

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2009.08.010

乳腺癌绝经前后 c-erbB-2、ER、PR 的表达及与预后的相关性

肖建军^{1*}, 陶敏¹, 段卫明¹, 周靖², 胡一河²

Expressions of c-erbB-2, ER, PR and Their Prognostic Correlation in Premenopausal and Postmenopausal Patients with Breast Cancer

XIAO Jian-jun¹, TAO Min¹, DUAN Wei-ming¹, ZHOU Jing², HU Yi-he²

1. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; 2. Center for Disease Control and Prevention of Suzhou (* Present: Shaoxing Second Hospital, 312000)

Corresponding Author: TAO Min, E-mail: mtao@medmail.com.cn

Abstract: Objective To investigate the expression of c-erbB-2, ER, PR and their prognostic relationship premenopausal and postmenopausal patients with breast cancer. **Methods** The pathological data of 432 patients with primary breast cancer were analyzed retrospectively. One hundred and ninety-five patents were followed up for 5 years. The expression of c-erbB-2, estrogen receptor(ER) and progesterone receptor(PR) in cancer specimens of 432 patients were detected by immunohistochemistry in. **Results** (1) In premenopausal patients, the positive rate of ER expression in patients with positive expression of c-erbB-2 was significantly lower than that in patients with negative expression of c-erbB-2($P=0.003$). In postmenopausal patients, the positive rate of ER and PR expression in patients with positive expression of c-erbB-2 were significantly lower than those in patients with negative expression of c-erbB-2($P<0.001, P=0.005$). (2) The Cox multivariate analysis showed that c-erbB-2 expression and lymph node metastasis were independent prognostic factors in premenopausal patients, and that c-erbB-2 expression, lymph node metastasis and ER expression were independent prognostic factors in postmenopausal patients. **Conclusion** The clinical implications of c-erbB-2, ER and PR are different between premenopausal and postmenopausal patients with breast cancer.

Key words: Breast cancer; c-erbB-2; Estrogen receptor; Progesterone receptor; Prognosis

摘要:目的 探讨乳腺癌绝经前后 c-erbB-2、ER、PR 受体的表达差异及其与预后的相关性。**方法** 回顾性分析 432 例乳腺癌的病理学资料,其中 195 例患者随访 5 年,c-erbB-2、ER、PR 的表达采用免疫组化法检测。**结果** (1)绝经前组,c-erbB-2 阳性患者的 ER 阳性率显著低于 c-erbB-2 阴性患者($P=0.003$);绝经后组,c-erbB-2 阳性患者的 ER、PR 阳性率均显著低于 c-erbB-2 阴性患者($P<0.001, P=0.005$)。(2)多因素分析显示,绝经前组的独立预后因素为淋巴结转移、c-erbB-2,绝经后组的独立预后因素为淋巴结转移、c-erbB-2 和 ER。**结论** 绝经前与绝经后乳腺癌 c-erbB-2、ER、PR 受体表达的临床意义有所不同。

关键词: 乳腺癌; c-erbB-2; 雌激素受体; 孕激素受体; 预后

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2009)08-0666-03

0 引言

绝经前和绝经后乳腺癌在生物学行为方面有着诸多不同,本文通过对绝经前后乳腺癌组织中 c-

erbB-2、雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)表达水平的检测分析,结合患者的病理资料和 5 年生存率,探讨这三者在绝经前和绝经后的表达差异及预后判断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择我院 1999~2005 年收治的女性乳腺癌手术病例共 432 例,按发病时是否已绝经分为两组,其中 240 例为绝经前组(中位年龄 42.7 岁),192 例为

收稿日期:2008-04-30;修回日期:2008-06-11

基金项目:苏州市科研基金资助项目(ZS0404)

作者单位:1. 215006 江苏苏州大学附属第一医院;2. 苏州市疾病预防控制中心(*现工作单位:312000 浙江省绍兴市第二医院第二十病区肿瘤内科)

通信作者:陶敏, E-mail: mtao@medmail.com.cn

作者简介:肖建军(1977-),男,硕士,主要从事肿瘤的基因诊断与治疗

绝经后组(中位年龄60.4岁)。生存期随访选择2002年6月前发病的195例患者,以抗癌治疗开始日(手术日期)为起始点,观察截止到2007年6月,死亡43例(死亡病例均作死因调查,其中38例死于乳腺癌,5例因其他原因死亡)。病例入选标准:病理及随访资料完整,乳腺肿瘤完整切除,术前行抗肿瘤治疗。

1.2 测定方法

c-erbB-2及激素受体测定采用免疫组织化学法,所有病理标本均为常规石蜡切片病理确诊后行免疫组织化学SP法检测,DAB显色,以已知阳性标本做阳性对照,以PBS取代一抗做阴性对照。使用试剂盒购自福州迈新公司,操作步骤按试剂盒说明进行。

1.3 结果判定

所有切片采用双盲观察。c-erbB-2在细胞膜或胞质内出现棕黄色颗粒,ER、PR在细胞核内出现棕黄色颗粒。c-erbB-2阳性强度评分按照美国食品与药品检验局(FDA)推荐的Hercept Test标准,由阳性细胞的比例和显色强度两方面决定,分为-、+、++、+++四级,++~+++判定为阳性,-~+为阴性。ER、PR以细胞核内阳性肿瘤细胞数占同类细胞>10%为阳性。

1.4 统计学方法

运用统计学软件SAS 6.12处理数据,各参数的阳性率比较和相关性检验采用 χ^2 检验,使用拟合多因素Cox比例风险回归模型(逐步回归法)进行多因素分析,以确定与预后有关的独立危险因素及估计相对危险度(OR)。

2 结果

2.1 绝经前组和绝经后组之间 c-erbB-2、ER、PR 的阳性率比较

c-erbB-2的阳性率在绝经前组中较高,ER、PR的阳性率在绝经后组中较高,但两组之间三者的阳性率差异均无统计学意义(P 均>0.05),见表1。

表1 绝经前组和绝经后组 c-erbB-2、ER、PR 的阳性率比较
Table 1 Positive rate of c-erbB-2, ER, PR in premenopausal and postmenopausal groups

Groups	n	c-erbB-2		ER		PR	
		+	%	+	%	+	%
Premenopausal	240	94	39.17	110	45.83	104	43.33
Postmenopausal	192	63	32.81	102	53.13	92	47.95

此外,两组之间的淋巴结阳性率也无显著差异(绝经前组为57.5%,绝经后组为51.56%)。

2.2 绝经前组和绝经后组中, c-erbB-2 与 ER、PR 之间的关系

绝经前组,ER的阳性率在c-erbB-2阳性组中要显著低于c-erbB-2阴性组,而c-erbB-2阳性和阴性两组中的PR阳性率差异无统计学意义($P=0.072$);绝经后组,c-erbB-2阳性组中ER、PR两者的阳性率均显著低于c-erbB-2阴性组,见表2。

表2 c-erbB-2与ER、PR的关系
Table 2 Correlation between ER, PR and c-erbB-2

Groups	c-erbB-2	ER			PR		
		+	%	P	+	%	P
Premenopausal				0.003			0.072
	+	32	34.04		34	36.17	
	-	78	53.42		70	47.95	
Postmenopausal				<0.001			0.005
	+	22	34.92		21	33.33	
	-	80	62.02		71	55.04	

2.3 绝经前和绝经后乳腺癌预后多因素分析

研究对象为2002年6月前发病的195例患者,其中绝经前组102例(死亡26例,其中23例死于乳腺癌),绝经后组93例(死亡17例,其中15例死于乳腺癌),两组的5年生存率差异无统计学意义。

将绝经前组和绝经后组分别进行Cox模型预后多因素分析。以总生存率(OS)为应变量,结合现有文献及专业知识,选取与乳腺癌预后可能有关的8项因素作为自变量进入Cox模型分析,各自变量进入模型和从模型中剔除的水准为0.05(各因素及量化值见表3,因样本量原因,所有因素只分成两类)。结果见表4、5。从中可见,绝经前组中,被最终选入回归模型的为淋巴结转移、c-erbB-2两项因素;在绝经后组中,被最终选入回归模型的有3项因素:淋巴结转移、c-erbB-2和ER。

表3 各预后影响因素及量化值*
Table 3 Various prognostic factors and its quantification

Factor	Quantification
X1 Tumor size	≤2 cm = 1, >2 cm = 2
X2 Tumor position	Upper-outer quadrant = 1, others = 2
X3 Lymph node metastasis	Negative = 1, positive = 2
X4 Pathological type	Invasive ductal carcinoma = 1, others = 2
X5 Pathological grade	Moderately and high differentiated = 1, poorly differentiated = 2
X6 c-erbB-2	Negative = 1, positive = 2
X7 ER	Negative = 1, positive = 2
X8 PR	Negative = 1, positive = 2

* :TNM concerned with tumor size and lymph node metastasis was not in clude prognostic factors to avoid collineation

表 4 绝经前组多因素分析结果

Table 4 The cox multivariate analysis of premenopausal groups

Factor	β	Wald	P	OR	95%CI	
					upper limit	lower limit
Lymph node metastasis (-)				1.000		
Lymph node metastasis (+)	1.391	11.865	<0.01	4.019	1.745	17.594
c-erbB-2 (-)				1.000		
c-erbB-2 (+)	0.833	8.261	<0.05	2.30	1.307	14.563

表 5 绝经后组多因素分析结果

Table 5 The cox multivariate analysis of postmenopausal groups

Factor	β	Wald	P	OR	95%CI	
					upper limit	lower limit
Lymph node metastasis (-)				1.000		
Lymph node metastasis (+)	1.075	20.552	<0.01	2.930	1.374	18.022
c-erbB-2 (-)				1.000		
c-erbB-2 (+)	1.828	26.805	<0.01	6.221	1.997	28.393
ER(-)				1.000		
ER(+)	-0.393	7.466	<0.05	0.675	0.257	0.912

3 讨论

c-erbB-2(Her-2/neu)基因位于 17q21 染色体,编码分子量为 185kD 的跨膜蛋白,该蛋白与 EGFR 高度同源,具有细胞内酪氨酸激酶样活性,可以促进细胞分裂和蛋白水解酶的分泌,参与调控细胞生长、增殖及分化。由于组织处理、抗体选择和阳性判定标准等因素的差异,使乳腺癌组织中 c-erbB-2 扩增和过表达的阳性率不一,我们得到的阳性率在绝经前组为 39.17%,绝经后组为 32.81%,与国外报道的水平 20%~40%相符^[1]。ER、PR 受体正常分布于雌激素、孕激素的靶细胞,当细胞癌变时 ER、PR 可保留或消失。乳腺癌组织如阳性表达 ER、PR 则被称为激素依赖性乳腺癌,癌组织的生长增殖受内分泌激素的影响,对内分泌治疗敏感。当 c-erbB-2 高表达时,细胞的酪氨酸蛋白激酶系统具有持续活性,从而不再需要内分泌调节,关闭了激素调控,导致细胞 ER、PR 表达阴性,不对内分泌治疗产生反应^[2]。因此在乳腺癌病理检查中同时对 c-erbB-2、ER、PR 进行测定,有利于临床制定合理的治疗方案。

c-erbB-2 与 ER、PR 之间的关系,多数报道显示呈负相关性^[3-4],但也有认为是正相关^[5],这可能与实验条件及研究对象(如未考虑绝经因素)的选择有关。本研究结果显示,在绝经患者中,c-erbB-2 与 ER、PR 均呈负相关性,即 c-erbB-2 阳性者中 ER、PR 阳性率更低;而在绝经前患者中,虽然 c-erbB-2

的表达与 ER 也呈负相关性,但却与 PR 无显著相关性。PR 在绝经前和绝经后乳腺癌的发生、发展过程中是否存在某些机制上的差异,尚有待进一步的研究。

现已发现 c-erbB-2 在多种肿瘤中均有异常表达。已有研究显示,c-erbB-2 的检测可作为乳腺癌治疗选择和预后评估的指标^[6-7]。本研究表明,无论是绝经,c-erbB-2 对预后判断都具有独立的价值,尤其是在绝经后组中,其阳性的相对危险度(OR = 3.416)要高于淋巴结转移(OR = 2.929),这提示其价值不低於淋巴结转移这一经典的预后判断因素。

我们注意到,尽管 ER 作为单一的生物学因子,在预后判断的价值上不能与得到普遍认可的预后指标(如淋巴结转移)相比,但在绝经后乳腺癌中,ER 成为了具有独立预后意义的保护性因素(OR = 0.675),即 ER 阳性对于绝经后患者而言,是一个预后良好的指标。有报道认为 ER 阴性的乳腺癌患者存在更大的几率出现病理分化差、腋窝淋巴结转移等预后危险因素^[4,8]。然而,在绝经前患者的预后分析中,ER 却并未成为有独立预后意义的影响因素,表明乳腺癌的发展演化过程是复杂的,这一过程在绝经前后不尽相同,绝经前后的激素受体表达的意义很可能有所不同,值得进一步深入研究。

参考文献:

- Hayes DF, Yamanehi H, Broadwater G, et al. Circulating c-erbB-2 (Her-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer; cancer and leukemia group B study 8662 [J]. Clin Cancer Research, 2001, 7(9): 2703-2711.
- 王进, 马斌林. 乳腺癌 Her-2 基因的表达及其临床意义 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2006, 13(1): 14.
- 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.
- Lee A, Park WC, Yim HW, et al. Expression of c-erbB2, cyclin D1 and estrogen receptor and their clinical implications in the invasive ductal carcinoma of the breast [J]. Clin Oncol, 2007, 37(9): 708-714.
- 曹亚丽, 吴晓波, 王亿丽, 等. 乳腺癌组织中 c-erbB-2、P53、PCNA、NM23 蛋白的表达及其临床意义 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(3): 208-211.
- Cooke T, Reves J, Lanigan A, et al. Her-2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer [J]. Clin Cancer Research, 2002, 8(12): 23-28.
- Hayes DF, Thor AD. c-erbB-2 in breast cancer; development of a clinically useful marker [J]. Semin Oncol, 2002, 29(3): 231-245.
- Lerstsangsuansinchai P, Chottetanaprasith T, Chatamra K, et al. Estrogen and Progesterone receptors status in Thai female breast cancer patients; an analysis of 399 cases at King Chulalongkorn Memorial Hospital [J]. J-Med-Assoc-Thai, 2002, 85 (suppl 1): s193-s202.