

性激素受体和人类表皮生长因子受体 2 在乳腺癌 原发灶与腋窝淋巴结转移灶的表达研究

秦 丽¹, 王俊杰², 樊慧杰³, 刘法文¹, 孙献甫¹, 王承正¹ (1. 郑州大学附属肿瘤医院乳腺科, 河南郑州 450008; 2. 河南省新乡市中心医院肿瘤内科 453000; 3. 郑州大学第一附属医院肿瘤内科, 河南郑州 450008)

【摘要】 目的 研究雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2(HER-2)在乳腺癌原发灶及同期腋窝淋巴结转移灶之间的关系。**方法** 选择 2010 年 1 月至 2012 年 12 月郑州大学附属肿瘤医院 72 例初治单侧乳腺癌同期腋窝淋巴结转移手术治疗患者为研究对象, 采用免疫组织化学法检测其 ER、PR 和 HER-2 在原发灶及腋窝淋巴结转移灶的表达情况。**结果** ER、PR、HER-2 在原发灶与转移灶中的表达差异无统计学意义($P>0.05$); ER、PR 在不同分期肿瘤之间的差异无统计学意义($P>0.05$), 而 HER-2 在Ⅲ期乳腺癌原发灶及腋窝淋巴结转移灶中的表达明显高于Ⅱ期乳腺癌原发灶, 差异有统计学意义($P<0.05$); 导管癌和小叶癌 ER、PR、HER-2 的表达差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 乳腺癌患者的激素受体表达状况是影响患者预后的重要因素, 也是内分泌治疗的重要指标。HER-2 与肿瘤分期相关, 对于 HER-2 阳性患者, 应及早治疗, 可有效改善患者预后。

【关键词】 乳腺癌; 雌激素; 孕激素; 人类表皮生长因子受体 2

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.032 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)06-0792-02

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。据 Siegel 等^[1]报道, 2012 年美国女性新增乳腺癌患者数量高居各种女性肿瘤之首, 而乳腺癌死亡人数也仅次于肺癌^[1]。目前, 国内乳腺癌发病率逐年升高, 在某些大中城市中已位居女性恶性肿瘤发病率之首。作为一种激素依赖性肿瘤, 乳腺癌患者的激素受体表达情况是影响患者预后的重要因素。有研究表明乳腺癌的发生、发展与多种生物标记物, 尤其是雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体-2(HER-2)等蛋白的异常表达有关, 检测这些蛋白的表达情况可为临床评价乳腺癌治疗提供重要参考。因此, 本研究采用免疫组织化学法对郑州大学附属肿瘤医院收治的 72 例患者 ER、PR 和 HER-2 在原发灶及腋窝淋巴结转移灶的表达水平进行检测, 分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2012 年 12 月郑州大学附属肿瘤医院行手术治疗的女性乳腺癌患者 72 例, 年龄 25~67 岁, 中位年龄 43 岁。入组标准: 初治单侧乳腺癌同期腋窝淋巴结转移手术治疗患者; 术前未接受化疗、放疗或性激素类药物等治疗。术后经病理学检查确诊为浸润性导管癌 49 例, 小叶癌 18 例, 髓样癌 3 例, 硬癌 2 例; 肿瘤分期Ⅱ期 39 例, Ⅲ期 33 例; 均伴同侧腋窝淋巴结转移。取术中切除的乳腺癌组织及腋窝淋巴结标本用 10% 甲醛溶液固定, 进行连续 4 μ m 石蜡切片, 然后进行 HE 及免疫组织化学染色, 保存待测。

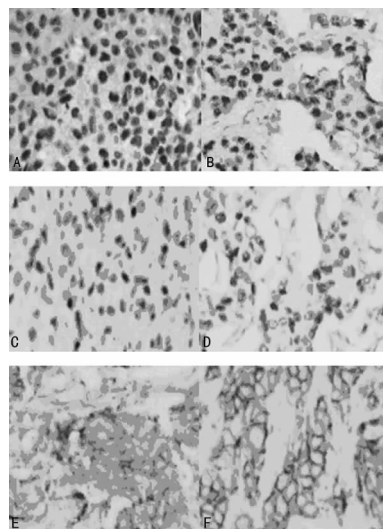
1.2 免疫组织化学染色及结果判断 抗 ER、PR 和 HER-2 单克隆抗体, 免疫组织化学试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术公司。ER、PR 和 HER-2 蛋白采用免疫组织化学法检测。标本经 10% 甲醛固定, 石蜡包埋, 4 μ m 切片, 脱蜡, 3% 双氧水阻断内源性过氧化物酶, 抗原微波修复, 非免疫羊血清封闭, 加一抗, 湿盒中 4 $^{\circ}$ C 过夜, 再加二抗, 加辣根过氧化物酶, 二氨基联苯胺(DAB)显色, 复染, 脱水, 封片。用已知 ER、PR 和 HER-2 蛋白阳性标本切片作阳性对照, 磷酸盐缓冲液(PBS)作阴性对照。判断标准: ER 和 PR 蛋白以细胞核内出现棕黄色颗粒判断为阳性, HER-2 蛋白以细胞核内或胞核与胞质同时出现棕黄色颗粒判断为阳性。每例切片随机选择 5 个高倍视野, 计算阳性细胞所占比例。每张切片由两名医生双盲观察, 计算视野阳性细胞占全部细胞的比例, 0% 为阴性(-), 0%~25% 为弱

阳性(+), >25%~50% 为阳性(++), 大于 50% 为强阳性(+++)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计分析, 计数资料比较用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ER、PR 和 HER-2 在原发灶与转移灶中的表达 72 例乳腺癌组织中原发灶 ER 阳性者 51 例(70.8%), 腋窝淋巴结转移灶阳性 46 例(63.9%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 乳腺癌原发灶中 PR 阳性者 40 例(55.6%), 腋窝淋巴结转移灶 PR 阳性 38 例(52.8%), 差异无统计学意义($P>0.05$); 乳腺癌原发灶中 HER-2 阳性者 51 例(70.8%), 腋窝淋巴结转移灶中 HER-2 阳性者 53 例(73.6%), 差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见图 1。



注: A 为原发灶中 ER(+++), B 为腋窝淋巴结转移灶中 ER(+++); C 为原发灶中 PR(++), D 为腋窝淋巴结转移灶中 PR(+++); E 为原发灶中 HER-2(+++), F 为腋窝淋巴结转移灶中 HER-2(+++)。

图 1 乳腺癌原发灶和转移灶中 ER、PR、HER-2 的表达($\times 400$)

2.2 ER、PR 和 HER-2 表达情况与肿瘤分期的关系 原发灶和转移灶中 ER、PR 在不同分期肿瘤之间的差异无统计学意义($P>0.05$),而 HER-2 在Ⅲ期乳腺癌原发灶及转移灶中的表达明显高于Ⅱ期乳腺癌原发灶,差异有统计学意义($P<0.05$),具体见表 1。

2.3 ER、PR、HER-2 表达与病理类型的关系 在本研究中,导管癌患者共 49 例,小叶癌患者 18 例,髓样癌患者 3 例,硬癌患者 2 例。对导管癌和小叶癌进行分析发现,ER、PR、HER-2 在不同病理类型中的表达差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 ER、PR、HER-2 的表达与肿瘤分期的关系[n(%)]

TNM 分期	n	ER		PR		HER-2	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
Ⅱ 期							
原发灶	72	28(71.8)	11(28.2)	21(53.8)	18(46.2)	26(66.7)	13(33.3)
转移灶	72	25(64.1)	14(35.9)	20(51.3)	19(48.7)	27(69.2)	12(30.8)
Ⅲ 期							
原发灶	72	23(69.7)	10(30.3)	19(57.6)	14(42.4)	25(75.8) ^a	8(24.2)
转移灶	72	21(63.6)	12(36.4)	20(60.6)	13(39.4)	26(78.8) ^a	7(21.2)

注:与Ⅱ期乳腺癌原发灶比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 ER、PR、HER-2 的表达与病理类型的关系[n(%)]

病理类型	n	ER		PR		HER-2	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
导管癌							
原发灶	72	35(71.4)	14(28.6)	26(53.1)	23(46.9)	31(63.3)	18(36.7)
转移灶	72	31(63.3)	18(36.7)	24(49.0)	25(51.0)	27(55.1)	22(44.9)
小叶癌							
原发灶	72	13(72.2)	5(27.8)	10(55.6)	8(44.4)	11(61.1)	7(38.9)
转移灶	72	11(61.1)	7(38.9)	9(50.0)	9(50.0)	10(55.6)	8(44.4)

3 讨 论

乳腺癌是一种激素依赖性肿瘤,其发生、发展受体内激素水平的影响。研究表明 ER、PR 在乳腺癌肿瘤组织的形成、发展过程中起着极为关键的作用,乳腺癌的分子亚型与预后密切相关,不同分子亚型的预后存在明显差异。ER 和 PR 受体对指导乳腺癌治疗具有极高的价值,ER 阳性的乳腺癌,特别是 ER 和 PR 均阳性者,内分泌治疗效果良好。调控作用通过雌、孕激素与细胞上相应受体 ER 和 PR 结合而发挥作用,但研究表明乳腺癌细胞 ER、PR 阳性率一般在 50%~70%。HER-2 是预测乳腺癌预后的重要分子,其表达水平与肿瘤的发生、发展及预后有密切的关系^[2]。研究发现 HER-2 基因在 20%~30%的乳腺癌中过表达,这提示患者复发率高、转移发生早且生存期短、病情重、预后差^[3]。肿瘤发生转移是乳腺癌死亡的主要原因,虽然经过治疗但仍有 25%~30%的乳腺癌患者可发生远处转移^[4]。乳腺癌 ER 和 PR 表达阴性者的远处转移概率高,其中骨转移和脑转移发生率高,预后差。原发肿瘤激素受体阳性预后较好,3 阴性乳腺癌患者的预后最差^[5]。

近年来研究发现乳腺癌原发灶同转移灶间 ER、PR 和 HER-2 受体的表达并非都一致,因此对原发及转移灶的肿瘤组织进行激素受体的检测对于治疗极为重要。本研究对郑州大学附属肿瘤医院收治的部分乳腺癌患者原发灶、转移灶中的 ER、PR 和 HER-2 的表达情况进行检测,并探讨其与肿瘤分期、肿瘤病理分型之间的关系。研究结果显示,ER、PR 和 HER-2 在乳腺癌原发灶中的阳性表达率分别为 70.8%、55.6%、70.8%,而转移灶中 3 者阳性表达率为 63.9%、

52.8%、73.6%。而且原发灶为阳性的患者,转移灶多为阳性,但二者阳性表达差异无统计学意义($P>0.05$),与相关研究结果一致^[6]。本研究中 HER-2 阳性表达率较高,与秦洪真等^[7]报告一致。在Ⅱ期乳腺癌原发灶、转移灶与Ⅲ期乳腺癌原发灶、转移灶相比,ER、PR 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),与 Lower 等^[8]的研究相符。Ⅲ期乳腺癌 HER-2 阳性率要明显高于Ⅱ期,表明 HER-2 的阳性表达可能与临床分期相关。而在导管癌与小叶癌中,ER、PR 和 HER-2 的表达差异无统计学意义($P>0.05$),表明其与临床病理分型无明显关系。本研究也未发现乳腺癌 ER、PR 蛋白表达与 HER-2 蛋白表达之间存在明显的相关关系,表明乳腺癌 ER、PR 蛋白与 HER-2 蛋白表达异常是各自独立的分子事件。

乳腺癌患者的激素受体表达状况是影响患者预后的重要因素,也是内分泌治疗的重要指标。乳腺癌原发灶及转移灶中的 ER、PR 和 HER-2 检测对于指导临床治疗、预测复发及预后具有十分重要的意义。对 ER 和(或)PR 阳性的乳腺癌患者,不论年龄、肿瘤大小及区域淋巴结是否转移,术后都应接受辅助内分泌治疗;但年龄小于 35 岁,肿瘤直径小于 1 cm 且分化好,腋窝淋巴结无转移灶的患者除外^[9]。本研究提示 HER-2 与肿瘤的分期相关,因此对于 HER-2 阳性患者,更应及早进行治疗以改善患者预后。

参考文献

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30. (下转第 796 页)

调查发现,LEU 检测的特异性 86.1%、准确度 82.2%,与细菌培养一致性 K 值 0.639 均高于 WBC 检测的 61.9%和 74.2%和 0.463。表明 LEU 检测对 UTI 的诊断价值优于 WBC 检测。

BACT 与 YLC 检测是通过特异性染色剂与高灵敏度微细粒子检测技术的联合应用,为 UTI 诊断提供有价值的信息^[4]。本调查以 BACT 大于或等于 4 000/μL 作为阳性指标与细菌培养结果比较,BACT 检测特异性 96.4%,准确度 76.9%,与细菌培养的一致性 K 值(除 GPC 为 0.353)均大于 0.4;YLC 对 CAN 检测的特异性 97.4%,准确度 96.7%,K 值 0.476。表明 BACT 和 YLC 检测对 UTI 有较高的诊断价值。BACT 检测的感性度较低为 54.2%,特别是对 GPC 检测的敏感度仅为 31.8%,说明 BACT 检测结果存在一定的假阴性。在实践中发现造成 BACT 检测结果假阴性的原因,可能与 GPC 的形态与大小以及 GPC 常聚集成簇易被仪器误认为其他颗粒有关^[5-6]。

NIT 检测受试验原理的限制,对不还原硝酸盐病原菌引起的 UTI 无法提示;受干扰因素的影响,如摄入硝酸酯类药物或硝酸盐类食物会出现假阳性^[7-8]。本调查发现 NIT 试验的特异性为 96.4%,说明 NIT 试验阳性结果比较可信。但敏感度仅为 44.9%,若单凭 NIT 一个指标来筛诊 UTI,势必会造成 UIT 的漏诊。尽管 LEU 检测对 UTI 的诊断价值优于 WBC 检测,但 LEU 试验易受尿液中一些干扰物质的影响,如尿液中大量先锋Ⅳ和庆大霉素,维生素 C,高比重尿,清蛋白大于 5 g/L,高葡萄糖尿(10~20 g/L 以上)等,会使 LEU 试验结果出现假阴性。而当尿中甲醛、高浓度胆红素或使用某些药物(如呋喃坦啶)时会出现假阳性^[9-10]。因此,对 NIT、LEU、WBC 和 BACT 检测结果应综合分析,以提高对 UTI 诊断的准确性。在尿液分析中若有 2 种及以上感染指标同时阳性,将极大地提高对 UTI 诊断的敏感度和准确性。实践中发现,若 NIT、WBC(或 LEU)同为阳性,ENB 感染可能性极大;若 NIT 阴性、WBC(或 LEU)阳性,ENC 感染可能性极大;若 NIT、LEU(或 WBC)、BACT 3 项同为阳性,可判定革兰阴性杆菌引起的 UTI。若 NIT 为阴性、LEU 或 WBC 为阳性,加做革兰染色镜

检,可判定革兰阳性球菌或真菌引起的 UTI,可尽快采取针对性的经验用药治疗。

参考文献

[1] 齐杰,潘健,韩江,等. 尿流式有形成分及干化学分析在尿路感染诊断中的应用评价[J]. 中华检验医学杂志,2009,32(6):630-634.

[2] Zaman Z,Roggeman S,Verhaegen J. Unsatisfactory performance of flow cytometer UF-100 and urine strips in predicting outcome of urine cultures[J]. J Clin Microbiol,2001,39(11):4169-4171.

[3] 陈珊,何云菊. 61 例尿亚硝酸盐阳性和尿白细胞的结果比较[J]. 泸州医学院学报,2009,32(2):169-170.

[4] 邵婧,牛国平,徐萍萍. UF-1000i 尿沉渣分析仪联合尿干化学分析仪在诊断尿路感染中的应用[J]. 检验医学与临床,2012,9(12):1460-1462.

[5] 陈丽,张坤,李月强,等. Uf-1000i 尿沉渣分析仪检测细菌的性能及对尿路感染的筛查价值[J]. 华中科技大学学报:医学版,2011,40(3):354-356.

[6] 陈艳露,李建忠,马菊芬,等. UF-1000i 尿有形成分分析仪对尿路感染早期诊断的价值[J]. 现代检验医学杂志,2010,25(5):135-136.

[7] 谢曼娥. 尿亚硝酸盐定性测定与尿细菌培养的相关性探讨[J]. 检验医学与临床,2009,6(11):871-872.

[8] 梁伟,胡春伟,牧启田. 尿亚硝酸盐试验对泌尿系统感染诊断价值分析[J]. 中国卫生检验杂志,2008,18(5):933-934.

[9] 朱小丽,姜爱华. 亚硝酸盐试验对尿路感染的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志,2005,20(1):25.

[10] 樊琳,刘慧敏,宫玉娟. 试带法尿亚硝酸盐定性试验与尿细菌培养相关性探讨[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(2):201-202.

(收稿日期:2013-07-23 修回日期:2013-10-18)

(上接第 793 页)

[2] Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, et al. Pregnancy and breast Cancer: a population-based study [J]. Virchows Arch,2003,443(1):44-50.

[3] Dean-Colomb W, Esteva FJ. Her2-positive breast Cancer: herceptin and beyond[J]. Eur J Cancer, 2008, 44(18):2806-2812.

[4] Brackstone M, Townson JL, Chambers AF. Tumour dormancy in breast Cancer: an update[J]. Breast Cancer Res, 2007, 9(3):208.

[5] Miranda EI. MAGE, biological functions and potential clinical applications [J]. Leuk Res, 2010, 34(9):1121-1122.

[6] 方琦,赵春英. 482 例乳腺癌激素受体检测分析[J]. 苏州

大学学报:医学版,2004(3):366-367.

[7] 秦洪真,汪敏,李席如,等. 乳腺癌患者 CerbB-2 表达和组织激素受体、淋巴结转移的关系[J]. 现代医学,2009,37(5):336-338.

[8] Lower EE, Glass EL, Bradley DA, et al. Impact of metastatic estrogen receptor and progesterone receptor status on survival[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 90(1):65-70.

[9] 朱立强,柳红. 浸润性乳腺癌细胞学分级及其与激素受体等表达的关系[J]. 检验医学与临床,2011,8(20):2490-2491.

(收稿日期:2013-08-14 修回日期:2013-11-06)