体阳性乳腺癌行 5 年或 5 年以上的规范内分泌治疗[22]。虽然激素受体阳性型乳腺癌的总体预后较好, 5 年生存率高达 95.1%, 但其中仍然有 20%~40%左右的患者预后较差, 生存率接近三阴性乳腺癌[23]。研究表明, 这部分乳腺癌患者的病理分型大多呈现 Her-2 阴性、同时激素受体 ER 与 PR 的表达出现失衡现象: ER 受体高表达而 PR 受体低表达或缺失、PR 受体高表达而 ER 受体低表达或缺失, 即激素受体失衡乳腺癌。目前关于 ER-/PR+乳腺癌是否存在还有一定争议, 有研究表明此亚型的出现可能是受 IHC 染色及结果判读等因素的影响, 造成 ER 结果假阴性, 目前更多的关注点在 ER+/PR-亚型[24]。此类乳腺癌患者, 常规内分泌治疗效果较差, 尚无有效治疗方案及药物研发上市, 因此, 寻找此类乳腺癌的发病机制以及寻找相应的干预靶点已成为乳腺癌研究领域的热点。在寻找到明确发病机制及有效治疗靶点之前, 我们认为对此亚型患者予以更高剂量及更长疗程的化疗是有必要的, 向三阴性乳腺癌靠近。

乳腺癌的分型治疗显著提高了乳腺癌的治愈率, 而精准治疗进一步减少了不必要的治疗相关伤害。对于 ER+/PR-乳腺癌患者, 内分泌治疗的效果往往较差, 并且常与原发耐药相关。此外, 接受内分泌治疗的患者可能会出现与更年期症状(如潮热和盗汗)相似的不良反应, 以及其他并发症, 包括骨质疏松、骨折风险增加、月经不规则和子宫内膜增厚等妇科问题。评估药物疗效在临床决策中至关重要, 但必须同时关注严重不良反应的发生率和患者的依从性。内分泌治疗通常需要至少 5 年的治疗时间。然而, 研究表明, 依从性随着时间的推移而降低, 一些患者自行停药。5 年内分泌治疗的总体完成率仍然较低, 仅为 50%~60% [25] [26]。相对较低的内分泌治疗完成率继续影响着乳腺癌患者的复发和总生存。治疗策略应优先考虑生存获益; 然而, 治疗意愿和依从性的个体差异往往导致治疗中断, 从而影响患者的结局。值得注意的是, ER+/PR-型乳腺癌的临床特征和预后与 TNBC 更接近, 明显差于 ER+/PR+型, 这提示该亚组的治疗需要升级。基于这些考虑, 我们建议, 对于 ER+/PR-乳腺癌患者, 可以在内分泌治疗基础上联合更强效化疗或新型靶向药物。

4. 假说评估

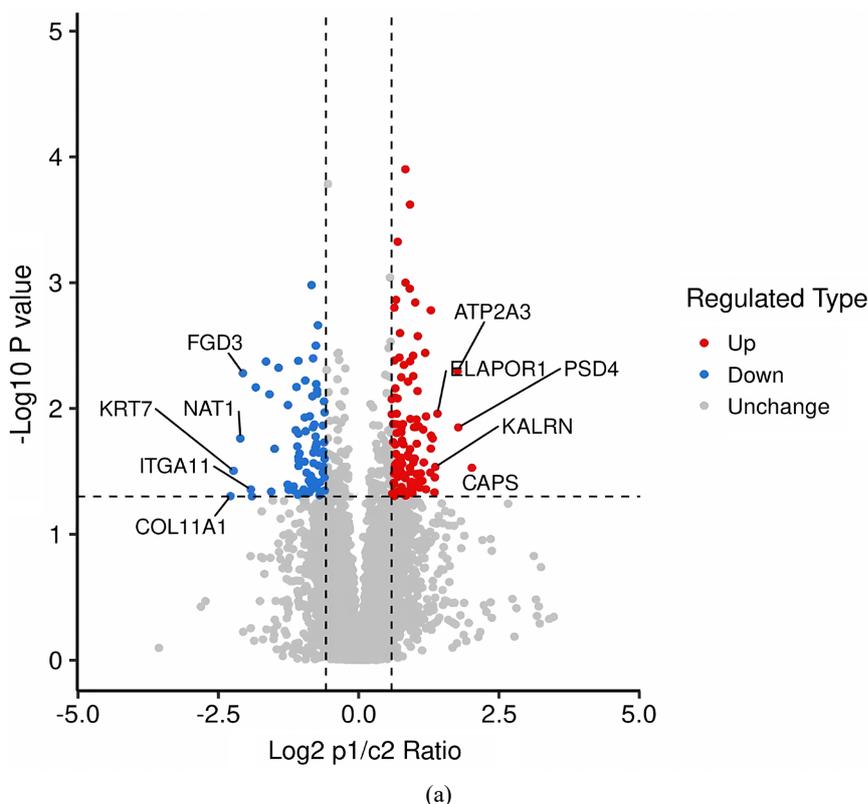
虽然我们的假说没有经过严谨的临床研究或基础实验证实, 但我们现阶段已完成了一些前期研究, 得出了一些结果, 可以用来支持我们的假说。我们之前在临床工作中发现 ER+/PR-型乳腺癌具有独特的临床特征及预后, 且对化疗反应较好。但不明白其机制。我们随即查阅了相关文献, 试图找到相关理论依据。前文提到过, ER 和 PR 的表达往往存在一致性, 因此, ER+/PR-型乳腺癌中 PR 的丢失就值得研究。PR 作为 ER 依赖性基因的产物, 理论上可作为功能性 ER 信号通路的替代标志物, 可以与 ER 协同影响下游的生物学过程。同时, 在分子机制上, ER 的表达活性可调控 PR 表达[9]。有许多理论将 ER+/PR-乳腺癌的产生解释是 ER 无功能, 不能调控 PR 的表达, 因此肿瘤的生长和存活不再依赖于雌激素[27]。然而, 一些 ER+/PR-乳腺癌可能仅仅是由于绝经后妇女中内源性雌激素的循环水平降低, 不足以诱导 PR 表达导致的, 而 ER 功能和信号转导途径是完整的。因此, 用雌激素对这些 ER+/PR-的乳腺癌患者进行短期治疗可以恢复一些患者的 PR 水平[28]。所以该理论并不能解释乳腺癌细胞中 PR 的缺失。

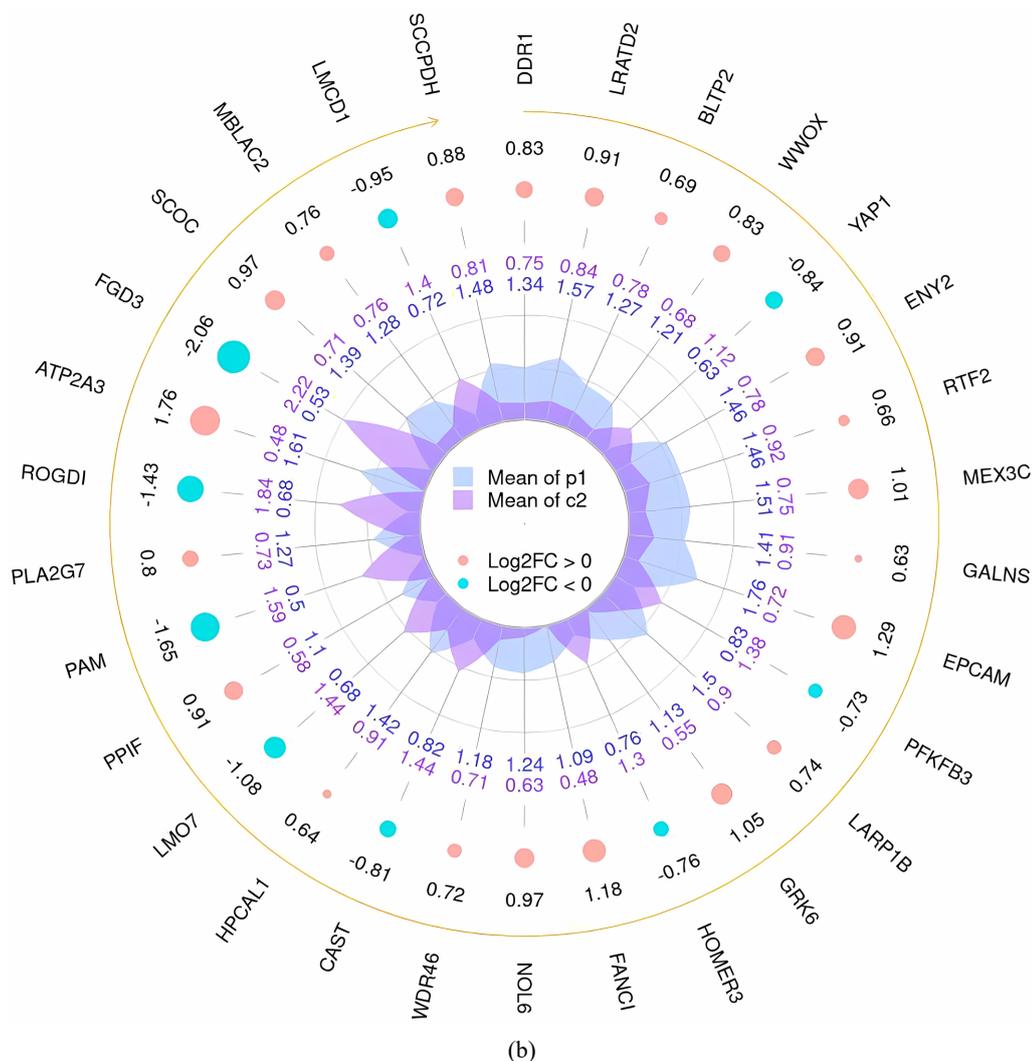
根据现有研究, 我们大致总结了几个可能的原因。例如: 在基因水平上, PR 阴性表达可能是由于 PR 基因拷贝数原发性丢失所致[27] [29]。Liu 等人在关于 ER+/PR-乳腺癌的基因组和表观遗传学特征的研究

中,探索了导致 PR 丢失的潜在机制。他们发现, ER+/PR-乳腺癌在 PR 基因组基因座中具有比 ER+/PR+ 病例更多的拷贝数(CN)丢失,即半合子或纯合缺失(27.5% vs 17.5%)。这些 PR 基因拷贝数丢失的肿瘤显示出显著较低的 PR mRNA 表达,表明 PR CN 丢失导致 PR 阴性。并且,他们也发现了在 ER+/PR-的乳腺癌中, PR 启动子的甲基化水平显著高于 ER+/PR+的肿瘤[8]。DNA 甲基化是调控转录的最重要的表观遗传机制,在 21%~40%的 ER+/PR-乳腺癌中可观察到 PR 启动子的甲基化,导致 PR 表达沉默[30]。这些发现证实了 PR 表达和 PR 启动子甲基化之间的负相关,其中启动子甲基化导致肿瘤中 PR 表达的缺失。因此,他们进一步证实了 PR 表达与 PR 启动子甲基化之间呈负相关,启动子甲基化导致肿瘤中 PR 阴性表达。此外,也有研究报道了一些 miRNA 会干扰 ER 依赖性信号传导途径,从而可能导致 ER 功能部分丧失,进而表现为乳腺癌中 PR 表达丧失,从而获得 ER+/PR-表型[31][32]。例如,外源性 miR-423-5p 能够在体外抑制 PR 基因转录; miR-126-3p 可抑制小鼠乳腺中 PR 的表达; miR-181a、miR-23a 和 miR-26b 可下调 ER 阳性乳腺癌中的 PR 表达,有助于 ER+/PR-乳腺癌的发生发展[33]。

上述机制是我们根据前人研究所归纳总结的,其真实性有待考究。为了明确证实此现象产生的原因,我们进行了一项临床研究,将 10 例不符合新辅助化疗标准的 HER-2 阴性的乳腺癌患者纳入了研究,她们在经过病理诊断后接受了改良根治术。这些患者被分为两个亚组: ER+/PR+ (C1), ER+/PR- (C2), 在手术过程中收集肿瘤和邻近的正常组织。随后进行了定量蛋白质组学分析,结果显示 10 个样本中共有 186 个差异表达的蛋白质,其中 110 个上调,76 个下调,如图 4 所示。

但我们的研究目前没有取得更多进展,需要进一步投入时间和精力来探索 ER+/PR-型乳腺癌产生及发生发展的机制。我们计划在未来的研究中,进行功能富集分(GSEA/KEGG),寻找 ER+/PR-与 TNBC 在信号通路上的共性(细胞周期、DNA 损伤修复等)。同时,在组织切片上进行免疫组化验证(如检测 TILs、PD-L1),以支持我们关于免疫治疗的假设。





(a) 火山图显示了 P1 组和 C2 组之间的差异蛋白, 并标记了下调各 Top5 (Log_2 Ratio 绝对值由大到小) 的差异蛋白名称。(b) 雷达图显示 top30 蛋白的相对表达水平。第一个圈代表差异表达的蛋白质, 根据 P 值从小到大排序。第二个圆表示 Log_2 转换的 Ratio 值, 粉色表示上调, 浅蓝色表示下调, 圆点较大表示倍数差异较大。第三个圆代表两组的平均定量水平, 如果差异蛋白的表达非常高, 图中就会出现尖峰。

Figure 4. Quantification of 186 differentially expressed proteins

图 4. 186 种差异表达蛋白质的定量分析

近年来, 复旦大学基于转录组学研究, 将三阴性乳腺癌进一步分为四种亚型: luminal androgen receptor (LAR)、immunomodulatory (IM)、basal-like immune-suppressed (BLIS) 和 mesenchymal-like (MES) [34]。AR 阳性 (AR+) 亚型对应 LAR 亚型。CD8+ 表达的 AR 阴性 (AR-) 肿瘤属于 IM 亚型。AR 阴性、CD8 阴性但 FOXC1 阳性的肿瘤被定义为 BLIS 亚型, 而 AR、CD8 和 FOXC1 阴性但 DCLK1 阳性的肿瘤被定义为 MES 亚型。其中 IM 亚型是预后最好的一类, 其特征是 CD8+ T 细胞的高度浸润和显著的肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL)。并且, 它具有较高的染色体不稳定性, 这与我们对 PR 阴性表达原因的研究结果相似。此外, 在 IM 亚型中, 观察到免疫抑制剂基因如 PD1、PDL1、CTLA4 和 IDO1 的高 mRNA 表达水平, 患有此类肿瘤的患者可能会从免疫抑制剂治疗中获益 [35]。已知肿瘤中免疫细胞浸润的程度和组成影响 TNBC 的预后和治疗反应性。为了解决这一问题, 国际 TILs 工作组开始努力对 TILs 的潜在临床应用进行标准

化评估。此外, 免疫生物标志物, 尤其是 PD-1 和 PD-L1, 在 IM 型 TNBC 中显示出治疗相关性。文献报道约 20% 的 TNBC 患者表现出不同程度的 PD-L1 表达[36]。这一比例显著高于 Luminal 型和 her2 过表达型。Zhao 等人也报道了 IM 亚型乳腺癌可能对抗 PD-1/PD-L1 治疗敏感[37]。

这为我们后续的研究提供了思路, 我们可以检测 ER+/PR-乳腺癌患者的基因和免疫组化标志物表达, 若和 IM 亚型一致或大致相似, 可以尝试在内分泌治疗基础上, 将化疗和免疫抑制剂治疗作为手术后的一线治疗方案。我们需要获得大量的 ER+/PR-型乳腺癌标本, 对其进行检测。此外, 我们需设计规范的临床实验, 将手术后的 ER+/PR-乳腺癌患者分为实验组和对照组, 实验组予以化疗和免疫抑制剂治疗, 对照组予以常规内分泌治疗, 随后对其进行长期随访, 比较二组的预后差距。若检测结果表明 ER+/PR-型与其他亚型的三阴性乳腺癌接近, 则也可在内分泌治疗基础上联合更强效化疗。这只是我们的猜想, 需要后续研究来逐步验证。

5. 讨论

乳腺癌是女性最常见的癌症之一, 它表现出高度的生物学异质性, 并可根据分子特征分为不同的亚型[38]。基于乳腺癌分子亚型的精准治疗正成为研究的热点。尽管激素受体阳性乳腺癌从内分泌治疗中获益显著, 但仍有一部分 ER 阳性患者复发, 她们对内分泌治疗的反应不佳, 甚至出现耐药。早期识别这些患者对于优化治疗策略和改善临床结局至关重要。我们提出的假说是: ER+/PR-乳腺癌是乳腺癌的一种独立的亚型, 它具有独特的临床特征及预后, 介于 ER+/PR+亚型与三阴性之间, 与 ER+/PR+亚型相比差距明显, 更接近于三阴性。此亚型对化疗的反应较好, 而内分泌治疗对此亚型患者的疗效较差。因此, 我们认为应该对 ER+/PR-型乳腺癌制定独特的治疗策略方案, 此类患者术后治疗及强化辅助治疗应该向三阴性乳腺癌靠近, 在内分泌治疗的基础上, 采取化疗作为主要的治疗方案。此外, 多西他赛、紫杉醇、长春瑞滨等化疗药物可能对 ER+/PR-患者有更好的疗效。

我们在临床工作中发现 ER+/PR-型乳腺癌的临床特征明显劣于 ER+/PR+亚型, 它的肿瘤体积更大, 伴随腋窝淋巴结转移的比例更高, 组织学分级及临床分期也更高。预后也是如此, ER+/PR-亚型的 5 年 PFS 和 OS 均劣于 ER+/PR+亚型, 复发风险及死亡风险也更高。值得注意的是, 化疗对 ER+/PR-亚型更有效, 经过新辅助化疗后, 其 MP 分级明显高于 ER+/PR+组。相反, 许多 ER+/PR-的乳腺癌患者出现原发性内分泌治疗耐药, 或在治疗过程中较早出现继发性耐药, 导致患者的预后较差。而与三阴性乳腺癌相比, ER+/PR-亚型的临床特征及预后更为接近。研究发现, PR 在内分泌应答中的作用仍有争议, 与 ER+/PR+乳腺癌相比, ER+/PR-亚型表现出更大的基因组不稳定性和更高的肿瘤细胞增殖率。PR 阴性可能由 PR 基因拷贝数的原发性丢失、PR 启动子甲基化和 miRNA 介导的 PR 下调引起[39]。虽然这些机制已被探索, 但尚未得到彻底解释。因此, 深入了解 ER+/PR-乳腺癌的生物学机制并制定更好的治疗策略至关重要。

未来的基础研究应该会集中在对 ER+/PR-型乳腺癌明确分型的进一步探索, 以及差异基因与 PR 阴性表达是否存在关系, 并且它们在 ER+/PR-亚型发生发展过程中所起的作用和相应信号通路都值得进一步深究。在临床中, 收集大样本量的病例数据是有必要的, 可以证实 ER+/PR-型乳腺癌与其他亚型在临床特征及预后上的区别。并通过多组学检测, 明确此亚型的分型标准。同时, 对 ER+/PR-型乳腺癌患者进行分组, 区分实验组和对照组, 两组患者术后分别使用化疗以及内分泌治疗, 并进行长时间随访, 观察两组患者对不同治疗的疗效反应, 以及她们的预后是否存在明显差异。从而指导我们制定新的治疗策略, 为将来 ER+/PR-型乳腺癌的精准治疗及相关指南更新打好基础。

伦理说明

本研究获得重庆医科大学伦理委员会批准(审批号: 2025IIT817)。

参考文献

- [1] Li, N., Deng, Y., Zhou, L., Tian, T., Yang, S., Wu, Y., *et al.* (2019) Global Burden of Breast Cancer and Attributable Risk Factors in 195 Countries and Territories, from 1990 to 2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0828-0>
- [2] Waks, A.G. and Winer, E.P. (2019) Breast Cancer Treatment: A Review. *Journal of the American Medical Association*, **321**, 288-300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
- [3] Van Belle, V., Van Calster, B., Brouckaert, O., Vanden Bempt, I., Pintens, S., Harvey, V., *et al.* (2010) Qualitative Assessment of the Progesterone Receptor and HER2 Improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 Years after Breast Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 4129-4134. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.4200>
- [4] Peng, W.X., Huang, J.G., Yang, L., Gong, A.H. and Mo, Y.Y. (2017) Linc-RoR Promotes MAPK/ERK Signaling and Confers Estrogen-Independent Growth of Breast Cancer. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0727-3>
- [5] Horwitz, K.B., Mockus, M.B. and Lessey, B.A. (1982) Variant T47D Human Breast Cancer Cells with High Progesterone-Receptor Levels Despite Estrogen and Antiestrogen Resistance. *Cell*, **28**, 633-642. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(82\)90218-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(82)90218-5)
- [6] Maughan, K.L., Lutterbie, M.A. and Ham, P.S. (2010) Treatment of Breast Cancer. *American Family Physician*, **81**, 1339-1346.
- [7] Wei, S. (2023) Hormone Receptors in Breast Cancer: An Update on the Uncommon Subtypes. *Pathology—Research and Practice*, **250**, Article 154791. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154791>
- [8] Liu, X.Y., Ma, D., Yu, K.D., Jiang, Y.Z. and Shao, Z.M. (2018) Genomic Landscape and Endocrine-Resistant Subgroup in Estrogen Receptor-Positive, Progesterone Receptor-Negative, and HER2-Negative Breast Cancer. *Theranostics*, **8**, 6386-6399. <https://doi.org/10.7150/thno.29164>
- [9] Yildiz-Aktas, I.Z., Dabbs, D.J., Cooper, K.L., Chivukula, M., McManus, K. and Bhargava, R. (2012) The Effect of 96-Hour Formalin Fixation on the Immunohistochemical Evaluation of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Expression in Invasive Breast Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*, **137**, 691-698. <https://doi.org/10.1309/ajcpqrag67girpmt>
- [10] Lu, Z., Yang, J., Feng, Y. and Ming, J. (2025) Integrated Proteomics and Transcriptomics Analysis Reveals Key Regulatory Genes between ER-Positive/PR-Positive and ER-Positive/PR-Negative Breast Cancer. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 1048. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14451-y>
- [11] Thakkar, J.P. and Mehta, D.G. (2011) A Review of an Unfavorable Subset of Breast Cancer: Estrogen Receptor Positive Progesterone Receptor Negative. *The Oncologist*, **16**, 276-285. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0302>
- [12] Yu, K.D., Jiang, Y.Z., Hao, S. and Shao, Z.M. (2015) Molecular Essence and Endocrine Responsiveness of Estrogen Receptor-Negative, Progesterone Receptor-Positive, and HER2-Negative Breast Cancer. *BMC Medicine*, **13**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0496-z>
- [13] Van Asten, K., Slembrouck, L., Olbrecht, S., Jongen, L., Brouckaert, O., Wildiers, H., *et al.* (2019) Prognostic Value of the Progesterone Receptor by Subtype in Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER-2 Negative Breast Cancer. *The Oncologist*, **24**, 165-171. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0176>
- [14] Fei, F., Siegal, G.P. and Wei, S. (2022) Characterizing Clinicopathologic Features of Estrogen Receptor-Positive/Progesterone Receptor-Negative Breast Cancers. *Clinical Breast Cancer*, **22**, e788-e797. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.07.001>
- [15] Hu, T., Chen, Y., Liu, Y., Zhang, D., Pan, J. and Long, M. (2021) Classification of PR-Positive and PR-Negative Subtypes in ER-Positive and HER2-Negative Breast Cancers Based on Pathway Scores. *BMC Medical Research Methodology*, **21**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01297-8>
- [16] European Society of Medical Oncology (2014) ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2). *Breast*, **23**, 489-502.
- [17] Osborne, C.K., Schiff, R., Arpino, G., Lee, A.S. and Hilsenbeck, V.G. (2005) Endocrine Responsiveness: Understanding How Progesterone Receptor Can Be Used to Select Endocrine Therapy. *The Breast*, **14**, 458-465. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.08.024>
- [18] Loboda, A., Nebozhyn, M., Klinghoffer, R., Frazier, J., Chastain, M., Arthur, W., *et al.* (2010) A Gene Expression Signature of RAS Pathway Dependence Predicts Response to PI3K and RAS Pathway Inhibitors and Expands the Population of RAS Pathway Activated Tumors. *BMC Medical Genomics*, **3**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-3-26>
- [19] Nunnery, S.E. and Mayer, I.A. (2020) Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Hormone-Positive Breast Cancer. *Drugs*, **80**, 1685-1697. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01394-w>

- [20] Giuliano, M., Schiff, R., Osborne, C.K. and Trivedi, M.V. (2011) Biological Mechanisms and Clinical Implications of Endocrine Resistance in Breast Cancer. *The Breast*, **20**, S42-S49. [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(11\)70293-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(11)70293-4)
- [21] Huppert, L.A., Gumusay, O., Idossa, D. and Rugo, H.S. (2023) Systemic Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Stage and Metastatic Breast Cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 480-515. <https://doi.org/10.3322/caac.21777>
- [22] Burstein, H.J., Lacchetti, C. and Griggs, J.J. (2019) Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Oncology Practice*, **15**, 106-107. <https://doi.org/10.1200/jop.18.00617>
- [23] Zhang, X.H., Giuliano, M., Trivedi, M.V., Schiff, R. and Osborne, C.K. (2013) Metastasis Dormancy in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **19**, 6389-6397. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-13-0838>
- [24] Zheng, Z.Y., Bay, B.H., Aw, S.E. and Lin, V.C. (2005) A Novel Antiestrogenic Mechanism in Progesterone Receptor-Transfected Breast Cancer Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 17480-17487. <https://doi.org/10.1074/jbc.m501261200>
- [25] Hagen, K.B., Aas, T., Kvaløy, J.T., Søiland, H. and Lind, R. (2019) Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A 5-Year Prospective Study. *The Breast*, **44**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.01.003>
- [26] Barron, T.I., Cahir, C., Sharp, L. and Bennett, K. (2013) A Nested Case-control Study of Adjuvant Hormonal Therapy Persistence and Compliance, and Early Breast Cancer Recurrence in Women with Stage I-III Breast Cancer. *British Journal of Cancer*, **109**, 1513-1521. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.518>
- [27] Cui, X., Schiff, R., Arpino, G., Osborne, C.K. and Lee, A.V. (2005) Biology of Progesterone Receptor Loss in Breast Cancer and Its Implications for Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 7721-7735. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.09.004>
- [28] Bloom, N.D., Tobin, E.H., Schreibman, B. and Degenshein, G.A. (1980) The Role of Progesterone Receptors in the Management of Advanced Breast Cancer. *Cancer*, **45**, 2992-2997. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800615\)45:12<2992::aid-cnrcr2820451218>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800615)45:12<2992::aid-cnrcr2820451218>3.0.co;2-d)
- [29] Chin, K., DeVries, S., Fridlyand, J., Spellman, P.T., Roydasgupta, R., Kuo, W., et al. (2006) Genomic and Transcriptional Aberrations Linked to Breast Cancer Pathophysiology. *Cancer Cell*, **10**, 529-541. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.10.009>
- [30] Fiegl, H., Millinger, S., Goebel, G., Müller-Holzner, E., Marth, C., Laird, P.W., et al. (2006) Breast Cancer DNA Methylation Profiles in Cancer Cells and Tumor Stroma: Association with HER-2/neu Status in Primary Breast Cancer. *Cancer Research*, **66**, 29-33. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-2508>
- [31] Kunc, M., Popęda, M., Biernat, W. and Senkus, E. (2021) Lost but Not Least—Novel Insights into Progesterone Receptor Loss in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 4755. <https://doi.org/10.3390/cancers13194755>
- [32] Klinge, C.M. (2012) miRNAs and Estrogen Action. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **23**, 223-233. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.002>
- [33] Godbole, M., Chandrani, P., Gardi, N., Dhamne, H., Patel, K., Yadav, N., et al. (2017) miR-129-2 Mediates Down-Regulation of Progesterone Receptor in Response to Progesterone in Breast Cancer Cells. *Cancer Biology & Therapy*, **18**, 801-805. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1373216>
- [34] Jiang, Y.Z., Ma, D., Suo, C. and Shao, Z.M. (2019) Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell*, **35**, 428-440.
- [35] Fan, L., Wang, Z.H., Ma, L.X., Jiang, Y.Z. and Shao, Z.M. (2024) Optimising First-Line Subtyping-Based Therapy in Triple-Negative Breast Cancer (FUTURE-SUPER): A Multi-Cohort, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **25**, 184-197. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00579-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00579-x)
- [36] Guiu, S., Mollevi, C., Charon-Barra, C., Boissière, F., Crapez, E., Chartron, E., et al. (2018) Prognostic Value of Androgen Receptor and FOXA1 Co-Expression in Non-Metastatic Triple Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *British Journal of Cancer*, **119**, 76-79. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0142-6>
- [37] Zhao, S., Zuo, W.J., Shao, Z.M. and Jiang, Y.Z. (2020) Molecular Subtypes and Precision Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 499-499. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.194>
- [38] McAnena, P.F., McGuire, A., Ramli, A., Curran, C., Malone, C., McLaughlin, R., et al. (2018) Breast Cancer Subtype Discordance: Impact on Post-Recurrence Survival and Potential Treatment Options. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4174-3>
- [39] Rakha, E.A., El-Sayed, M.E., Green, A.R., Paish, E.C., Powe, D.G., Gee, J., et al. (2007) Biologic and Clinical Characteristics of Breast Cancer with Single Hormone Receptor-Positive Phenotype. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4772-4778. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.2747>