

文章编号:1005-6947(2008)12-1226-03

· 简要论著 ·

C-erbB-2, ER 及 PR 表达在乳腺导管内癌与浸润性导管癌的对照研究

刘新杰, 周文斌, 周冬仙, 罗民, 麦沛成

(广东省深圳市人民医院 乳腺外科, 广东 深圳 518020)

摘要:目的 探讨乳腺导管内癌与浸润性导管癌组织中 C-erbB-2, ER, PR 表达的差异。方法 应用免疫组化法检测 34 例乳腺导管内癌及 40 例浸润性导管癌中 C-erbB-2, ER, PR 表达。结果 乳腺导管内癌中 C-erbB-2, ER, PR 阳性表达率分别为 44.1%, 58.8%, 55.9%, 而在浸润性导管癌中分别为 52.5%, 55% 和 62.5%。上述 3 种标记物的表达在两类型癌间均无统计学差异。结论 C-erbB-2, ER, PR 在乳腺导管内癌与浸润性导管癌中的表达相似, 它们可望作为乳腺癌预后和疗效的指标。

[中国普通外科杂志, 2008, 17(12):1226-1228]

关键词: 乳腺肿瘤/病理学; 雌激素受体; 孕激素受体; 基因, C-erbB-2

中图分类号: R 737.9

文献标识码: B

乳腺导管内癌 (ductal carcinoma in situ, DCIS) 是原发肿瘤局限于乳腺导管系统内, 未侵犯基底膜和周围间质。近年来由于乳腺影像学及微创活检的开展和普及, DCIS 的诊断率逐渐上升。乳腺癌分子标记物如原癌基因 (C-erbB-2)、雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 状态在导管内癌阶段已存在, 而乳腺癌发生是从导管内癌向浸润性癌发展的过程。在此过程中 C-erbB-2, ER, PR 表达是否发生某种程度的变化, 文献报道较少。本研究应用免疫组织化学方法检测乳腺 DCIS 和浸润性导管癌 (infiltrating ductal carcinoma, IDC) 组织中 ER, PR, C-erbB-2 的表达, 对比 3 种标记物在不同阶段的表达及其变化状况。

1 材料和方法

1.1 临床资料

收集我院 2003 年—2007 年经手术治疗, 病理证实的 DCIS 34 例患者 (DCIS 组) 的临床资料。均为女性, 年龄 27~58 岁。肿瘤直径 ≤ 2 cm 23 例, > 2 cm 11 例。同时随机抽取经手术证实的乳腺 IDC 40 例 (IDC 组) 作为对照, 均为女性, 年龄 28~71 岁, 肿瘤直径 ≤ 2 cm 17 例, > 2 cm 23 例。

1.2 实验方法与判断

所有标本经固定、石蜡包埋、切片、脱腊、脱水后行 HE 染色及 SP 法免疫组化染色观察。ER, PR 以癌细胞核内有棕黄色颗粒为阳性细胞, 凡胞浆有棕色着色者不计入阳性细胞内, 而作阴性处理; C-erbB-2 以癌细胞膜呈棕黄色染色为阳性。阳性癌细胞计数 $< 10\%$ 为阴性, $10\% \sim 25\%$ 为 (+), $25\% \sim 50\%$ 为 (++) , $> 50\%$ 为 (+++)。以 $> 10\%$ 定为阳性表达, $> 25\%$ 为过度表达。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13 统计软件包对数据进行 χ^2 检验, 根据 P 值判断差异有无统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺 DCIS 与 IDC 组织中 C-erbB-2, ER, PR 的表达

两组 C-erbB-2, ER 和 PR 阳性表达率差异均无显著性 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

2.2 两组 ER, PR, C-erbB-2 的表达与肿瘤大小关系

肿瘤 ≤ 2 cm DCIS 与 IDC 两组之间 ER, PR, C-erbB-2 表达差异无统计学意义; 肿瘤 > 2 cm 两组间 3 种标记物表达差异无统计学意义; 肿瘤 ≤ 2 cm 与 > 2 cm 者 ER, PR, C-erbB-2 表达差异亦无统计学意义 (表 2); 提示肿瘤大小与 3 种标记物的表达无关。

收稿日期:2008-04-30; 修订日期:2008-09-02。

作者简介:刘新杰,男,广东省深圳市人民医院副主任医师,主要从事甲状腺乳腺疾病临床方面的研究。

通讯作者:刘新杰 E-mail:liuxinjie.518020@yahoo.com.cn

表1 两组 C-erbB-2, ER 和 PR 表达的比较(n, %)

标记物	DCIS组	IDC组	χ^2	P
	34(%)	40(%)		
ER(+)	20(58.8)	22(55.0)	0.009	0.924
PR(+)	19(55.9)	25(62.5)	0.116	0.734
C-erb B-2(+)	15(44.1)	21(52.5)	0.236	0.627

2.3 两组中 C-erbB-2 与 ER, PR 的共同表达

3种标记物的共同表达在两组间差异无显著性($P > 0.05$) (表3)。

2.4 两组中 C-erbB-2 过度表达与 ER, PR 共同表达的关系

两组 C-erbB-2 过度表达病例中 ER 和 PR 表达无统计学差异(表4),提示 C-erbB-2 过度表达与 ER, PR 表达无关。

表2 不同大小两种乳腺癌其 ER, PR 和 C-erbB-2 的表达

观察指标	最大径(cm) ≤ 2	最大径(cm) > 2	χ^2	P
	例数(%)	例数(%)		
ER(+)			0.000	1.000
DCIS	16/23(69.6)	4/11(36.4)	0.068	0.794
IDC	11/17(64.7)	11/23(47.8)	2.904	0.088
PR(+)			0.038	0.845
DCIS	13/23(56.5)	6/11(54.5)	0.000	1.000
IDC	11/17(64.7)	14/23(60.9)	1.705	0.192
C-erb B-2(+)			0.000	1.000
DCIS	9/23(39.1)	6/11(54.5)	0.000	1.000
IDC	7/17(41.2)	14/23(60.9)	1.556	0.212

表3 两组 C-erbB-2 与 ER, PR 的共同表达

分组	总例数	ER(+)	χ^2	P	PR(+)	χ^2	P
		例数(%)			例数(%)		
C-erbB-2(+)							
DCIS	15	6(40.0)	0.000	1.000	8(53.3)	0.000	1.000
IDC	21	9(42.9)			12(57.1)		

表4 两组 C-erbB-2 过度表达与 ER, PR 共同表达的关系

分组	总例数	ER(+)	χ^2	P	PR(+)	χ^2	P
		例数(%)			例数(%)		
C-erbB-2(++ ~ +++)							
DCIS	11	4(36.4)	0.000	1.000	5(45.5)	0.000	1.000
IDC	14	6(42.9)			7(50.0)		

3 讨论

乳腺癌被认为是由异常非浸润性病灶,如不典型增生(ADH)和DCIS发展而来。在美国每年诊断乳腺癌中超过14%为DCIS,近50%未经治疗的DCIS在24年内发展为同侧浸润性乳腺癌^[1]。乳腺DCIS患者在保乳术后发生同侧乳腺癌复发高达15%,而这些复发病灶约50%是浸润性病变^[2]。目前仍不清楚乳腺非浸润性病变如何发展为浸润性病变。与乳腺癌有关的分子标记物,如C-erbB-2, ER, PR, Ki-67及p53等近年已进行了广泛的研究,证实其是预后和治疗反应的指标。原位导管肿瘤分子标记物的表达频

率在一定程度上反映了它们在浸润性乳腺癌中的表达情况。C-erbB-2在正常乳腺组织和导管增生中不表达,在各类型原位导管癌C-erbB-2阳性表达为21%~64%,浸润性导管癌C-erbB-2阳性表达为16%~40%^[3-4]。C-erbB-2癌基因已被公认为乳腺癌中常见基因,与乳腺癌发生发展密切相关,参与细胞生长、肿瘤细胞分化调节,与乳腺癌预后不良相关。有文献报道,C-erbB-2在IDC的表达比DCIS低,认为C-erbB-2阳性表达是由不典型增生发展成DCIS,在进展成IDC过程中可能频繁地缺失,或是C-erbB-2直接免疫反应作用的结果。另一种假设是C-erbB-2阴性的导管癌不是由DCIS发展而来,而是经另外通道由

不典型增生发展而来^[1]。但也有学者认为 C-erbB-2 表达在非肿瘤导管内与 DCIS 有巨大差异,但在 DCIS 与 IDC 间的表达非常相似^[3]。本资料显示,两类型癌的 C-erbB-2 表达比较无统计学差异。说明 C-erbB-2 表达在乳腺癌的初期已形成;原位癌的浸润依赖于 C-erbB-2,并贯穿于整个乳腺癌的形成过程中。C-erbB-2 表达与细胞核分级、组织学分级相关;在 DCIS 与 IDC 中核分级 III 的者均可见 C-erbB-2 高表达,而在核分级 I 或 II 者低表达^[3]。文献报道,原发乳腺癌 II, III 期 C-erbB-2 表达率高达 68%,与肿瘤大小及临床分期相关^[5]。本资料显示,在肿瘤最大 > 2 cm 和 ≤ 2 cm 的 DCIS 与 IDC 组中 C-erbB-2 表达差异无统计学意义。肿瘤 ≤ 2 cm 的 DCIS 与 IDC 中 C-erbB-2 表达差异并无统计学意义,肿瘤 > 2 cm 者亦然(表 2)。提示 C-erbB-2 表达在乳腺癌的发生发展过程中始终发挥作用。

在乳腺癌的发生过程中 ER 和 PR 起重要作用,正常乳腺组织中 ER 的阳性表达会增加乳腺癌发生的危险性^[6]。ER 和 PR 表达与预后及内分泌治疗亦密切相关,其阳性表达内分泌治疗有效率达 80%。在 DCIS 中 ER 阳性者三苯氧胺治疗能有效减少局部复发^[7]。文献报道乳腺 DCIS 中 ER 和 PR 表达范围在 60% ~ 78%,受体阳性表达与核分级呈负相关。这与浸润性病变相似^[2,8]。ER 及 PR 表达随着细胞核的分级而变化,在低分级中高表达,在高分级中低表达,与 C-erbB-2 表达相反^[7]。在乳腺癌的发生过程中,低分级 DCIS 倾向于发展成低分级 IDC,高分级 DCIS 倾向发展成高分级 IDC;以浸润性乳腺癌为特征的大多数分子变化在 DCIS 已经存在^[9]。文献报道 ER 在 IDC 的表达为 54.1%^[1]。本资料显示,ER 和 PR 在 DCIS 与 IDC 中的表达分别为 58.8%, 55% 及 55.9%, 62.5%, 与文献报道相

近。本文提示,乳腺 DCIS 与 IDC 两者的分子标记物 C-erbB-2, ER, PR 表达相似,说明激素受体状态、癌基因表达在导管原位癌阶段即已确定。虽然乳腺癌发生途径尚无准确定论,但 DCIS 与浸润性癌在发生、发展上的关系可能很密切。

参考文献:

- [1] Mylonas I, Makovitzky J, Jeschke U, *et al.* Expression of Her2/neu, steroid receptors (ER and PR), Ki67 and p53 in invasive mammary ductal carcinoma associated with ductal carcinoma in situ (DCIS) versus invasive breast cancer alone [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(3A): 1719-1723.
- [2] Daly MB. Tamoxifen in ductal carcinoma in situ [J]. *Seminars Oncol*, 2006, 33(6): 647-649.
- [3] Menezes MV, Cestari AL, Almeida O, *et al.* Protein expression of C-erbB-2 and p53 in normal ducts, ductal carcinoma in situ and invasive carcinoma of the same breast [J]. *Sao Paulo Med J*, 2006, 124(3): 121-124.
- [4] 黄宝俊,徐惠绵,李凯,等.联合检测多基因在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J].*中国普通外科杂志*, 2005, 14(4): 247-252.
- [5] Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, *et al.* Prognostic significance of immunohistochemically localized biomarkers in stage II and stage III breast cancer: a multivariate analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(4): 305-311.
- [6] Lawson JS, Field AS, Tran DD, *et al.* Breast cancer incidence and estrogen receptor alpha in normal mammary tissue-an epidemiologic study among Japanese women in Japan and Hawaii [J]. *Int J Cancer*, 2002, 97(5): 685-687.
- [7] Collins LG, Schnitt SJ. Her-2 protein over expression in estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ of the breast: frequency and implications for tamoxifen therapy [J]. *Modern Pathol*, 2005, 18(5): 615-620.
- [8] 王夫景,李刚,杨维良.乳癌 p53 与雌、孕激素受体的表达及临床意义[J].*中国普通外科杂志*, 2002, 11(6): 373-374.
- [9] Nofech-Mozes S, Spayne J, Rakovitch E, *et al.* Prognostic and predictive molecular markers in DCIS [J]. *Adv Anat Pathol*, 2005, 12(5): 256-264.