

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.03.014

乳腺癌局部复发肿瘤组织受体表达变化对患者临床结局的影响

梁倩影, 彭大为(海口市人民医院 肿瘤化疗科, 海南 海口 570208)

[摘要] **目的:**探讨乳腺癌局部复发肿瘤组织受体表达变化对乳腺癌患者预后的影响。**方法:**收集2005年1月至2008年12月本院肿瘤科收治的乳腺原发癌经治疗后再次复发的患者56例,采用免疫组化SP法检测患者原发肿瘤组织和复发组织中的雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(Her-2)中的表达变化,并分析受体表达变化对患者总生存期(OS)的影响。**结果:**(1)原发灶和复发肿瘤灶中ER阳性率分别为60.71%(34/56)和55.36%(31/56),PR阳性率分别为57.14%(32/56)和51.79%(29/56),Her-2阳性率分别为44.64%(25/56)和42.86%(24/56);(2)ER在原发灶与复发灶的变化率为33.93%(19/56),PR变化率为37.50%(21/56),Her-2变化率为8.93%(5/56);(3)56例乳腺癌患者死亡22例(39.29%),中位生存时间为21.5个月,1~5年的生存率分别为87.23%、75.65%、70.11%、60.22%、42.86%;Kaplan-Meier分析显示,原发灶和复发灶中ER及PR表达的变化均对患者OS有明显影响,ER由(-→+)较(+→-)预后为好($P=0.0478$),PR由(-→+)较(+→-)预后为好($P=0.0182$),而Her-2的表达变化由于样本量太小无法评估其影响;(4)多因素分析表明,患者年龄、病理分型、肿瘤分期、是否转移及ER、PR均是影响乳腺癌患者OS的独立预测性因子。**结论:**乳腺癌患者原发灶与复发灶中ER、PR的表达变化对患者生存存在影响,检测患者肿瘤复发灶中这些受体表达情况,对患者的治疗及预后评估具有一定意义。

[关键词] 乳腺癌;受体;雌激素;孕激素;人表皮生长因子受体2;预后

[中图分类号] R737.9; R730.2; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)03-0358-05

The influence of the receptor expression alteration in locally recurred tumor on the prognosis of breast cancer patients

Liang Qianying, Peng Dawei(Department of Cancer Chemotherapy, Haikou City People's Hospital, Haikou 570208, Hainan, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the influence of the receptor expression changes in locally recurred tumors on the prognosis of breast cancer patients. **Methods:** The primary and recurrent tumor sections from 56 patients admitted to our department from January 2008 to December 2013 for both primary and recurrent breast cancers were investigated. The expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2) was examined by immunohistochemistry. The association between changes of the receptors expression and overall survival (OS) of patients was then analyzed. **Results:** (1) The positive rates of the ER, PR, and Her-2 in the primary tumor and recurrent tumor sections were 64.29% and 55.36%, 53.57% and 39.29%, and 37.50% and 35.71% respectively. (2) The rates of altered expression between the primary and recurrent tumors for ER, PR, and Her-2 are 33.93% (16/56), 37.50% (21/56), and 8.93% (5/56). (3) Among 56 breast cancer patients, there were 22 death (39.29%) during the investigation period, the median survival time was 21.5 months, and the survival rates for 1-5 years were 87.23%, 75.65%, 70.11%, 60.22%, 42.86%. Kaplan-Meier analysis revealed that alterations of ER and PR expression in primary and recurrent tumors affect OS of the patients. Patients whose ER and PR expression in primary and recurrent tumors changed from negative to positive have better prognosis than those who had ER and PR expression changed from positive to negative ($P < 0.05$). There were not enough positive sections in this cohort to evaluate the effects Her-2 alterations. (4) Multivariable analysis indicated that age, tumor pathological type, stage, and metastasis, ER and PR expression are all independent prognostic factors for the OS of breast cancer patients. **Conclusion:** The alteration of ER and PR expression

[作者简介] 梁倩影(1981-),女,海南省海口市人,硕士,主治医师,主要从事乳腺癌防治基础与临床研究,E-mail:liangqianying99@163.com

[通信作者] 彭大为(Peng Dawei, corresponding author),E-mail: Pengdawei223@163.com

in primary and recurrent tumors of breast cancer patients affects their OS. Assessing these changes will benefit the treatment and prognosis evaluation.

[**Keywords**] breast cancer;receptor; estrogen;progesterone;human epidermal growth factor receptor-2; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(3): 358-362]

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率逐渐上升。我国的乳腺癌年龄标化发病率为21.6/10万,为女性癌症发病的第1位;病死率在我国为57%,居女性癌症死亡的第6位^[1]。有研究^[2]表明,大部分乳腺癌是激素依赖性疾病,激素受体阳性则可以接受内分泌的治疗,而阴性则不能。乳腺癌的发生、发展具有一定的激素依赖性,乳腺癌的复发、转移是乳腺癌患者治疗失败的最主要原因。临床上,判断乳腺癌复发或转移的指标为雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor,PR)和人表皮生长因子受体2(epidemal growth factor receptor-2, HER2)的表达,主要是根据它们在原发灶中的表达情况,却忽略了这三项指标在原发灶与复发转移灶之间差异表达的意义。本课题通过对比乳腺癌患者原发灶和复发灶中该三个受体的表达变化,为患者治疗和预后评估提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 标本及主要试剂

入选标准:(1)入院前均未行包块切除活检术;(2)所有患者均经病理确诊为乳腺癌,并病理学确认为乳腺癌复发或转移灶;(3)所有患者初诊时均已实行手术治疗。排除标准:(1)第二原发癌;(2)未完成治疗者;(3)临床资料不完善者。

56例组织标本取自2005年1月至2008年12月本院肿瘤科收治的乳腺癌经治疗后再次复发的女性患者,按照国际抗癌联盟(IUCC)和美国癌症联合会(AJCC)乳腺癌TNM分期标准进行分期:I期患者19例,II期有24例,III期10例,IV期3例;病理学分型采用2003年版WHO乳腺癌的病理分型^[4]:①浸润性非特殊型癌中浸润性导管癌19例,浸润性小叶癌6例;②浸润性特殊型癌中黏液癌12例,髓样癌6例;③非浸润性癌中导管内癌6例,原位癌7例。患者初诊时无淋巴结转移15例,淋巴结转移1~3枚29例、4~9枚10例、≥10枚2例;绝经前31例,绝经后25例。年龄区间为28~80岁,中位年龄为43.5岁,平均(47.82±13.25)岁;原位肿瘤位于左侧30例,右侧26例。所有标本采集均符合医学伦理学规定,患者均签署知情同意书。ER、PR单克隆抗体、HER-2试剂、免疫组化试剂盒均购自北京

义翘神州生物技术有限公司,H-E染色剂购自于上海博谷生物科技有限公司。

1.2 免疫组化法检测乳腺癌原发和复发组织中ER、PR和Her-2的表达

采用免疫组化SP法,切片经10%的中性二甲苯脱蜡固定后进行常规脱水处理,浸蜡、铺片、脱蜡后采用H-E染色,加入ER、PR、HER-2单克隆抗体。采用DAB显色,以PBS代替一抗为阳性对照,以已知ER、PR、HER-2阳性的乳腺癌组织切片为阳性对照。

1.3 免疫组化结果判定

由2名我院病理科医生采用双盲法独立评估结果,随机选取5个视野,每个视野计数100个细胞,以阳性细胞数占癌细胞数的百分比来进行半定量标准判定。ER、PR结果根据ASCO/CAP免疫组化检测指南2010版进行判读^[5]:以细胞核内有棕褐色或棕黄色颗粒为阳性染色,≥1%为阳性,<1%为阴性;Her-2结果判定按乳腺癌Her-2检测指南2009版:以细胞膜呈清晰棕褐色或棕黄色为阳性染色,>30%的细胞呈强且完整的细胞着色为+++;≤30%的癌细胞呈强且完整的细胞膜着色或≥10%的细胞呈弱或不一致的完整的细胞膜着色为++,<10%的细胞呈弱且完整的细胞膜着色或任何比例的细胞呈弱且不完整的细胞膜着色为+,细胞膜无着色为0。其中,ER、PR为“+”以上均为阳性,Her-2为“0”或“+”判定为阴性,“+++”判定为阳性(如出现“++”则需要进行荧光原位杂交(FISH)验证,以“+”定义为阳性)。

1.4 治疗及随访

全部患者均接受原发肿瘤手术治疗。随访采用电话或门诊随访方式,从原发肿瘤手术时间开始计算生存时间,随访的终点时间为乳腺癌患者死亡或随访至2013年7月31日为止,此为总生存时间(OS)。随访间隔时间为1个月1次,随访内容为患者复发情况及疾病控制情况,如发现患者出现复发指征,对复发灶取样进行病理检测,并以相同的方式检测患者复发灶受体表达情况。随访失访为0例,随访成功率为100%,中位随访时间为42.5个月(7~102个月)。

1.5 统计学方法

采用SPSS17.00统计软件,计数资料以率表示,

采用 χ^2 检验;生存期比较采用Kaplan-Meier生存曲线分析,生存率比较采用Log-rank检验;Cox回归多因素分析判断影响患者死亡的因素。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 原发灶和复发灶肿瘤组织中ER、PR和Her-2

的表达无明显差异

免疫组化检测结果(表1)显示,56例乳腺癌患者原发灶和复发肿瘤灶中ER的阳性表达率分别为60.71%和55.36%;PR分别为57.14%和51.79%,Her-2分别为44.64%和42.86%,三种受体表达在原发灶和复发灶间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 乳腺癌患者原发灶和复发灶肿瘤组织中受体的表达水平[$n(\%)$]

Tab.1 Receptor expression levels in the primary and recurrent tumor tissue of breast cancer patients[$n(\%)$]

Group	N	ER		PR		Her-2	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Primary tumor	56	34(60.71)	22(39.29)	32(57.14)	24(42.86)	25(44.64)	31(55.36)
Recurrent lesion	56	31(55.36)	25(44.64)	29(51.79)	27(48.21)	24(42.86)	32(57.14)
χ^2		0.330		0.324		0.036	
P		0.566		0.569		0.849	

2.2 ER、PR和Her-2在原发灶与复发灶组织中表达的变化情况

免疫组化检测结果(表2)显示,ER在原发灶与复发灶的变化中,由阳性转化为阴性为11例,由阴性转化为阳性为8例,变化率为33.93%(19/56)。PR发生改变为21例,其中12例由阳性转为阴性,9例由阴性转为阳性,变化率为37.50%(21/59)。Her-2变化发生为5例,变化率为8.93%(5/59),在原发灶与复发转移灶之间有3例由阳性转化为阴性,2例由阴性转化为阳性。分别以ER、PR和Her-2在原发灶受体表达的差异为分组因素分析判断复发灶受体变化有无差异,结果显示,ER、PR和Her-2原发灶阳性表达及阴性表达在复发灶中发生变化的患者数量均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 乳腺癌原发灶和复发灶组织中三种受体表达的变化对患者生存的影响

56例乳腺癌患者,死亡人数为22例(39.29%),中位生存时间为31个月(7~67个月),1~5年的生存率分别为87.23%、75.65%、70.11%、60.22%、42.86%。Kaplan-Meier分析结果显示:原发灶和复发灶中ER表达的不同及PR表达的不同均对患者的OS有影响。ER由(-→+)较(+→-)预后为好,差异有统计学意义($P = 0.0478$),PR由(-→+)较(+→-)预后为好,差异有统计学意义($P = 0.0182$)(图1、2)。而Her-2的表达变化由(-→+)和(+→-)对乳腺癌患者

OS的影响由于样本量太小无法进行测算。

表2 患者的原发灶和复发灶组织中三种受体表达的变化情况

Tab.2 Changes of three acceptor expressions in the primary and recurrent tumor tissues of the patients

Receptor expression	n	Varying proportion(%)
ER(Primary→Recurrent lesion)		
+→+	23	41.07
+→-	11	19.64
-→+	8	14.29
-→-	14	25.00
PR(Primary→Recurrent lesion)		
+→+	20	35.71
+→-	12	21.43
-→+	9	16.07
-→-	15	26.79
Her-2(Primary→Recurrent lesion)		
+→+	22	39.29
+→-	3	5.36
-→+	2	3.57
-→-	29	51.79

2.4 影响乳腺癌患者预后的单因素及多因素分析

将患者的基本资料纳入 Cox 模型进行多因素分析,结果(表3)显示,年龄、病理分型、肿瘤分期、转移情况及 ER、PR 是影响乳腺癌 OS 的独立预测性较强的因子。

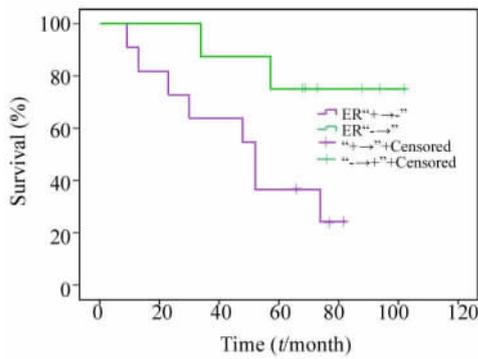


图1 乳腺癌患者原发灶和复发灶组织中 ER 表达变化对患者 OS 的影响

Fig. 1 Expression of ER expression in primary and recurrent breast tumor tissues on patients' s OS

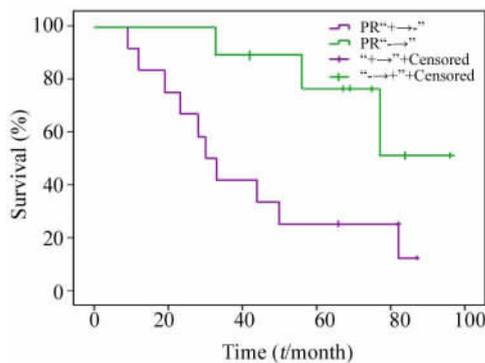


图2 乳腺癌患者原发灶和复发灶组织中 PR 表达变化对患者 OS 的影响

Fig. 2 Effects of PR expression in primary and recurrent breast tumor tissues on patients' s OS

3 讨论

乳腺癌是女性常见的激素依赖性的恶性肿瘤疾病之一,其发病率在全世界呈逐渐上升的趋势,且发病年龄也逐渐趋于年轻化^[6]。ER、PR 作为调节性器官组织的生长发育的激素,很多研究显示,乳腺癌细胞的分化程度越高、恶性程度越低,其 ER、PR 的阳性表达则越高,内分泌治疗的效果和预后则更好,复发转移则少,缓解期长,生存率越高^[7]。

表3 影响乳腺癌患者 OS 的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis on OS of breast cancer patients

Factor	B	SE	Wald	P	Exp(B)
Age	0.016	0.003	27.701	0.000	1.016
Pathology stage	-0.438	0.046	91.140	0.000	0.645
Tumor type	-0.413	0.053	59.848	0.000	0.662
Metastasis	0.474	0.061	59.660	0.000	1.607
ER	0.302	0.047	40.973	0.000	1.353
PR	0.151	0.033	20.974	0.000	1.163
Constant	0.386	0.164	5.566	0.018	1.471

ER 作为预测内分泌治疗的反应指标,临床上已经作为分析患者治疗的重要指标,而 PR 作为 ER 受体后通路发挥作用的指标,两者的状态会为患者的临床状态及治疗提供重要的信息^[8];Her-2 过表达与患者肿瘤分化程度、淋巴结的转移有明显的相关性^[9],在乳腺癌的转移及复发中发挥着重要的作用,表达的不同也是患者预后不良的重要指标。因此,定期测定患者的 ER、PR 和 Her-2 受体差异表达具有重要意义,但在很多研究中,仅以患者的原发灶中的受体表达水平来判断,而原发灶和复发灶中的表达变化却容易引起忽视。

在 2007 年的美国 ASCO 年会上,Broom 等^[10]研究结果显示,268 例乳腺癌患者有 32% ER 由阳性转为阴性,15% 的由阴性转为阳性,总的变化率为 47%;而 PR 总变化率为 40%,其中 28% 为由阳性转为阴性,12% 阴性转阳性。在本研究中,原发灶和复发肿瘤灶中的 ER 的阳性表达率分别为 60.71% 和 55.36%,PR 的阳性表达率分别为 58.93% 和 51.79%,Her-2 阳性表达率分别 44.64% 和 42.86%。ER 的变化率为 33.93%,由阳性转化为阴性为 11 例,由阴性转化为阳性为 8 例;PR 发生 12 例由阳性转为阴性,9 例由阴性转为阳性,总变化率为 37.50%;Her-2 变化发生为 5 例,总变化率为 8.93%,在原发灶与复发转移灶之间有 3 例由阳性转化为阴性,2 例由阴性转化为阳性。针对受体具有变化差异的患者进行随访时发现,原发灶和复发灶中 ER 及 PR 表达的不同对患者的 OS 均有影响,且原发灶及复发灶由阴转阳的生存率高于由阳转阴,与大部分研究^[11-12]显示的原发肿瘤阳性、复发肿瘤阴性的乳腺癌患者的生存期高于原发灶阴性、复发灶阳性的患者的结果相同。本研究中针对患者的基本资料及受体情况建立 Cox 风险模型结果显

示:年龄、病理分型、肿瘤分期、转移情况及 ER、PR 对患者的生存期有较明显的影响。研究结果提示, Her-2 与患者的生存期的关联, 猜由于研究样本量过少无法进行测算。有研究^[13-14]表明, 影响复发患者生存预后的主要因素包括复发灶淋巴结转移的大小、数目、肿瘤分期及激素受体和年龄, 而淋巴转移数是公认的重要预后指标, 与本次研究的结果大致相似。

综上所述, 乳腺癌是一种多因素参与发生的疾病, 受体的表达差异与其发生、治疗及预后都密切相关, 因此, 建议在原发性乳腺癌和复发转移癌患者的治疗前后均应测定 ER、PR 和 Her-2, 以便正确制定患者的治疗方案, 不断提高患者的生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] 黄哲宙, 陈万青, 吴春晓, 等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现状——全国 32 个肿瘤登记点 2003 - 2007 年资料分析报告 [J]. 肿瘤, 2012, 32(6): 435-439.
- [2] Deng ZP, Zhu J, Ma NJ, et al. Discordance of the expression of ER, PR and HER-2 receptor statuses between primary breast cancer and recurrent focuses [J]. Modern Oncology, 2011, 19(8): 1562-1564.
- [3] 张毅, 张颖, 修海清等. 三阴性乳腺癌 TNM 分期的临床特点及影响预后的危险因素 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2012, 06(2): 168 - 177.
- [4] 刘敏, 刘德权, 杨延林, 等. 乳腺癌腋窝淋巴结转移的多因素分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, (8): 1867-1871.
- [5] 李世超, 齐晓伟. 美国临床肿瘤学会和美国病理学家学会乳腺癌雌激素/孕激素受体免疫组化检测指南 [J]. 中华乳腺癌杂志: 电子版, 2011, 5(3): 47-51.
- [6] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [7] 吴冬梅, 刘冠军. Her-2, ER, PR, NM23, P53 和 Ki67 在乳腺癌原发灶和复发转移灶中的表达及其临床意义 [J]. 当代医学, 2013, 19(16): 20-21.
- [8] 邓智平, 朱江, 马宁强, 等. 乳腺癌 ER、PR、HER-2 在原发灶及复发转移灶中表达变化 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(8): 1562-1564.
- [9] 韩冬艳, 朱延波, 蒋虹伟. CerbB2, ER, PR, Ki67 在乳腺癌中的表达及其意义 [J]. 武警医学院学报, 2012, 21(2): 85-87.
- [10] Broom RJ, Tang PA, Simmons C, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her - 2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer [J]. Anticancer Res, 2009, 29(5): 1557-1562.
- [11] Idirisinghe PK, Tnike AA, Cheok PY, et al. Hormone receptor and c-ERBB2 status in distant metastatic and locally recurrent breast cancer: pathologic correlations and clinical significance [J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(3): 416-429.
- [12] 马祥敏, 韩芸蔚, 张娇, 等. 乳腺癌原发肿瘤与局部复发肿瘤组织中受体表达的差异及其临床意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(5): 372-376.
- [13] 陈佳艺. 局部区域复发乳腺癌的治疗进展 [J]. 中国癌症杂志, 2013, (8): 596-602.
- [14] 王纯, 卢宏达. 乳腺癌综合治疗的临床分析 [J]. 中国全科医学, 2012 (32): 3756-3757.

[收稿日期] 2015 - 01 - 23

[修回日期] 2015 - 03 - 07

[本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

化学元素和核素符号规范书写的要求

化学符号虽然是化学专业的学术交流语言, 但在生物医学领域也有很广泛的使用。化学符号的书写有其特殊的规律和要求, 生物医学论文中必须重视化学符号书写的规范化。根据 GB3102. 8 - 93《物理化学和分子物理学的量和单位》的规定, 把化学元素和核素符号书写的规范要求介绍如下:

- (1) 元素或核素的单字母符号均用正体大写, 双字母符号首字母正体大写, 第二个字母用正体小写。
- (2) 核素的核子数(质子数) 应标注在元素符号的左上角, 例如: ^{60}Co , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I 等; 过去习惯把核子数标注在元素符号右上角的写法是错误的, 例如: N^{14} , Co^{60} 等。
- (3) 离子价态的字符应标注在元素符号的右上角, 例如: H^+ , Cl^- , O^{2-} , Mg^{2+} , Al^{3+} , PO_4^{3-} 等, 不应写成 O^{-2} , O^{--} , Mg^{+2} , Mg^{++} , Al^{+++} , PO_4^{-3} 等。
- (4) 激发态的字符(电子激发态用 * ; 核子激发态用正体 m, 也可用 *) 标注在元素或核素符号的右上角, 例如: $^{110}\text{Ag}^{\text{m}}$, $^{110}\text{Ag}^*$, He^* , NO^* 等。
- (5) 分子中核素的原子数标注在核素符号右下角, 例如: H_2 , FeSO_4 等。
- (6) 质子数(原子序数) 标注在元素符号左下角, 例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 等。
- (7) 对于形状相似的元素符号、化合物的化学式符号, 书写时应注意区分, 如: Co(钴)—CO(一氧化碳), No(锗)—NO(一氧化氮), Ba(钡)—Ra(镭), Nb(铌)—Nd(钕)—Np(镎), HF(氟化氢)—Hf(铪) 等。

(本刊编辑部)