

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.09.009

年轻女性乳腺癌中 ER、PR、HER-2 和 Ki67 的表达
与临床病理意义李文婷¹, 王莹², 张银华¹, 赵峰¹

(新疆医科大学附属肿瘤医院 1. 病理科; 2. 医务部, 乌鲁木齐 830011)

【摘要】目的:探讨雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体-2(Human epidemic growth factor receptor-2, HER-2)和 Ki67 在新疆地区年轻女性(≤ 35 岁)乳腺癌(Breast carcinoma, BC)患者中的表达及其与临床病理特征的关系。方法:应用免疫组化法检测 70 例年轻女性 BC 组织中 ER、PR、HER-2 和 Ki67 的表达情况,分析其表达与临床病理特征的关系。结果:(1)70 例年轻女性 BC 中,ER、PR、HER-2 和 Ki67 的阳性率分别为 74.3%(52/70)、71.40%(50/70)、32.90%(23/70)和 97.1%(68/70);(2)HER-2 表达在肿瘤大小及淋巴结转移各组中的差异有统计学意义($P < 0.05$);Ki67 表达在民族、组织学分级和淋巴结转移各组中的差异有统计学意义($P < 0.05$);(3)ER、PR 表达在民族、组织学分级、肿瘤大小及淋巴结转移各组中的差异均无统计学意义($P > 0.05$);HER-2 表达在民族和组织学分级各组中的差异均无统计学意义($P > 0.05$);Ki67 表达在肿瘤大小组中的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:(1)ER、PR 在年轻女性 BC 中表达较高,其表达与临床病理特征无关;(2)HER-2 和 Ki67 表达与年轻女性 BC 恶性度分级和转移有关;(3)Ki67 在年轻女性 BC 中表达较高,且在不同民族中的表达存在差异;(4)联合检测 ER、PR、HER-2 和 Ki67 可作为判定年轻女性 BC 生物学行为和预后的参考指标。

【关键词】乳腺癌;雌激素受体;孕激素受体;人表皮生长因子受体-2;Ki67;免疫组化

【中国图书分类法分类号】R737.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-01-10

Expressions and clinical significances of ER, PR, HER-2 and Ki67 in young women with breast carcinoma

LI Wenting¹, WANG Ying², ZHANG Yinhua¹, ZHAO Feng¹

(1. Department of Pathology; 2. Department of Medical Administration, the Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University)

【Abstract】Objective: To discuss the expressions of estrogen receptor(ER), progesterone receptor(PR), human epidemic receptor-2(HER-2) and Ki67 in young women(≤ 35 years old) with breast carcinoma in Xinjiang and to explore the relationship between the expressions and the clinical pathological characteristics. **Methods:** The expressions of ER, PR, HER-2 and Ki67 in 70 young women with breast cancer were detected by immunohistochemical method and their relationship with the clinical pathological characteristics was analyzed. **Results:** The positive rate of ER, PR, HER-2 and Ki67 in 70 young women with breast carcinoma of were 74.3%(52/70), 71.40%(50/70), 32.90%(23/70) and 97.1%(68/70). Statistical differences in the expressions of HER-2 were observed in groups with different tumor sizes and groups with or without lymph node metastasis($P < 0.05$); statistical differences in the expressions of Ki67 were observed in groups with different nationalities and histological gradings and groups with or without lymph node metastasis($P < 0.05$). No statistical difference in the expression of ER and PR was observed in groups with different nationalities and histological gradings, groups with different tumor sizes and groups with or without lymph node metastasis($P > 0.05$); no statistical difference in the expression of HER-2 was observed in groups with different nationalities and histological gradings($P > 0.05$); no statistical difference in the expression of Ki67 was observed in groups with different tumor sizes($P > 0.05$). **Conclusions:** (1)The expressions of ER and PR in young women with breast carcinoma are high, but the expressions are not related with clinical pathological features. (2)The expressions of HER-2 and Ki67 are related with malignancy grading and metastasis. (3)The expressions of Ki67 are high and show variances in groups with different nationalities. (4)Combined detection of ER, PR, HER-2 and Ki67 can be used as criterion of biological behavior and prognosis in young women with breast carcinoma.

【Key words】breast carcinoma; estrogen receptor; progesterone receptor; human epidemic receptor-2; Ki67; immunohistochemistry

作者介绍:李文婷(1983-),女,主治医师,硕士,
研究方向:肿瘤病理。

乳腺癌(Breast carcinoma, BC)是全世界女性最常见的恶性肿瘤之一,我国 BC 的发病率呈现上升趋势^[1,2]。近年来,新疆地区年轻女性 BC 的患病率及死亡率均明显升高,且具有恶性程度高、复发转移早、临床治疗效果欠佳和预后较差等特点。

大量研究表明,雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体-2(Human epidemic growth factor receptor-2, HER-2)是评价 BC 预后及指导临床治疗的重要指标^[3]。Ki67 可以标记肿瘤细胞的增殖状态。本研究采用免疫组织化学方法检测新疆地区年轻女性 BC 患者的 ER、PR、HER-2 和 Ki67 的表达,进一步探讨其与年轻女性 BC 临床病理特征的关系,为年轻女性 BC 患者的预后评估及指导临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 标本

随机选取并整理本院病理科 2010-2011 年期间 70 例年轻女性 BC(年龄 ≤ 35 岁)石蜡包埋组织及其临床病理资料,所有病例经核实患者无重复,年龄、民族、病理诊断等临床病理资料完整。70 例 BC 均经 HE 染色切片,进行组织学观察和复诊,所选病例均为浸润性导管癌,非特殊类型。

1.2 方法

取组织蜡块 5 μm 厚切片,分别进行 HE、PV9000 法免疫组化染色。抗体 ER、PR、HER-2 和 Ki67 等试剂及 PV-9000 二步法免疫组化测试试剂盒均购自北京中杉公司;DAB 显色,苏木精复染,光镜下观察。具体实验步骤按试剂盒说明进行。

1.3 结果判定

ER、PR、Ki67 均定位于细胞核,HER-2 定位于细胞膜。ER、PR、Ki67 结果判读依据染色阳性细胞数来计算,ER、PR $\geq 1\%$ 肿瘤细胞胞核着色为阳性, $<1\%$ 肿瘤细胞胞核着色为阴性;Ki67 $\geq 10\%$ 肿瘤细胞胞核着色为阳性, $<10\%$ 肿瘤细胞胞核着色为阴性,其中 $>50\%$ 定为高表达;HER-2 结果判读依据 2011 年 BC 诊疗规范,0 分:无着色;1+:任何比例的癌细胞呈现微弱或不完整胞膜着色,小于 10% 的浸润癌细胞呈现弱至中度完整但不均匀的胞膜着色;2+:大于 10% 的浸润癌细胞呈现弱至中度完整但不均匀的胞膜着色,少于 30% 的浸润癌细胞呈现强而完整的胞膜着色;3+:大于 30% 的浸润癌细胞呈现强而完整均匀的胞膜着色。0~2+ 为阴性,3+ 为阳性。

1.4 数据处理

采用 SPSS 15.0 统计学软件对相关数据进行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

本组共有年轻女性 BC 70 例,年龄 22~35 岁,中位年龄(28 ± 3)岁, ≤ 31 岁 25 例,32~35 岁 45 例;汉族 40 例,少数民族(维吾尔族、哈萨克族、回族)共 30 例;组织学分级:I~II 级 40 例,III 级 30 例;无淋巴结转移 27 例,有淋巴结转移 43 例。

2.2 ER、PR、HER-2 和 Ki67 在年轻女性 BC 中的表达

ER、PR、Ki67 蛋白均呈棕黄色细颗粒表达在细胞核(图 1~3);HER-2 蛋白呈棕褐色颗粒表达在胞膜(图 4);肿瘤间质均不着色。本组 ER、PR、HER-2 和 Ki67 的阳性率分别为 74.3% (52/70)、71.40% (50/70)、32.90% (23/70) 和 97.1% (68/70)。

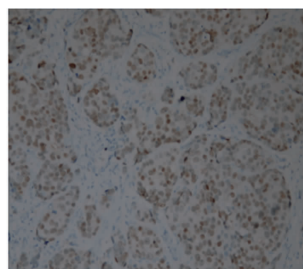


图 1 ER 蛋白在 BC 中的表达
Fig.1 Expressions of ER in BC

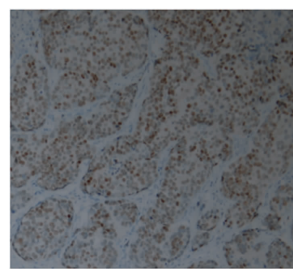


图 2 PR 蛋白在 BC 中的表达
Fig.2 Expressions of PR in BC

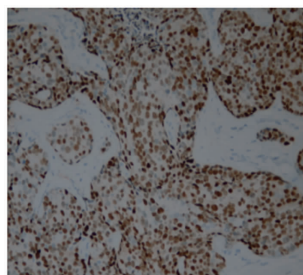


图 3 Ki67 蛋白在 BC 中的表达
Fig. 3 Expressions of Ki67 in BC

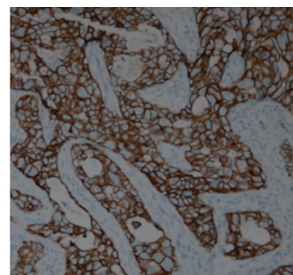


图 4 HER-2 蛋白在 BC 中的表达
Fig.4 Expressions of HER-2 in BC

2.3 ER、PR、HER-2 和 Ki67 表达与年轻女性 BC 临床病理特征的关系

HER-2 表达在肿瘤大小及淋巴结转移各组中的差异有统计学意义($\chi^2=11.688, P=0.001$; $\chi^2=16.554, P=0.000$); Ki67 表达在民族、组织学分级和淋巴结转移各组中的差异有统计学意义($\chi^2=4.317, P=0.038$; $\chi^2=4.765, P=0.029$; $\chi^2=4.415, P=0.036$)。

ER、PR 表达在民族、组织学分级、肿瘤大小及淋巴结转移各组中的差异均无统计学意义($\chi^2=0.505, P=0.477$; $\chi^2=1.897, P=0.168$; $\chi^2=0.041, P=0.840$; $\chi^2=0.681, P=0.479$), ($\chi^2=0.053, P=0.819$; $\chi^2=3.583, P=0.058$; $\chi^2=0.166, P=0.684$; $\chi^2=0.488, P=$

0.485);HER-2 表达在民族和组织学分级各组中的差异均无统计学意义($\chi^2=3.483, P=0.062$; $\chi^2=1.373, P=0.241$);Ki67 表达在肿瘤大小组中的差异无统计学意义($\chi^2=3.503, P=0.061$)。见表 1。

3 讨 论

和所有肿瘤一样,BC 的发生发展也是一个多因素、多阶段、多基因变异积累及相互作用的复杂过程^[4]。以往认为,BC 好发于 40~60 岁左右的围绝经女性,且发病随着年龄增高有着上升的趋势。在日常外检工作中发现,新疆地区 BC 的发病率有着年轻化的趋势。目前临床报告多将年龄 ≤ 35 岁的 BC 称为年轻 BC。BC 不仅威胁着女性患者的生命健康,对处于正当年的女性患者来说更是一种严重的心理危害,且伴有恶性度高、治疗效果欠佳、转移较早、预后较差等特点^[5,6]。

3.1 ER、PR、HER-2 和 Ki67 表达与年轻女性 BC 预后

本研究中,70 例年轻女性 BC 中,ER、PR、HER-2 和 Ki67 的阳性率分别为 74.3% (52/70)、71.40% (50/70)、32.90% (23/70) 和 97.1% (68/70)。HER-2 和激素受体表达被认为是判断 BC 预后的独立指标,HER-2 的过度表达多提示肿瘤细胞复发率高、预后差,而 ER、PR 则相反,阳性表达者较阴性者的治愈率高、复发率低^[7,8]。年轻女性 BC 在病理学表现独特,其侵袭性强、预后差可能与癌组织中 Ki67 的高表达有关。研究表明^[9,10],与年老女性相

比,年轻女性 ER、PR 阳性表达较低,而本文中 ER、PR 表达均较高,这可能由于地域因素、民族差异和样本选择等原因导致。

本研究中,HER-2 表达在肿瘤大小及淋巴结转移各组中的差异有统计学意义($P<0.05$),说明发病年龄早、肿瘤较大、有淋巴结转移的 BC 者预后可能较差,且术后复发、转移风险较高。这与张英等^[11]的研究是一致的,年轻女性 BC 中 HER-2 表达与临床分期、腋窝淋巴结转移有关,HER-2 表达阳性者 3 年无病生存率较低,提示预后较差。而 Ki67 表达在民族、组织学分级和淋巴结转移各组中的差异有统计学意义($P<0.05$),说明 Ki67 高表达的年轻女性 BC 分化越差,恶性度越高,淋巴结潜在转移风险也越大。ER、PR 表达在民族、组织学分级、肿瘤大小及淋巴结转移各组中的差异均无统计学意义($P>0.05$),HER-2 表达在民族和组织学分级各组中的差异均无统计学意义($P>0.05$),Ki67 表达在肿瘤大小组中的差异无统计学意义($P>0.05$)。ER、PR 在年轻女性 BC 中表达较高,其表达与临床病理特征无关,可能由于激素表达的周期性调节有关。结合本研究结果,Ki67 在年轻女性不同民族中的表达存在差异;这可能由于地域、种族差异或病例样本选择的局限性造成的,有待于进一步扩大样本量进行研究。

3.2 ER、PR、HER-2 和 Ki67 表达与年轻女性 BC 临床治疗

BC 是一种激素依赖性肿瘤,其发生、发展与患者体内的雌、孕激素水平密切相关。检测 ER 和 PR,不仅可以对患者进行预后判断,而且对于指导 BC

表 1 ER、PR、HER-2 和 Ki67 表达与年轻女性 BC 临床病理特征的关系

Tab.1 Correlation between expressions of ER,PR,HER-2 and Ki67 and clinical pathological characteristics of young women with BC

临床病理特点	例数 (n)	ER		χ^2 值	P 值	PR		χ^2 值	P 值	HER-2		χ^2 值	P 值	Ki67 (%)		χ^2 值	P 值
		-	+			-	+			-+	+++++			≤50	> 50		
族别																	
汉 族	40	9	31	0.505	0.477	11	29	0.053	0.819	25	15	3.483	0.062	26	14	4.317	0.038*
少数民族	30	9	21			9	21			22	8			12	18		
分级																	
I ~ II 级	37	7	30	1.897	0.168	7	30	3.583	0.058	22	15	1.373	0.241	23	14	4.765	0.029*
III 级	33	11	22			13	20			25	8			15	21		
肿瘤大小																	
≤2 cm	22	6	16	0.041	0.840	7	15	0.166	0.684	5	17	11.688	0.001*	8	14	3.503	0.061
> 2 cm	48	12	36			13	35			32	16			29	19		
淋巴结																	
无转移	27	9	18	0.681	0.479	11	16	0.488	0.485	6	21	16.554	0.000*	10	17	4.415	0.036*
有转移	43	9	34			9	34			31	12			27	16		

注:*, $P<0.05$

患者的化疗和内分泌治疗也有重要的意义。

HER-2 参与细胞生长分化的调节,是已知的多种肿瘤的预后因子。HER-2 是细胞膜上的一种蛋白质受体,它可以介导细胞生长因子信号传导通路,控制正常细胞的生长与分裂,与各种肿瘤,特别是 BC 的增殖、生长及转移密切相关。研究表明,HER-2 是有别于肿瘤大小、淋巴结及激素受体外 BC 的重要预后因子,同时它还是一种重要的疗效预测因子。目前针对 HER-2 过表达的 BC 的靶向药物如曲妥珠单抗(赫赛汀,Herceptin)^[12]已普遍用于临床。检测 HER-2 不仅能判断患者的预后,而且对 BC 疗效的预测也有重要的意义。年轻女性体内激素水平有着周期性调节,而 ER、PR 与 HER-2 表达的关系,尚有待于进一步探讨。Ki67 的高表达表明肿瘤细胞增长活跃,可能会对药物治疗存在不同反应,关于 Ki67 与 BC 临床用药的相关性,还需要进一步探讨。

以往对于 BC 多以病理学组织学形态分为原位癌和浸润性 BC,这虽然为临床治疗提供了方向和依据,但对于探讨 BC 发病机制、临床预后判断及用药指导的意义仍存在一定的局限性。最新研究表明,通过 BC 中 ER、PR、HER-2、Ki67 等基因表达谱的差异可以将 BC 分为几种不同分子亚型,不同分子亚型的 BC 有着不同的个体化治疗方案^[13,14]。对于年轻女性患者来说,个性化治疗是最好的选择。

综上所述,ER、PR、HER-2 和 Ki67 与年轻女性 BC 临床分期有关,联合检测 ER、PR、HER-2 和 Ki67 的表达可作为判定年轻女性 BC 患者生物学行为、预后和临床用药的依据。

参 考 文 献

- [1] Hua Y, Si Y W, Wei O, et al. Clinical characteristics and prognosis of very young patients with breast cancer in the southern of China[J]. Chinese Journal of Cancer, 2009, 28 (12): 71-77.
- [2] Hanna F, Sonja E, Jan F, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment[J]. Plos One, 2009, 4 (11): 1-9.
- [3] Lobna A, Abdelmajid K, Habib A, et al. Correlation of HER-2 over-expression with clinic-pathological parameters in Tunisian breast carcinoma[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2008, 6(112): 1-8.
- [4] Runnak A M, Hazha A M, Heshu M S, et al. Breast cancer in Kurdish women of northern Iraq: incidence, clinical stage, and case control analysis of parity and family risk[J]. BMC Women's Health, 2009, 9(33): 1-6.
- [5] 王聆宇, 汪 静. 年轻女性乳腺癌 200 例临床及病理特点分析[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13(8): 8-11.
- [6] Wang L Y, Wang J. Clinical and pathological analysis of 200 young women with breast cancer[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2009, 13 (8): 8-11.
- [7] 姚舒洋, 徐兵河. 年轻女性乳腺癌临床病理特点及治疗策略[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(6): 35-40.
- [8] Yao S Y, Xu B H. The clinical pathological characteristics and treatment strategy in young women with breast cancer[J]. Clinical Medication Journal, 2010, 8 (6): 35-40.
- [9] Dirier A, Burhanedtin -Zincircioglu S, Karadayi B. Characteristics and prognosis of breast cancer in younger women[J]. J Buon, 2009, 14(4): 619-623.
- [10] Kapp J M, Yankaskas B C, Le Fevre M L. Are mammography recommendations in women younger than 40 related to increased risk[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(2): 485-490.
- [11] 呼 群, 张嘉玲, 苏乌云, 等. 年轻与中老年女性乳腺癌病理特征对照研究[J]. 内蒙古医学杂志, 2011, 43(3): 294-297.
- [12] Hu Q, Zhang J L, Su W Y, et al. Contrast analysis of the different characteristics between very young and the middle or elder patients with breast cancer[J]. Inner Mongolia Medical Journal, 2011, 43 (3): 294-297.
- [13] 吴 晖, 欧阳 取长, 曾 亮. 年轻女性乳腺癌临床特点及其预后分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(4): 1104-1106.
- [14] Wu H, Ouyang Q C, Zeng L. Clinical features and prognosis analysis of young female breast cancer patients[J]. China J Cancer Prevtreat, 2010, 17(4): 1104-1106.
- [15] 张 英, 刘永源, 黄应桂, 等. 青年和绝经后女性乳腺癌 c-erbB-2、p53、ER 和 PR 受体表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(2): 79-80.
- [16] Zhang Y, Liu Y Y, Huang Y G, et al. The expression and significance of c-erbB-2, p53, ER and PR in young and postmenopausal women with breast cancer[J]. Cancer Prevention Research, 2004, 31(2): 79-80.
- [17] Ma W W, Adjei A A. Novel agents on the horizon for cancer therapy[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(2): 111-137.
- [18] Sutela A, Vanninen R, Sudah M, et al. Surgical specimen can be replaced by core samples in assessment of ER, PR and HER-2 for invasive breast cancer[J]. Acta Oncol, 2008, 47(1): 38-46.
- [19] Su Y H, Zheng Y, Zheng W, et al. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study[J]. BMC Cancer, 2011, 11(292): 1-11.

(责任编辑: 冉明会)