

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2006)17-1580-04

乳腺癌 ER, PR, c-erbB-2 表达与临床病理特征的相关性分析

陈玲, 李旭, 赵新汉 (西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤科, 陕西 西安 710061)

Correlation of expressions of ER, PR and c-erbB-2 to clinicopathologic factors in breast cancer

CHEN Ling, LI Xu, ZHAO Xin-Han

Department of Oncology, First Affiliated Hospital, Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

【Abstract】 AIM: To analyze the expressions of ER, PR, c-erbB-2 and to explore the correlation of the expressions to clinicopathologic factors in breast cancer and the relation among the expressions themselves. **METHODS:** Ninety patients with breast cancer who were treated in our hospital from May, 2004 to May, 2005 were analyzed retrospectively. Expressions of ER, PR, c-erbB-2 were detected by immunohistochemistry in the 90 patients with breast cancer. Correlation of expressions of ER, PR, c-erbB-2 to patients' age, tumor size, position, lymph node metastasis, menses status and the relation among these three expressions were statistically analyzed. **RESULTS:** Of the 90 patients, 56 (62.22%) were ER positive, 52 (57.77%) PR positive, 30 (33.33%) c-erbB-2 positive. There was no close correlation of expressions of ER, PR, c-erbB-2 to patients' age, tumor size, breast position (left, right, outside up quadrant, outside down quadrant, inside up quadrant, inside down quadrant), lymph node metastasis, menses status. Both expressions of ER and PR had negative correlations to c-erbB-2 ($P=0.019$, $P=0.027$). Expressions of ER and PR had a significant positive correlation ($P=0.000$). **CONCLUSION:** Expressions of ER, PR and c-erbB-2 haven't any obvious relation with other clinical factors, and can predict the treatment response of breast cancer as an independent factor.

【Keywords】 breast neoplasms; estrogen receptor; progesterone receptor; c-erbB-2

【摘要】目的: 本文分析 ER, PR, c-erbB-2 在乳腺癌中的表达, 探讨其与多个临床病理因素的关系以及三者之间的相关性。方法: 2004-05/2005-05 西安交通大学医学院第一附属医院收治的乳腺癌患者共 90 例。采用免疫组化方法检测 90 例乳腺癌患者 ER, PR, c-erbB-2, 探讨其与患者年龄、肿块大小、部位、淋巴结转移情况、月经状态的关系, 以及三者之间的相关性并作统计学相关分析。结果: 90 例乳腺癌中 ER 阳性 56

例 (62.22%), PR 阳性 52 例 (57.77%), c-erbB-2 阳性 30 例 (33.33%)。ER, PR, c-erbB-2 表达与乳腺癌患者年龄、肿块大小、肿块部位 (左乳、右乳、外上象限、外下象限、内上象限、内下象限)、淋巴结转移数量、月经状态均无显著相关性。ER, PR 表达与 c-erbB-2 表达呈负相关 ($P=0.019$, $P=0.027$), ER 与 PR 表达呈显著正相关 ($P=0.000$)。结论: ER, PR 及 c-erbB-2 的表达与临床各因素无显著相关性, 可作为独立的预后因素指导乳腺癌的治疗。

【关键词】 乳腺肿瘤; 雌激素受体; 孕激素受体; c-erbB-2

【中图分类号】 R730.2 **【文献标识码】** A

0 引言

乳腺癌是激素依赖性肿瘤, 受雌激素和孕激素调控, 多数乳腺组织均有其受体 (ER/PR) 表达, 原癌基因 c-erbB-2 在乳腺癌中的表达与一些临床病理特征及预后相关。我们采用免疫组化方法检测 90 例乳腺癌患者 ER, PR, c-erbB-2, 探讨其与患者年龄、肿块大小、部位、淋巴结转移情况、月经状态的关系, 以及三者之间的相关性, 以提示乳腺癌个体化治疗与预后。

1 材料和方法

1.1 材料 2004-05/2005-05 西安交通大学医学院第一附属医院收治的乳腺癌患者共 90 例。所有患者均在我院首诊。年龄 29~71 (中位 50) 岁。术前未经化疗和放疗, 术后均经病理诊断, 病理类型: 浸润性导管癌 50 例、浸润性小叶癌 9 例、硬癌 1 例、髓样癌 3 例、单纯癌 17 例、浸润性低分化腺癌 1 例、粘液腺癌 7 例、导管内癌 1 例、浸润性分泌型癌 1 例。

1.2 方法 常规取材, 100 mL/L 福尔马林固定, 石蜡包埋, 5 μm 切片, 常规 HE 染色以及免疫组织化学染色。单克隆抗人 ER, PR 为 MAXin-Bio 产品, c-erbB-2 S-P 试剂盒为 MaxVision 产品, 免疫组化染色方法参照 S-P 试剂盒说明, 用酶联亲和组化法检测 ER, PR, c-erbB-2 阳性表达显示棕黄色均细颗粒位于胞膜内侧面, 采用阳性细胞百分比法进行半定量分析, 计数 100 个细胞呈现的阳性细胞数, 结合显色强弱分别为: 阴性 (-) < 5%, 弱阳性 (+) 5~25%, 中度阳性 (++) 26%~50%, 强阳性 (+++) > 50%。ER, PR 阳性为胞核染色强度明显高于背景。

收稿日期 2005-11-17; 接受日期 2006-02-28

通讯作者: 赵新汉. Tel (029) 85324136 Email zhaoxinhan@163.com

作者简介: 陈玲. 主治医师. Tel (029) 85324036 Email clling_12345

@163.com

统计学处理:用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析.表 1 资料用 χ^2 检验比较组间差异.秩相关分析检测 ER、PR 与 c-erbB-2 两两之间的相关性, $P < 0.05$ 为有显著性差异.

2 结果

90 例乳腺癌中 ER 阳性 56 例(62.22%),PR 阳性 52 例(57.77%),c-erbB-2 表达 30 例(33.33%) (图 1~4).

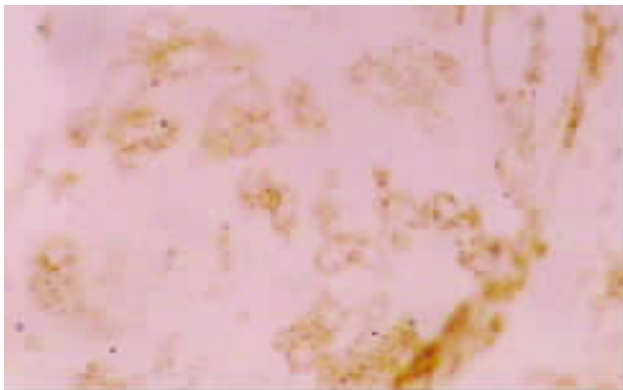


图 1 乳腺癌细胞 ER 免疫组化染色阳性 SP $\times 100$

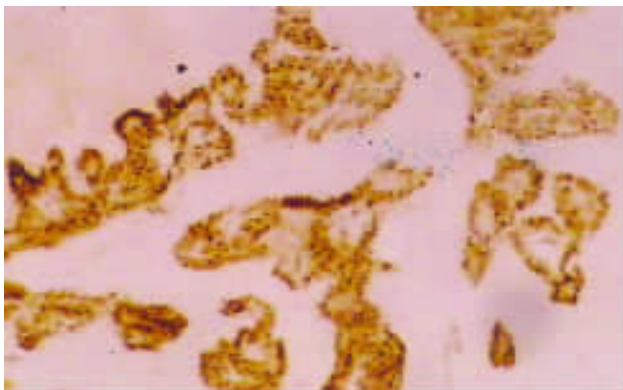


图 2 乳腺癌细胞 PR 免疫组化染色阳性 SP $\times 100$

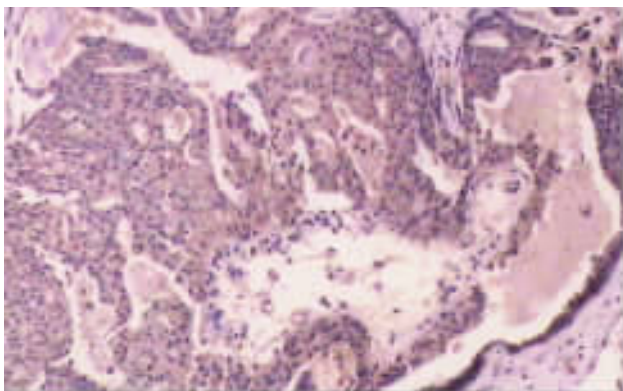


图 3 乳腺癌细胞 c-erbB-2 免疫组化染色阳性 SP $\times 100$

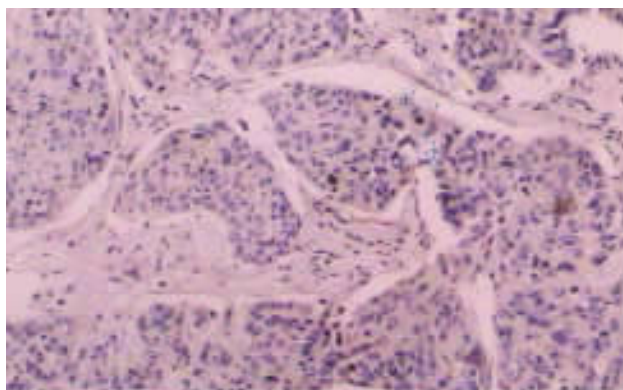


图 4 乳腺癌细胞 c-erbB-2 免疫组化染色阴性 SP $\times 100$

2.1 ER、PR、c-erbB-2 表达与临床因素的相关分析

经 χ^2 检验显示,ER、PR、c-erbB-2 表达与乳腺癌患者年龄、肿块大小、肿块部位(左乳、右乳、外上象限、外下象限、内上象限、内下象限)、淋巴结转移数量、月经状态均无显著相关(表 1).

2.2 ER、PR 与 c-erbB-2 相关性分析

经秩相关分析,ER、PR 表达与 c-erbB-2 表达呈负相关($P = 0.019$, $P = 0.027$),ER 与 PR 表达呈显著正相关($P = 0.000$, 表 2、3).

2.3 随访

全组患者随访 3~6 a,中位随访时间 4 a.随访期间每 3~6 mo 进行一次复诊.1 a 总生存率 100%(90/90).3 a 总生存率 94%(85/90),其中 ER、PR、c-erbB-2 阳性 3 a 生存率分别为 60%(54/90)、56%(51/90)、30%(27/90).

3 讨论

乳腺癌为女性最常见的恶性肿瘤之一,如何有效的治疗并判断其预后是人们一直探讨的问题.临床上常见的与乳腺癌发病有关的因素很多,而乳腺癌是激素依赖性肿瘤,受雌激素和孕激素调控^[1],多数乳腺组织均有其受体(ER/PR)表达,其为激素调节转录子,介导细胞激素反应^[2].Lamy 等^[3]通过 DNA 或蛋白质技术检测发现,ER、PR、c-erbB-2 在乳腺癌细胞的 mRNA 水平具有显著表达.因此,除常规的治疗手段手术、化疗及放疗,内分泌治疗亦是乳腺癌重要的治疗方法^[4].ER 阳性者,对一线内分泌治疗的有效率约 50%~60%,而阴性者的比例仅为 5%~10%.PR 蛋白的合成受 ER 调控,其表达水平可间接提示 ER 的功能.在乳腺组织中,一个基因编码一个雌激素受体亚单位,这些亚单位互相结合成二聚体,并与附加蛋白例如热休克蛋白络合成完整的雌激素受体.一个基因编码孕激素受体亚单位的 3 种不同异构体,使孕激素受体的同形二聚体与异形二聚体形

成均可产生. 本研究提示临床多因素:患者年龄、肿块大小、肿块部位(左乳、右乳、外上象限、外下象限、内上象限、内下象限)、淋巴结转移数量、月经状态均

与 ER、PR 表达无明显相关性,提示 ER、PR 表达可作为独立的预测内分泌治疗疗效及判断预后因素.

表1 乳腺癌 ER、PR、c-erbB-2 表达与临床病理因素关系

(n)

临床病理因素	n	ER(+)	χ^2	P	PR(+)	χ^2	P	c-erbB-2				χ^2	P
								-	+	++	+++		
年龄(岁)													
<50	42	25	0.243	0.621	25	0.098	0.754	32	8	2	0	6.403	0.094
≥50	48	31			27			28	10	5	5		
肿瘤大小													
<2 cm	23	13	0.790	0.673	11	1.472	0.479	16	4	2	1	2.406	0.879
2~5 cm	63	41			39			42	13	4	4		
>5 cm	4	2			2			2	1	1	0		
肿瘤部位													
左侧乳腺	33	21	0.044	0.833	16	1.844	0.174	24	3	5	1	1.436	0.231
右侧乳腺	57	35			36			36	15	2	4		
肿瘤所在象限													
外上象限	60	39	1.633	0.652	37	1.668	0.644	40	12	5	3	0.022	0.882
外下象限	12	8			7			10	1	1	0		
内上象限	9	4			4			4	4	1	0		
内下象限	9	5			4			6	1	0	2		
淋巴结转移(个)													
0	41	25	0.097	0.992	22	0.792	0.851	28	10	3	0	0.849	0.357
1~3	22	14			14			13	5	2	2		
4~10	21	13			12			14	2	2	3		
>10	6	4			4			5	1	0	0		
月经状态													
绝经	38	22	0.523	0.469	18	2.921	0.087	21	10	3	4	5.520	0.137
未绝经	52	34						39	8	4	1		

表2 乳腺癌 ER、PR 与 c-erbB-2 关系

(n)

指标	合计	c-erbB-2				秩相关系数	P
		-	+	++	+++		
ER							
+	56	43	9	3	1	-0.247	0.019
-	34	17	9	4	4		
PR							
+	52	40	8	3	1	-0.233	0.027
-	38	20	10	4	4		

表3 乳腺癌 ER 与 PR 关系

(n)

指标	合计	ER		秩相关系数	P
		+	-		
PR					
+	52	47	5	0.679	0.000
-	38	9	29		
合计	90	56	34		

c-erbB 癌基因家族编码不同的跨膜酪氨酸激酶生长因子受体(EGFR),与细胞的生长发育有密切关系.其中 c-erbB-2 基因的致癌性是通过该基因的扩增或癌蛋白的高表达. c-erbB-2 癌基因蛋白的高表达与乳腺癌发生的进程、转移的潜能呈正相关,它在乳腺癌发生中起重要作用,是乳腺癌发展进程中最有用的预后指标.它作为肿瘤分化差、预后不良的特征以及可能对辅助性激素治疗及化疗反应差的特征,其检测价值已得到证明^[5].本研究显示 c-erbB-2 表达与患者年龄、肿块大小、肿块部位(左乳、右乳、外上象限、外下象限、内上象限、内下象限)、淋巴结转移数量、月经状态无明显相关性,与文献报道一致^[6].

我们又分析了 ER、PR 与 c-erbB-2 表达相关性,结果显示 c-erbB-2 表达与 ER、PR 表达呈负相关. ER 与 PR 表达有明显相关性.大量研究表明 PR 蛋白的合成受 ER 调控,其表达水平可间接提示 ER 功能,PR 高表达者有较好的疗效和较长的生存时间.文献报道 ER 在雌激素作用下可在转录水平抑制 c-erbB-2

表达,当 ER 表达障碍或功能丧失时, c-erbB-2 表达增强;反之, c-erbB-2 过度表达可阻止内分泌治疗抗增殖反应^[7],我们结果与其一致。

随访结果显示 ER、PR 阳性总生存率高, c-erbB-2 阳性总生存率低,我们将继续跟踪随访,观察各因素与生存率之间的远期关系。

综上所述,ER、PR 及 c-erbB-2 的表达与临床各因素无显著相关性,可作为独立的预后因素指导乳腺癌的治疗。ER、PR 阳性者,不论绝经与否均应采取内分泌治疗,而且有效率高。c-erbB-2 阳性提示预后较差,应选择个体化治疗策略,以提高疗效,延长患者的生存期。

【参考文献】

- [1] 陶秦渝,张盈华,张利朝,等.改良亲和酶标法检测乳腺癌细胞 ER[J].第四军医大学学报,2001,22(1):71.
- [2] Mitter D,Ortmann O,Treack O. Estrogen receptor beta isoforms-

functions and clinical relevance in breast cancer[J]. Zentralbl Gynakol,2005,127(4):228-234.

- [3] Lamy PJ,Verjat T,Paye M,et al. NASBA: A novel approach to assess hormonal receptors and ERBB2 status in breast cancer[J]. Clin Chem Lab Med,2006,44(1):3-12.
- [4] Thomson CS,Hole DJ,Twelves CJ,et al. Prognostic factors in women with breast cancer: Distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival[J]. J Epidemiol Community Health,2001,55(5):308-315.
- [5] 董永红,吕云福,匡玉庭,等.乳腺癌 c-erbB-2DNA 的预后价值[J].第四军医大学学报,2002,23(21):1933-1936.
- [6] Ariga R,Zarif A,Korasick J,et al. Correlation of her-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma[J]. Breast J,2005,11(4):278-280.
- [7] Dowsett M,Harper-Wynne C,Boeddinghaus I,et al. HER-2 amplification impedes the antiproliferative effects of hormone therapy in estrogen receptor-positive primary breast cancer[J]. Cancer Res,2001,61(23):8452-8458.

编辑 许福明

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2006)17-1583-01

慢性充血性心力衰竭 417 例预后分析

拓文,任孟虎

(宝鸡市中医医院心内科,陕西宝鸡 721001)

【关键词】慢性心力衰竭;低钠血症;高肌酐血症;EF 值

【中图分类号】R541.61 【文献标识码】B

1 临床资料 2001-03/2006-02 在我院心内科住院的 417 例慢性心力衰竭病例均符合美国纽约心脏病协会的慢性心力衰竭诊断标准,分心功能 II 级、III 级、IV 级 3 个组,比较每组病史(吸烟、血压、血糖)、实验室检查(肌酐、总胆红素、血红蛋白、血钠、EF 值)、治疗用药(β -阻断剂、ACEI 或 ARB、利尿剂、强心剂、硝酸酯)三方面对心衰患者预后的影响,并对死亡病例进行回顾性分析。417 例慢性心衰中,心功能 II 级者 223 例,心功能 III 级者 93 例,心功能 IV 级者 101 例;三组间血压均值分别为(133±26)(136±19)和(131±22)mmHg,空腹血糖均值分别为(5.7±0.3)(6.0±0.3)和(5.9±0.2)mmol/L,无显著差异。三组肌酐分别为(76±16)(138±23)和(146±27)mmol/L,总胆红素分别为(11.0±2.5)(15.0±3.1)和(16.0±2.9)mmol/L,血红蛋白分别为(11.6±0.3)(10.8±0.2)和(10.1±0.3)g/L,血钠分别为(139±2)(134±4)和

(133±4)mmol/L,EF 值分别为(0.55±0.04)(0.35±0.03)和(0.27±0.04)。死亡 37 例,其中心功能 III 级死亡 5 例,心功能 IV 级死亡 32 例,血钠 < 125 mmol/L 者占死亡病例 40.5%,肌酐 > 185 mmol/L 者占死亡病例 49.2%。死亡病例占全部心衰病例 8.9%。慢性心衰的死亡形式为泵衰竭(78.4%)及猝死(21.6%)两种形式。

2 讨论 近年随着对心血管疾病危险因素认识的不断加深和防治力度的加大,冠心病介入治疗技术日渐娴熟,总死亡率下降,但因重度心衰的死亡却上升了^[1]。我们研究表明,左室收缩功能严重损害及血流动力学明显障碍在重度心衰中具有更高的预后价值,EF 值是心衰严重程度的独立的预后指标;低血钠、低血红蛋白、高胆红素、高肌酐血症反映了重度心衰对重要脏器功能的损害程度,它们与慢性心衰的严重程度密切相关。分析 37 例因重度心衰而死亡的病例中,心功能 IV 级患者死亡率明显高于心功能 III 级患者,二者间有显著差异,当血钠 < 125 mmol/L,同时合并血肌酐 > 185 mmol/L 时死亡率明显增高,且主要死于泵衰竭,而低血红蛋白、高胆红素血症与死亡率相关性并不明显。可见严重的心脏收缩功能障碍同时合并重度肾功能损害及重度低钠血症,是慢性心衰终末期内源性神经内分泌代偿恶化的表现,是慢性心衰临床死亡的重要预测因素。

【参考文献】

- [1] Roger VL,Wespon SA,Redfield MM,et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population[J]. JAMA,2004,292:344-350.

编辑 许昌泰

收稿日期 2006-07-5; 接受日期 2006-08-22

作者简介:拓文,医学学士,主治医师,心内科副主任。Tel:13892711258 Email:tloutw@163.com