论著

文章编号:1000-5404(2007)05-0454-03

老年乳腺癌ER、PR表达及其与临床病理的关系

张 毅,姜 军,杨新华,封传悦 (第三军医大学西南医院乳腺中心,重庆 400038)

提 要:目的 探讨老年患者乳腺癌雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)表达情况,以及与临床特点和病理学特点的关系。**方法** 回顾性分析本院1995-2004年110例老年乳腺癌(年龄在60岁以上)ER、PR表达情况、病理学特点。选取同期30~59岁非老年妇女乳腺癌110例进行对照分析。**结果** 老年乳腺癌与非老年乳腺癌病理组织学类型相似,但在老年组一些低恶性程度特殊类型癌更为多见。老年乳腺癌ER、PR较非老年乳腺癌有较高的表达,但与临床病理分期无关;腋淋巴结转移在0~3个与4个以上组比较ER、PR有较高的表达。**结论** 老年乳腺癌与非老年乳腺癌病理组织学类型相似,老年乳腺癌有较高的ER、PR表达,同时ER、PR表达与腋淋巴结转移率有关。

关键词:乳腺癌;老年;雌激素受体;孕激素受体

中图法分类号:R730.2;R737.9 **文献标识码**:A

Expressions of estrogen receptor and progesterone receptor in elderly breast cancer patients and its relationship with clinical pathology

ZHANG Yi, JIANG Jun, YANG Xin-hua, FENG Chuan-yue (Breast Disease Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the expressions of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) in elderly patients with breast cancer, and the correlation between their expressions and clinicopathological characteristics. Methods The expressions of ER and PR in 110 elderly patients with breast cancer (over 60 years old) from 1995 to 2004 were detected, and their clinical and pathological features were analyzed retrospectively. Another 110 patients aging 30 to 59 years with breast cancer served as control. Results Breast cancer in aged and non-elderly group had similar pathohistological types, but the aged had more tumors with low-grade malignant types. ER and PR were found to be over-expressed in elderly patients but not in the control. No obvious correlation was seen with clinical pathological stages. The expression levels of ER and PR in 0-3 positive nodes group was higher than ≥4 positive nodes group. Conclusion Elderly patients and non-elderly patients have similar pathohistological types of breast cancer. The former have higher expressions of ER and PR, and their expressions are associated with axillary lymph node status.

Key words: breast cancer; elderly patients; estrogen receptor; progesterone receptor

乳腺癌是妇女最常见的恶性肿瘤之一,我国乳腺癌发生年龄多位于40~50岁,但随着我国向老龄化过渡,老年妇女乳腺癌发生率也在不断提高。为对老年乳腺癌的一些生物学特点作进一步研究,收集本院1995-2004年收治的110例老年乳腺癌患者的临床资料进行总结分析,并与110例非老年乳腺癌患者比较,重点分析雌激素受体(estrogen receptor,ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)的表达情况及其与病理分期和淋巴结转移的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1995-2004年3月本院共收治乳腺癌患者851例,其中手术治疗60~85岁女性乳腺癌患者110例,平均年龄68.3岁,设为老年组。取同期30~59岁女性乳腺癌患者110例进行对照分析,平均年龄44.5岁,设为非老年组。

1.2 治疗方式

根据患者临床状况行乳腺癌改良根治术、乳腺癌根治术、

作者简介:张 毅(1969-),男,河南省新乡市人,博士,主治医师,主要从事乳腺、甲状腺疾病临床及基础方面的研究,发表论文20篇。电话:(023)68765779

通讯作者:姜 军,电话:(023)68754160

收稿日期:2006-06-01;修回日期:2006-10-20

乳腺癌保留乳房手术、姑息性乳房切除加腋窝淋巴结切除术,术后辅助化疗、放疗或内分泌治疗。

1.3　免疫组织化学检测 ER 和 PR 的表达

兔抗人 ER、PR 肿瘤蛋白单克隆抗体及 S-P 试剂盒购自美国 Sigma 公司,乳腺癌组织标本经 10% 甲醛固定,石蜡包埋,切片厚度 5 μm,一抗体工作浓度约为 1∶100,PBS 阴性对照。

1.4　统计学处理

采用 SPSS 10.0 统计软件进行组间比较采用校正 χ^2 检验。

2　结果

2.1　病理类型特点

病理学类型参照国内 1983 年乳腺癌分类方法。老年组 110 例中病理类型为浸润性导管癌 66 例,髓样癌 11 例,浸润性小叶癌 10 例,黏液腺癌 7 例,单纯癌 6 例,乳头 Paget 病 5 例,腺癌 2 例,导管内癌 1 例、小管癌 1 例及大汗腺癌 1 例。非老年组 110 例中浸润性导管癌 73 例,浸润性小叶癌 11 例,髓样癌 8 例,单纯癌 7 例,腺癌 5 例,导管癌早期浸润 2 例,导管内癌 2 例,乳头 Paget 病 1 例及筛状癌 1 例。

2.2　临床病理分期及 ER、PR 表达

临床病理分期方法参照文献[1]。老年组 ER 表达阳性 67 例(图 1),PR 表达阳性 57 例(图 2),ER、PR 表达均阳性 43 例;非老年组 ER 表达阳性 44 例,PR 表达阳性 33 例,ER、PR 表达均阳性 26 例。老年组临床病理分期为Ⅱ、Ⅲ期者,ER、PR 均为阴性的例数明显少于非老年组($P<0.05$),其他状况两组例数差异无显著性($P>0.05$)。具体见表 1。

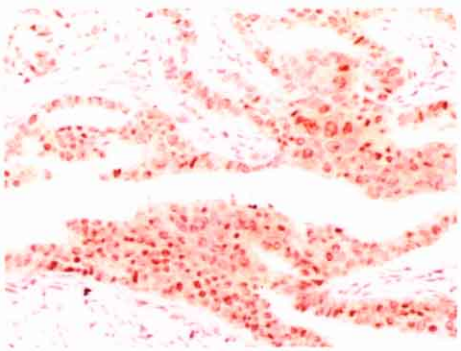


图 1　老年乳腺癌 ER 表达强阳性　(S-P×100)

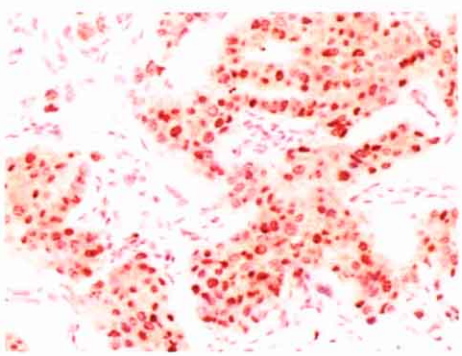


图 2　老年乳腺癌 PR 表达阳性　(S-P×200)

表 1　临床病理分期与 ER、PR 表达的关系

分期	老年乳腺癌					非老年乳腺癌				
	例数	ER(+)PR(-)	ER(-)PR(+)	ER(+)PR(+)	ER(-)PR(-)	例数	ER(+)PR(-)	ER(-)PR(+)	ER(+)PR(+)	ER(-)PR(-)
0 期	1	1	0	0	0	2	0	0	1	1
Ⅰ期	21	3	4	8	6	19	4	2	5	8
Ⅱ期	54	14	8	22	10[a]	67	11	4	17	35
Ⅲ期	28	5	2	12	9[a]	18	2	1	2	13
Ⅳ期	6	1	0	1	4	4	1	0	1	2
合计	110	24	14	43	29[a]	110	18	7	26	59

a：$P<0.05$,与非老年乳腺癌比较

2.3　老年与非老年乳腺癌腋淋巴结转移状况与 ER、PR 表达的关系

老年组中 57 例无腋淋巴结转移而 ER 和/或 PR 阳性者 46 例(80.7%),腋淋巴结转移 1～3 个的 30 例中 ER 和/或 PR 阳性者 24 例(80%),腋淋巴结转移 4 个以上 23 例中 ER、PR 情况同前者 11 例(47.8%);非老年组 49 例腋淋巴结无转移者 ER、PR 表达阳性总数为 26 例(53.1%),40 例腋淋巴结转移 1～3 个者 ER、PR 总阳性数为 19 例(47.5%),21 例腋淋巴结转移 4 个以上者 ER、PR 总阳性数为 6 例(28.6%)。两组均显示淋巴结转移个数≤3 者,ER、PR 均为阴性的例数显著多于淋巴结转移个数≥4 者($P<0.05$)(表 2)。

表 2　老年乳腺癌术后腋淋巴结转移情况与 ER、PR 表达的关系

腋淋巴结转移(个)	老年乳腺癌					非老年乳腺癌				
	例数	ER(+)PR(-)	ER(-)PR(+)	ER(+)PR(+)	ER(-)PR(-)	例数	ER(+)PR(-)	ER(-)PR(+)	ER(+)PR(+)	ER(-)PR(-)
0	57	12	10	24	11[a]	49	9	3	14	23[a]
1～3	30	7	2	15	6[a]	40	6	3	10	21[a]
≥4	23	5	2	4	12	21	3	1	2	15
合计	110	24	14	43	29	110	18	7	26	59

a：$P<0.05$,与淋巴结转移≥4 者组比较

3　讨论

随着社会经济发展,国内乳腺癌的发生呈不断增高趋势,在一些经济发达的城市,乳腺癌在女性恶性肿瘤中已居第 1 位。而且我国逐渐向老龄化过渡,老年性乳腺癌的发生率也必然进一步增高。有学者认为,老年人发生乳腺癌可能因癌基因改变较少,进展缓慢,预后也较青年乳腺癌好[2]。因此我们通过对老年患者与非老年患者乳腺癌某些指标比较研究,探讨二者的肿瘤生物学特点及临床病理学特点的异同。

本研究结果显示,老年乳腺癌病理组织学特点与非老年乳腺癌相似,均以浸润性导管癌多见,但老年乳腺癌中一些特殊类型癌较非老年性乳腺癌多见,如黏液腺癌、乳头 Paget 病,而非老年组无黏液腺癌,乳头 Paget 病仅 1 例,这些病理类型肿瘤进展缓慢,恶性程度普遍较低,但因样本量小,还不能说明发生率之间是

否有显著性差异。另外，研究显示临床病理分期上，老年乳腺癌Ⅲ期与Ⅳ期患者病例多于非老年乳腺癌，但经分析病史表明，这些患者多无主观症状，并且常有较长的病史，说明老年患者可能对自身疾病的警觉性较差，并不能表明老年乳腺癌进展较快，提示老年患者更需要定期进行乳腺专科检查，做到早期发现、早期治疗。

文献[3]报道 ER、PR 表达对乳腺癌的治疗及预后分析有重要意义，尤其绝经年龄在 5 年以上者，乳腺肿瘤 ER、PR 有较高的阳性率。ER、PR 阳性患者通过内分泌治疗，可显著改善患者预后，尤其 ER、PR 均阳性患者有更好的内分泌治疗效果[4,5]。本组资料中老年乳腺癌患者 ER、PR 较非老年组有高表达，ER、PR 均阴性者在非老年组为 59 例(53.6%)，而在老年组仅为 29 例(26.3%)，二者相比差异显著($P<0.05$)。无论老年组或非老年组中，ER、PR 表达与临床病理分期均无明显关系，提示 ER、PR 表达情况与肿瘤进展关系不大。

本组资料显示，老年组和非老年组腋淋巴结转移状况与 ER、PR 表达无显著的组间差异，腋淋巴结转移 0 及 1～3 者与腋淋巴结转移 4 个以上者比较，淋巴结转移个数少者其 ER、PR 有较高的表达($P<0.05$)，提示 ER、PR 阳性乳腺癌腋淋巴结转移率可能较低；同时也表明 ER、PR 的高表达，对老年乳腺癌患者或非老年乳腺癌患者均可作为较好的预后指标。

参考文献：

[1] Mccready D R, Yong W S, Ng A K, *et al*. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates[J]. J Natl Cancer Ins, 2004, 96(11): 873－875.

[2] 赵体平. 老年乳腺癌的诊治进展[J]. 实用老年医学, 2001, 15(3): 121－123.

[3] Bardou V J, Arpino G, Elledge R M, *et al*. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(10): 1973－1979.

[4] 杨金巧. 乳腺癌的内分泌治疗及研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2004, 11(1): 12－13.

[5] Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, *et al*. Current status of endocrine therapy for breast cancer[J]. Breast Cancer, 2003, 10(2): 105－111.

(编辑 汪勤俭)

(上接 453 页)

上，蜕膜基质细胞中亦可见 p65 阳性颗粒。研究显示分娩活动时子宫平滑肌中存在 NF-κB 的激活[2]。本实验结果显示临产组胎盘、蜕膜中 p65 表达较未临产组显著升高($P<0.01$)，推测分娩启动时胎盘、蜕膜组织中也存在 NF-κB 转录途径的激活，活化后的 NF-κB 迅速从细胞质移位于细胞核调控基因转录，但本实验临产后并没有检测到细胞核中 p65 着色，原因可能为 NF-κB 的激活不需要新合成蛋白，故而其激活过程非常短暂，在生物体内的研究很难观察到 NF-κB 的核转位[7]。

有研究表明人类分娩的生物化学机制类似于急性炎症反应。IL-8 在人类分娩中的作用是激活胶原酶和弹性酶，增加间细胞基质金属蛋白酶-8,9 的合成，从而促使宫颈成熟和胎膜早破[4]。目前 TNF-α 在分娩过程中的功能还不清楚，但离体实验已证实 TNF-α 能刺激花生四烯酸释放增加和前列腺素合成[8]。本实验结果显示足月妊娠临产组羊水中 IL-8、TNF-α 值均明显高于未临产组($P<0.01$)，而两组母血中 IL-8、TNF-α 无明显变化($P>0.05$)，提示临产后羊水中 IL-8、TNF-α 的含量增加可能是妊娠局部组织细胞旁分泌和自分泌的结果，与体循环中 IL-8、TNF-α 的含量无关。

IL-8 基因增强子区域包含转录因子 NF-κB 结合位点，TNF-α 基因启动子区域存在 4 个 κB 样序列结合，二者的蛋白表达与 NF-κB 的激活密切相关。本实验将 NF-κB 激活亚单位 p65 的胎盘阳性细胞率、蜕膜平均光密度分别与羊水、母血中 IL-8、TNF-α 进行相关分析，羊水中 IL-8、TNF-α 的含量与胎盘 p65 的阳性细胞率无相关性，但与蜕膜 p65 的平均光密度呈显著正相关($P<0.01$)，表明蜕膜 p65 的表达可能对羊水中 IL-8、TNF-α 存在正性调节作用，胎盘 p65 的表达却与羊水中 IL-8、TNF-α 无相关性。分娩动因的蜕膜激活学说认为蜕膜激活是分娩启动的前奏，即妊娠晚期蜕膜巨噬细胞浸润，细胞因子由早期的免疫抑制为主转化为免疫排斥为主，最终使宫颈成熟、宫口扩张，子宫收缩，将胎儿胎盘娩出体外。推测蜕膜 p65 的表达对局部细胞因子的分泌起到决定性作用。

关键词：蜕膜；胎盘；NF-κB；IL-8；TNF-α

中图法分类号：R392.9 文献标识码：B

参考文献：

[1] Lappas M, Permezel M, Rice G E. N-Acetyl-cysteine inhibits phospholipid metabolism, proinflammatory cytokine release, protease activity, and nuclear factor-kappa B deoxyribonucleic acid-binding activity in human fetal membranes *in vitro*[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(4): 1723－1729.

[2] Chapman N R, Europe-Finner G N, ROBSON S C. Expression and deoxyribonucleic acid-binding activity of the nuclear factor kappa B family in the human myometrium during pregnancy and labor[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(11): 5683－5693.

[3] 谢吉卓，李志敏，曹路敏，等. 核因子-κB 在小鼠妊娠着床前后子宫表达的初步研究[J]. 生殖与避孕, 2003, 23(5): 266－269.

[4] Lee Y, Allport V, Sykes A, *et al*. The effects of labour and of interleukin-1 beta upon the expression of nuclear factor kappa-B related proteins in human amnion[J]. Mol Hum Reprod, 2003, 9(4): 213－218.

[5] Roh C R, Oh W J, Yoon B K, *et al*. Up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in human myometrium during labour: a cytokine-mediated process in uterine smooth muscle cells[J]. Mol Hum Reprod, 2000, 6(11): 96－102.

(编辑 陈聪连)