

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.11.009

ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在多中心性乳腺癌中的表达及临床意义

杨丽丽, 梁莉萍, 赵 峰

(新疆医科大学附属肿瘤医院病理科, 乌鲁木齐 830011)

【摘 要】目的:探讨多中心性乳腺癌雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone recetor, PR)、原癌基因人类表皮生长因子受体-2(Human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)、增殖细胞核抗原(Ki67 antigen, Ki67)、Nm23 基因(Nm23 gene, Nm23)、P53 基因(P53 gene, P53)的表达及意义。方法:回顾性分析新疆医科大学附属肿瘤医院 2005-2010 年期间 45 例多中心性乳腺癌的临床病理资料,同时选取 60 例单侧单发性乳腺癌作为对照。结果:①HER-2、Ki67 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌高,差别具有统计学意义($P<0.05$);Nm23 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌低,差异具有统计学意义($P<0.05$);ER、PR、P53 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌低,但差异不具有统计学意义($P>0.05$)。②多中心性乳腺癌中,ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在特殊类型乳腺癌中的表达与非特殊类型乳腺癌中的表达差异没有统计学意义($P>0.05$)。③PR 在多中心性乳腺癌中组织学分级高的较分级低的表达低,差异具有统计学意义($P<0.05$),组织学分级高的多中心性乳腺癌比组织学分级低的 ER 蛋白的表达率低,但差别不具有统计学意义($P>0.05$)。结论:ER、PR 的检测除可以指导临床用药外,尚具有评估乳腺癌预后的作用。HER-2、Ki67、Nm23 可能与多中心性乳腺癌发病有关,并可能成为多中心性乳腺癌的高危预测因子。

【关键词】多中心性乳腺癌;单侧单发乳腺癌;病理诊断学

【中国图书分类法分类号】737.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-12-12

Expressions and significances of ER, PR, HER-2, Ki67, Nm23, P53 in multicentric breast cancer

YANG Lili, LIANG Liping, ZHAO Feng

(Department of Pathology, the Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University)

【Abstract】Objective:To approach the expressions and significances of estrogen receptor(ER), progesterone recetor(PR), human epidermal growth factor receptor-2(HER-2), Ki67, Nm23 and P53 in multicentric breast cancer. **Methods:**Clinical and pathological data of 45 cases of multicentric breast cancer from 2005 to 2010 in the affiliated tumor hospital of Xinjiang medical university were studied retrospectively and 60 cases unilateral single breast cancer were selected as the control. **Results:**①The positive rates of HER-2 and Ki67 were higher in multicentric breast cancer than in unilateral single breast cancer, with significant differences($P<0.05$). The positive rate of Nm23 was lower in multicentric breast cancer than in unilateral single breast cancer, with significant differences($P<0.05$). The positive rates of ER, PR and P53 were lower in multicentric breast cancer than in unilateral single breast cancer, with significant differences($P>0.05$). ②The differences in the expression of ER, PR, HER-2, Ki67, Nm23 and P53 between special and non special multicentric breast cancer were insignificant($P>0.05$). ③The expression of PR was lower in multicentric breast cancer with high histological differentiation than in those with low histological differentiation, with significant differences($P<0.05$). The ER protein expression was lower in multicentric breast cancer with high histological differentiation than in those with low histological differentiation, with significant differences($P>0.05$). **Conclusions:**The detection of ER and PR can not only guide the clinical drug administration but also indicate the progression of breast cancer. HER-2, Ki67 and Nm23 may be related with multicentric breast cancer, which may be high-risk factors of multicentric breast cancer.

【Key words】multicentric breast cancer; unilateral single breast cancer; pathological diagnostics

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,且已成为发病率上升最快的恶性肿瘤之一。据统计,全球每

年约有 100 万新发乳腺癌患者,每年死亡人数超过 41 万^[1]。近些年,多中心性乳腺癌的发病率明显上升,但是其发生机制及预后尚不完全清楚。对于多中心性乳腺癌的临床病理特点研究有助于探索其发生机制以及选择合理的治疗方案。现将本院

作者介绍:杨丽丽(1976-),女,主治医师,硕士,

研究方向:肿瘤病理学。

通信作者:赵 峰,女,主任医师,Email:fengzh688@126.com。

2005–2010 年确诊为多中心性乳腺癌患者的 45 个临床病例资料做一回顾性分析。

1 材料和方法

1.1 标本来源

收集新疆医科大学附属肿瘤医院病理科 2005–2010 年确诊为多中心性乳腺癌的手术切除标本 45 例,同时随机选取同期单侧乳腺癌 60 例作为对照,所有病例均为女性。

1.2 诊断标准

同一乳腺内有 1 个以上各自独立、互不连续、组织学类型相同或不同的原发癌灶,各癌灶位于不同象限或相邻象限的交界处,但 2 个癌灶间有正常腺体和组织相隔(一般认为两癌灶间应相距 >2 cm),组织学上相互间不存在沿乳腺导管、淋巴管、血管转移或直接侵犯的证据^[1]。

1.3 临床资料

(1)年龄:本组病例中多中心性乳腺癌年龄 29~68 岁,中位年龄为 44.53 岁;单侧单发乳腺癌年龄 25~73 岁,中位年龄为 48.52 岁。(2)族别:汉族 33 例,维吾尔族 12 例。(3)家族史:在 45 多中心性乳腺癌中,有乳腺癌家族史者 14 例。2 组间性别、年龄和民族经过均衡性检验,具有可比性($P>0.05$)。

1.4 病理类型

45 例多中心性乳腺癌中黏液癌 2 例、小管癌 1 例、浸润性小叶癌及髓样癌各 3 例,混合癌 8 例(浸润性导管癌及小叶癌),余为浸润性导管癌。

1.5 方法和试剂

所有病例标本均经 10%福尔马林溶液固定,常规石蜡包埋,连续 4 μ m 厚切片,行 SP 法免疫组化染色,鼠抗人雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体-2(Human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)、Ki67、Nm23、P53 单克隆抗体均购自北京中杉金桥公司。

1.6 染色结果判定

每张切片按着色细胞数 $<10\%$ 为阴性, $\geq 10\%$ 为阳性,ER、PR、Ki67、P53 均为细胞核出现棕黄色颗粒为阳性,Nm23 为细胞质出现棕黄色颗粒为阳性,HER-2 为细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性(图 1~6)。

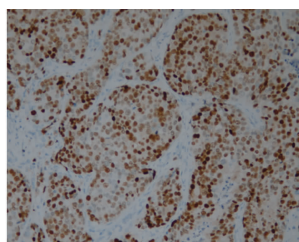


图 1 ER 在多中心性乳腺癌中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.1 Expressions of ER in multicentric breast cancer (SP, 400 $\times$)

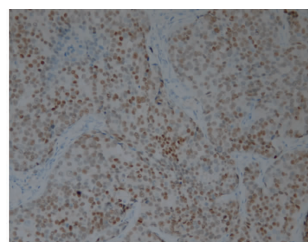


图 2 PR 在多中心性乳腺癌中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.2 Expressions of PR in multicentric breast cancer (SP, 400 $\times$)

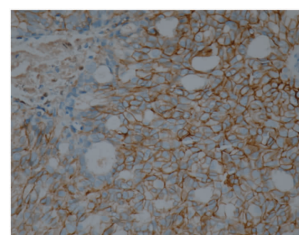


图 3 HER-2 在多中心性乳腺癌中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.3 Expressions of HER-2 in multicentric breast cancer (SP, 400 $\times$)

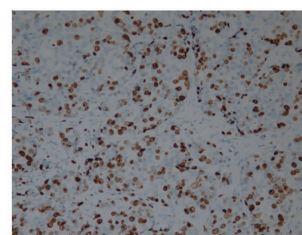


图 4 Ki67 在多中心性乳腺癌中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.4 Expressions of Ki67 in multicentric breast cancer (SP, 400 $\times$)

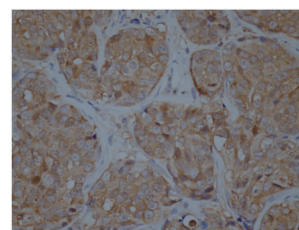


图 5 Nm23 在多中心性乳腺癌中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.5 Expressions of Nm23 in multicentric breast cancer (SP, 400 $\times$)

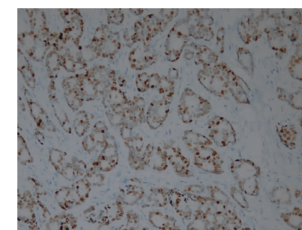


图 6 P53 在多中心性乳腺癌中的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.6 Expressions of P53 in multicentric breast cancer (SP, 400 $\times$)

1.7 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计学处理,计数资料及样本率的比较采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。规定检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在多中心性乳腺癌和单侧单发乳腺癌中的表达(表 1)

HER-2、Ki67 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌高,差别具有统计学意义($P<0.05$);Nm23 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌低,差异具有统计学意义($P<0.05$);ER、PR、P53 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在不同组织学类型的多中心性乳腺癌中的表达(表 2)

多中心性乳腺癌中,ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在特殊类型乳腺癌中的表达与非特殊类型乳腺癌中的表达比较无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在不同组织学分级的多中心性乳腺癌中的表达(表 3)

PR 在多中心性乳腺癌中组织学分级高的较分级低的表达低,差别具有统计学意义($P<0.05$),ER 在组织学分级高的多中心性乳腺癌比组织学分级低的表达低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在多中心性乳腺癌和单侧单发乳腺癌中的表达

Tab.1 Expressions of ER,PR,HER-2,Ki67,Nm23 and P53 in multicentric breast cancer and unilateral single breast cancer

组别	例数 (n)	ER		PR		HER-2		Ki67		Nm23		P53	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
多中心性乳腺癌	45	30	15	25	20	35	10	34	9	40	5	32	13
单侧单发乳腺癌	60	32	28	32	28	33	27	35	25	42	18	34	26
χ^2 值		1.890		0.051		5.846		4.871		5.363		2.298	
P 值		>0.05		>0.05		<0.05		<0.05		<0.05		>0.05	

表 2 ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在不同组织学类型的多中心性乳腺癌中的表达

Tab.2 Expressions of ER,PR,HER-2,Ki67,Nm23,P53 in different histological types of multicentric breast cancer

组织学类型	例数 (n)	ER		PR		HER-2		Ki67		Nm23		P53	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
特殊类型癌	9	7	2	5	4	5	4	6	3	8	1	7	2
黏液癌	2	2	0	1	1	1	0	1	1	2	0	2	1
小管癌	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0
浸润性小叶癌	3	2	1	2	1	2	0	2	1	2	1	1	0
髓样癌	3	2	1	1	2	2	1	3	0	3	0	3	1
非特殊类型癌	36	23	13	20	16	30	6	28	8	32	4	25	11
χ^2 值		0.625		0.000		3.214		0.481		0.000		0.243	
P 值		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

表 3 ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 在不同组织学分级的多中心性乳腺癌中的表达

Tab.3 Expressions of ER,PR,HER-2,Ki67,Nm23,P53 in different histological differentiations of multicentric breast cancer

分级	例数 (n)	ER		PR		HER-2		Ki67		Nm23		P53	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
I 级	5	4	1	4	1	3	2	3	2	4	1	3	2
II 级	22	16	6	15	7	20	2	19	3	20	2	15	7
III 级	18	10	8	6	12	12	6	12	6	16	2	14	4
χ^2 值		0.192		0.015		0.459		0.575		0.847		0.383	
P 值		>0.05		<0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

3 讨论

多中心性乳腺癌是指同一乳腺内有 1 个以上各自独立、互不连续、组织学类型相同或不同的原发癌灶,各癌灶位于不同象限或相邻象限的交界处,但 2 个癌灶间有正常腺体和组织相隔(一般认为 2 癌灶间应相距>2 cm),组织学上相互间不存在沿乳腺导管、淋巴管、血管转移或直接侵犯的证据。据国外文献报道^[9],812 例乳腺癌患者中,141 例为多中心性乳腺癌患者,所占比例为 17.4%。本研究中多中心性乳腺癌占同期全部乳腺癌的 13.1%,低于国外文献报道,分析原因,首先亚洲为乳腺癌的低发区,其次我院未开展对患侧乳腺全乳腺进行连续切片方法,且已检出的多中心病灶直径多在 0.5 cm 左右,甚至为 0.2 cm,有一定的漏诊率。

与单侧单发乳腺癌相比,多中心性乳腺癌有其

独特的临床病理学特征,主要表现在发病年龄提前,50 岁之前发生多中心性乳腺癌的机会较大,具有家族遗传倾向。王艳滨等^[4]分析了 118 例多中心性乳腺癌患者,发现年龄在 50 岁以下的患者,发生多中心性乳腺癌的危险性,是年龄 51 岁以上患者的 3.07 倍,并分析其可能与不同年龄阶段患者的激素水平以及 ER、PR 敏感性不同有关。Fukutomi 等^[5]认为,乳腺癌的多中心性与家族性乳腺癌及是否绝经有关。尤其是绝经前的家族性乳腺癌病人中,多中心乳腺癌的发生率较高。傅西林等^[6]分析了 47 例多中心性乳腺癌患者,发现癌家族史是多中心性乳腺癌发生的危险因素。本组病例中多中心性乳腺癌发病中位年龄为 44.53 岁,而单侧单发乳腺癌中位年龄 48.52 岁,多中心性乳腺癌较单侧单发乳腺癌发病年龄有所提前。多中心性乳腺癌有乳腺癌家族史的 14 例,提示多中心性乳腺癌具有家族遗传倾向。

ER、PR 的检测对判断乳腺癌的预后、指导内分泌

泌治疗具有一定的意义。ER、PR 阳性患者对激素治疗反应性高,通过内分泌治疗,可显著改善患者预后,尤其 ER、PR 均阳性患者有更好的内分泌治疗效果^[7],且 ER、PR 阳性的乳腺癌一般分化好,发展慢,术后不易复发,生存率高。本组病例 ER、PR 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌低,提示多中心性乳腺癌的内分泌治疗比单侧单发乳腺癌疗效差且恶性度高,预后差。HER-2 是属于表皮生长因子受体家族的一员,是维持正常细胞调节、细胞增殖和分化的重要介质,同时也是乳腺癌常用的基因标志物。作为肿瘤组织重要的信号传导通路,它的过表达可导致肿瘤发生、转移以及药物抵抗和放化疗敏感性下降。目前关于 HER-2 基因与多中心性乳腺癌相关性的研究很少,本研究中 HER-2 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌高,提示多中心性乳腺癌中肿瘤细胞增殖能力较强,肿瘤具高侵袭力,预后差,术后易复发。Ki67 是细胞增殖状态下被调控的蛋白,它存在于增殖细胞的核中,除 G₀期、G₁早期外,其他各期均有表达。研究表明 Ki67 阳性表达能可靠而迅速地反映恶性肿瘤增殖率,与多种恶性肿瘤的发展、转移、预后有关,本研究中多中心性乳腺癌 Ki67 的表达较单侧单发乳腺癌高,说明多中心性乳腺癌恶性程度更高,有更高的增殖活性,易转移,预后差。Nm23 基因为肿瘤转移抑制基因,是人类正常基因,广泛存在于机体细胞膜和细胞浆上。Nm23 蛋白表达水平与乳腺癌患者腋淋巴结转移状况和癌细胞分化程度呈显著相关,对腋淋巴结转移及远处转移起抑制作用^[8]。本研究 Nm23 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌低,提示多中心性乳腺癌更具转移活性。P53 是肿瘤抑制基因,P53 基因编码的转录因子对 DNA 修复的激活、细胞周期的停止、细胞凋亡的启动以及基因组稳定的维护都起着重要作用。有研究^[9]显示 P53 通过控制上皮细胞黏附分子的转录抑制乳腺癌的扩散。本次研究中 Nm23、P53 在中心性乳腺癌中的表达均较单侧单发乳腺癌低,提示多中心性乳腺癌更具转移活性,预后更差。

本研究还发现在多中心性乳腺癌中,组织学类型不同时,ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23 和 P53 的表达结果相似,提示 ER、PR、HER-2、Ki67、Nm23、P53 的表达与组织学类型无关。此外,组织学分级高的多中心性乳腺癌比组织学分级低的 PR 蛋白表达率较低,而组织学分级高的多中心性乳腺癌比组织学分级低的 ER 蛋白表达率较低,但需要进一步扩大

样本含量加以验证,提示 ER、PR 的检测除可以指导临床用药的同时,尚可能评估多中心性乳腺癌的预后。多中心性乳腺癌是否具有特异性较强的基因成分,本组病例中 HER-2、Ki67 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌高,Nm23 在多中心性乳腺癌中的表达较单侧单发乳腺癌低,且提示 HER-2、Ki67、Nm23 可能成为多中心性乳腺癌的高危预测因子,从而为多中心性乳腺癌的早期诊断和早期治疗提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] 洗书林,陆云飞,陈忠彪,等.基因芯片技术在乳腺癌诊断和治疗中的应用[J].广西医学,2002,32(20):2741-2743.
- [2] Xian S L,Lu Y F,Chen Z B,et al.Application of gene chips technology in diagnosis and therapy of breast cancer[J].Guangxi Medicine,2002,32(20):2741-2743.
- [3] 张建东,宿秀峰,郭喜田,等.多中心性乳腺癌靶 X 线表现[J].当代医学(学术版),2008,3(2):59-61.
- [4] Zhang J D,Su X F,Guo X T,et al.Diagnosis of multicentric carcinoma of the breast in mammography[J].Contemporary Medicine(Academic Edition),2008,3(2):59-61.
- [5] Rezo A,Dahlstrom J,Shadbolt B,et al.Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer[J].Breast,2011,20(3):259-263.
- [6] 王艳滨,徐应军,张文杰.影响乳腺癌多发性癌灶发生的因素分析[J].实用癌症杂志,2002,17(2):184-186.
- [7] Wang Y B,Xu Y J,Zhang W J.Multivariate analyses of multiple nodes in breast cancer[J].The Practical Journal of Cancer,2002,17(2):184-186.
- [8] Fukutomi T,Akashi-Tanaka S,Nanasawa T,et al.Multicentricity and histopathological background features of familial breast cancers stratified by menopausal status[J].Int J Clin Oncol,2001,6(2):80-83.
- [9] 傅西林,张振东,方志沂,等.我国女性乳腺癌多原发灶的前瞻性病理学研究[J].中国肿瘤临床,1993,20(4):245-249.
- [10] Fu X L,Zhang Z D,Fang Z Y,et al.Multicentricity in Chinese female breast with carcinoma.a histopathological study by whole organ sectioning[J].Chinese Journal of Clinical Oncology,1993,20(4):245-249.
- [11] Hwang S H,Park do J,Jee Y S,et al.Risk factors for operative complications in elderly patients during laparoscopy-assisted gastrectomy[J].J Am Coll Surg,2009,208(2):186-192.
- [12] 张艳君,王建东,李席如,等.HER-2、Nm23、ER 和 PR 在老年女性乳腺癌中的表达及意义[J].中国医刊,2008,43(5):37-39.
- [13] Zhang Y J,Wang J D,Li X R,et al.The significance of HER-2,Nm23,ER and PR expression in elder breast cancer[J].Chinese Journal of Medicine,2008,43(5):37-39.
- [14] Sankpal N V,Willman M W,Fleming T P,et al.Transcriptional repression of epithelial cell adhesion molecule contributes to p53 control of breast cancer invasion[J].Cancer Res,2009,69(3):753-757.

(责任编辑:冉明会)