

# 乳腺癌组织中雌激素受体亚型 ER 的表达及其与临床病理指标的关系

李云涛<sup>1</sup>, 李海平<sup>1</sup>, 范忠林<sup>1</sup>, 刘俊峰<sup>2</sup>

Expression of ER in Breast Cancer and Relationship with Clinicopathological Factors

LI Yun-tao<sup>1</sup>, LI Hai-ping<sup>1</sup>, FAN Zhong-lin<sup>1</sup>, LIU Jun-feng<sup>2</sup>

1. First Department of Surgery Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China, 2. Department of Thoracic Surgery

Corresponding Author: LIU Jun-feng, E-mail: liujf@heinfo.net

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of ER in breast cancer and the relationship with clinicopathological factors. **Methods** The expressions of ER, ER, VEGF and c-erbB2 were studied on 327 samples by immunohistochemistry. The relationships between them and the clinicopathological parameters such as menopause station, tumor size, TNM stage, grading and lymph node metastasis were analyzed. **Results** The positive rates of ER in breast cancer (20.49%, 67/327) were related to the expressions of VEGF and c-erbB2 ( $r = 0.564, P = 0.000; r = 0.288, P = 0.000$ ), but were irrelevant with the expressions of ER ( $r = -0.051, P = 0.137$ ). The expressions of ER in those with more than 3 metastatic axillary lymph nodes (31.8%) were higher than those with 3 or less than 3 metastatic axillary lymph nodes ( $\chi^2 = 6.369, P = 0.012$ ) and those without metastatic nodes ( $\chi^2 = 4.436, P = 0.035$ ). No significance was found between the last two groups ( $\chi^2 = 0.744, P = 0.388$ ). **Conclusion** The expression of ER was related to the development of breast cancer to some extent and it can be an important marker to evaluate the histological behavior of breast cancer.

**Key words:** Breast cancer; ER; ER; VEGF; c-erbB2

**摘要:**目的 研究乳腺癌组织中雌激素受体亚型 ER 的免疫组织化学表达情况及其与临床病理指标的关系。方法 应用免疫组织化学方法检测 327 例乳腺癌组织中 ER 和 ER 及 VEGF 与 c-erbB2 的表达水平, 对其进行比较研究, 并结合月经状况、肿瘤大小、TNM 分期、组织学类型、淋巴结转移等进行分析。结果 ER 在原发性乳腺癌组织中的阳性表达率为 20.49% (67/327), 其表达与 ER 的表达无相关性 ( $r = -0.051, P = 0.137$ ), 但与 VEGF 和 c-erbB2 的表达呈正相关 ( $r = 0.564, P = 0.000; r = 0.288, P = 0.000$ )。腋窝淋巴结转移数大于 3 个者其原发肿瘤的 ER 阳性率为 31.8%, 明显大于无转移者 ( $\chi^2 = 4.436, P = 0.035$ ) 和转移数小于等于 3 个者 ( $\chi^2 = 6.369, P = 0.012$ ), 后两组比较无统计学差异 ( $\chi^2 = 0.744, P = 0.388$ )。结论 ER 与乳腺癌的发展有一定关联, 可作为判断乳腺癌生物学行为的重要指标。

**关键词:** 乳腺癌; ER; ER; VEGF; c-erbB2

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2007)10-0767-03

## 0 引言

内源性雌激素对乳腺癌的发生发展起着重要作用, 经典的雌激素受体 (ER) 对指导乳腺癌内分泌治疗的选择及预后判定有重要作用。1996 年 Kuiper 等<sup>[1]</sup> 在大鼠前列腺和卵巢 cDNA 文库中克隆出一种新的雌激素受体, 命名为雌激素受体亚型

ER。本研究探讨了 327 例乳腺癌患者的 ER 的表达情况, 并通过与 ER、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和 c-erbB2 表达情况的比较, 并结合月经状况、肿瘤大小、TNM 分期、组织学类型、淋巴结转移等情况, 分析其在乳腺癌发生发展中的作用。

收稿日期: 2006-10-06; 修回日期: 2007-02-14  
基金项目: 本课题为强势特色学科资助项目  
作者单位: 1. 050011 石家庄, 河北医科大学第四医院外一科, 2. 胸外科  
通讯作者: 刘俊峰, E-mail: liujf@heinfo.net  
作者简介: 李云涛 (1971-), 男, 硕士, 副教授, 主要从事乳腺肿瘤的研究

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择河北医科大学第四医院外一科 2004 年 1 月~2005 年 1 月手术治疗的乳腺癌标本 327 例, 所有患者均为女性, 年龄 23~78 岁, 中位年龄 51 岁,

手术前均未进行任何治疗。标本均经病理证实(浸润性导管癌 175 例,浸润性小叶癌 122 例,增生癌变 11 例,其他 19 例)。

1.2 方法

免疫组织化学染色采用标准 SP 法,试剂盒购自北京中杉生物技术公司。

所有组织均用 10% 甲醛固定,石蜡包埋,连续切片厚 4 μm,依次脱蜡,水化,抗原热修复。3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温孵育 10 min, PBS 冲洗,再以 10% 山羊血清封闭 10 min,然后分别滴加一抗、二抗等,最后用 DAB 溶液显色,显色结束后以自来水充分冲洗,苏木素复染,中性树胶封片;VEGF 以结肠癌组织作为阳性对照,ER、ER 及 c-erbB2 以乳腺癌作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判定

ER 阳性表达于细胞核,ER、VEGF 及 c-erbB2 均阳性表达于细胞浆,呈黄色颗粒状。免疫组织化学切片观察整张切片阳性细胞数的比例及着色强弱进行判定阴性(-),无阳性着色或着色颗粒细微浅黄,阳性细胞数 < 10%;弱阳性(+),浅黄色细颗粒,阳性细胞数 10% ~ 25%;中度阳性(++),黄色颗粒较粗,阳性细胞数 25% ~ 50%;强阳性(+++),棕黄色粗大颗粒,阳性细胞数 > 50%。

1.4 统计学分析

采用 SPSS12.0 统计软件包进行统计学分析,采用 <sup>2</sup> 检验进行率和构成比差别显著性的检验,相关性用 Spearman 检验。

2 结果

2.1 ER 在原发性乳腺癌组织中的表达

ER 为核受体,主要表达于乳腺癌细胞的细胞核,327 例乳腺癌中 67 例(20.49%) ER 蛋白表达阳性。

2.2 ER 表达与临床病理指标之间的关系

ER 蛋白的表达与月经状况,肿瘤大小,TNM 分期,组织学类型无关( $P > 0.05$ ),在腋淋巴结转移状况不同各组中,ER 表达阳性率不同,其差异有统计学意义( $P = 0.028$ )。其中转移大于 3 个组的阳性率,明显高于无转移组( $\chi^2 = 4.436, P = 0.035$ )和转移小于等于 3 个组( $\chi^2 = 6.369, P = 0.012$ )。后两组比较无统计学差异( $\chi^2 = 0.744, P = 0.388$ ),见表 1。

2.3 ER 表达与 ER、VEGF 及 c-erbB2 表达的关系

327 例乳腺癌中 246 例(75.24%) ER 蛋白表达阳性,ER 与 ER 的表达无相关性,141 例

(41.9%) VEGF 蛋白表达阳性和 175 例(53.52%) c-erbB2 蛋白表达阳性,ER 与 VEGF 和 c-erbB2 的表达均呈正相关,见表 2。

表 1 ER 与临床病理指标之间的关系

临床病理指标	例数	ER		阳性率 (%)	$\chi^2$	P
		-	+			
月经状况						
有	168	138	30	17.9		
无	159	122	37	23.3	4.361	0.225
肿瘤大小(cm)						
2	38	28	10	26.3		
>2 且 5	256	208	48	18.8	2.199	0.333
>5	33	24	9	27.3		
分期						
I	28	24	4	14.3		
II	248	200	48	19.4	3.350	0.187
III	51	36	15	29.4		
腋淋巴结阳性数						
0	173	140	33	19.1		
1 且 3	88	75	13	14.8	7.177	0.028
>3	66	45	21	31.8		
病理分型						
导管	175	99	23	18.9		
小叶	122	136	39	22.3	0.816	0.665
其他	30	25	5	16.7		

表 2 ER 与 ER、VEGF 及 c-erbB2 表达的关系

临床病理指标	例数	ER		阳性率 (%)	r	P
		-	+			
ER						
阴性	81	72	9	11.1		
阳性	246	188	58	23.6	-0.051	0.137
VEGF						
阴性	186	182	4	2.2		
阳性	141	78	63	44.7	0.564	0.000
c-erbB2						
阴性	152	141	11	7.2		
阳性	175	119	56	32.0	0.288	0.000

3 讨论

研究发现 ER 和 ER 在结构和功能上均存在一定差异,对 ER 所起的作用有着不一致的研究结果,如 Speirs 等<sup>[2]</sup>报道乳腺癌中 ER 高表达提示预后差和内分泌治疗耐药,而 Nakopoulou 等<sup>[3]</sup>经 Kaplan-Meier 生存分析及 COX 比例风险模型分析显示 ER 是提示乳腺癌患者预后较好的重要因素之一。我们此次将 ER 与 ER、VEGF、c-erbB2 等进行比较研究,进一步分析 ER 的临床意义。

3.1 ER 与 ER 的关系

ER 与 ER 在结构上存在一定差异,功能上不

尽相同。试验发现雌激素拮抗剂经由 ER 抑制基因转录,从而起到内分泌治疗作用,故一般认为 ER 阳性者适宜内分泌治疗,但并非所有 ER 阳性患者都能从内分泌治疗中获益。而 ER 在通过非雌激素反应原件参与雌激素拮抗剂抑制基因转录的过程中,在 AP1 位点起激活基因转录的作用<sup>[4]</sup>,有可能是 ER 的此项激活效应降低了内分泌治疗的效果。研究还认为 ER 在乳腺正常组织中高表达而在乳腺癌中低表达,并且 ER 在乳腺癌组织中的表达低于 ER 水平的表达。本组资料中 ER 的阳性表达率为 75.24%,ER 的阳性表达率仅为 20.49%。ER 阳性者中 ER 的阳性表达率为 23.6%,两者在乳腺癌组织中的表达无相关性( $r = -0.051, P = 0.137$ )。

### 3.2 ER 与 c-erbB2 的关系及意义

c-erbB2 是表皮生长因子家族成员,在乳腺癌中的扩增或过表达率为 20%~40%,本组资料其阳性率为 53.5%。研究认为乳腺癌的逐步发展过程中对激素的依赖性降低,对生长因子的依赖性增加。生长因子激活的受体酪氨酸激酶 RTK—Ras—Raf—Mek—MAPK 传导通路与细胞的增殖关系密切,而且可以配体非依赖方式直接激活雌激素受体<sup>[5,6]</sup>。本研究结果显示 ER 与 c-erbB2 的表达呈正相关( $r = 0.288, P = 0.001$ ),与国外研究结果一致<sup>[7]</sup>。c-erbB2 的过表达一般预示着肿瘤侵袭性较强,内分泌治疗的效果不佳且预后较差,而雌激素拮抗剂如三苯氧胺与 ER 结合后可能对乳腺癌起激活效应,从而影响内分泌治疗效果,故而两者的表达可能存在一定关联。

### 3.3 ER 与 VEGF 的关系及意义

血管生成对原发肿瘤的生长、浸润乃至转移都是必需的,血管内皮生长因子是作用最强、最具特异性的血管内皮细胞有丝分裂原。雌激素可以诱导 VEGF mRNA 的表达而促进肿瘤血管生成,且这种促进作用依赖于雌激素受体的存在<sup>[8,9]</sup>。我们的研究发现乳腺癌组织中 ER 与 VEGF 的表达呈明显正相关( $r = 0.564, P = 0.000$ ),而 ER 与 VEGF 的表达无相关性( $r = 0.017, P = 0.626$ ),与温险峰<sup>[10]</sup>的研究相似。我们进一步的分析显示不管 ER 是阳性还是阴性,ER 与 VEGF 均呈正相关( $r = 0.561, P = 0.0000; r = 0.593, P = 0.000$ ),且在 ER 阴性,同时 ER 又阳性的 9 例患者中 VEGF 全部呈阳性表达,表明 ER 与 VEGF 的关系更加密切,结合其与 c-erbB2 的正相关情况,表明 ER 表达增高可能是提示预后差的一个指标。

### 3.4 ER 与临床病例指标的关系及意义

ER 蛋白的表达与临床病理指标的关系国内外报道尚不一致,我们研究的结果显示 ER 蛋白的表达与月经状况、肿瘤大小、TNM 分期、病理类型均无关联,但与腋窝淋巴结转移阳性数比较则有关联,其中转移大于 3 个组其 ER 阳性率(31.8%)明显高于无转移组(19.1%, $\chi^2 = 4.436, P = 0.035$ )和转移小于等于 3 个组(14.8%, $\chi^2 = 6.369, P = 0.012$ ),而后两组比较无统计学差异( $\chi^2 = 0.744, P = 0.388$ ),这也说明 ER 表达增高提示乳腺癌预后较差。

本研究提示 ER 在乳腺癌组织中有一定程度的表达,其与 VEGF、c-erbB2 的表达成正相关,与腋窝淋巴结转移的阳性数也有关联,表明其对乳腺癌的进展有一定作用,有可能促进乳腺癌的发展与转移,但其对预后的影响还需进一步随访研究。

### 参考文献:

- [1] Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikkonen, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(6):5925-5930.
- [2] Speirs V, Kerin MJ. Prognostic significance of estrogen receptor beta in breast cancer[J]. Br J Surg, 2000, 87(4):405-409.
- [3] Nakopoulou L, Lazaris AC, Panayotopoulou EG, et al. The favourable prognostic value of oestrogen receptor beta immunohistochemical expression in breast cancer[J]. J Clin Pathol, 2004, 57(5):523-528.
- [4] Stolpe A, Slycke AJ, Reinders MO, et al. Estrogen receptor (ER)-mediated transcriptional regulation of the human corticotrophin-releasing hormone-binding protein promoter: differential effects of ER and ER [J]. Mol Endocrinol, 2004, 18(12):2908-2923.
- [5] Martin LA, Farmer I, Johnston SRD, et al. Enhanced estrogen receptor (ER), ERBB2, and MAPK signal transduction pathways operate during the adaptation of MCF7 cells to long term estrogen deprivation[J]. J Biol Chem, 2003, 278(33):30458-30468.
- [6] Tremblay A, Tremblay GB, Labrie F, et al. Ligand-independent recruitment of SRC-1 to estrogen receptor beta through phosphorylation of activation function AF-1[J]. Mol Cell, 1999, 3(4):513-519.
- [7] Litwinink M, Filas V, Moczko R, et al. Expression of hormone receptors ER, ER and PgR in HER2-positive breast cancers [C]. ASCO Meeting Abstracts, 2006, 24(18):10525.
- [8] Ruohola JK, Valve EM, Karkkainen MJ, et al. Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 1999, 149(1-2):29-40.
- [9] Zaitseva M, Yue DS, Katzenellenbogen JA, et al. Estrogen receptor-alpha agonists promote angiogenesis in human myometrial microvascular endothelial cells[J]. J Soc Gynecol Investig, 2004, 11(8):529-535.
- [10] 温险峰,沈赞,邵志敏,等.乳腺癌中雌激素受体亚型对血管内皮细胞生长因子表达的影响[J].中华外科杂志,2002,40(3):175-176.

[编辑:安凤;校对:刘红武]