临床研究 文章编号:0253-3626(2011)01-0079-04

双侧原发性乳腺癌 ER、PR、Her-2、Ki-67 的表达及意义

周 梅,赵 峰,杨丽丽,房新志
(新疆医科大学附属肿瘤医院病理科,乌鲁木齐 830000)

【摘 要】目的:本研究探讨双侧原发性乳腺癌 ER、PR、Her-2、Ki-67 的表达及意义。方法:回顾新疆医科大学附属肿瘤医院 2000 年~2008 年期间 38 例双侧原发性乳腺癌的临床病理资料,同时选取 62 例单侧乳腺癌作为对照。结果:①双侧原发性乳腺癌中第一原发癌的组织学分级及淋巴结转移率较第二原发癌高,差别具有统计学意义($P<0.05$)。②Her-2 在双侧乳腺癌中的阳性表达率较单侧乳腺癌高,差别具有统计学意义($P<0.05$);ER、PR 在双侧乳腺癌中的阳性表达率较单侧乳腺癌低,Ki-67 在双侧乳腺癌中的阳性表达率较单侧乳腺癌高,但均无统计学意义($P>0.05$)。结论:Her-2 可能与双侧原发性乳腺癌发病有关,并可能成为高危患者的预测因子。

【关键词】双侧乳腺癌;临床病理学
【中国图书分类法分类号】R737.9 【文献标志码】A 【收稿日期】2009-05-06

The expression and significance of ER, PR, Her-2, Ki-67 in bilateral primary breast cancer

ZHOU Mei, et al
(*Departerment of Pathology, the Affiliated Cancer Hospital, Xingjiang Medical University*)

【Abstact】*Objective*: To investigate the expression and significance of ER, PR, Her-2, Ki-67 in bilateral primary breast cancer (BPBC) and unilateral primary breast cancer (UPBC). *Methods*: From January 2000 to December 2008, the clinical and pathological

作者介绍:周 梅(1973-),女,主治医师,硕士,研究方向:肿瘤病理学。

重要作用[8],而胰岛素抵抗是 T2DM发病机制的要素之一,也可进一步说明 1 h 血糖对糖尿病的预测作用。既往研究证实 TNF-α 参与并影响 T2DM 及其血管并发症的形成[9],本研究多元逐步回归分析表明 SBP、TG 、TNF-α 是影响 1 h 血糖水平的相关因素,当 1 h 血糖升高时,它们也相应增高,提示 1 h 高血糖阶段可能存在慢性炎症反应, 而且 1 h 血糖可能与 IGT 或糖尿病及血管病变的发生有关。但对于是否单纯 1 h PG 升高的患者将来心血管事件的发生率高于 1 h PG 偏低者还需要以后的随访研究来进一步证实。

以上研究我们发现负荷后 1 h 血糖升高伴随着有炎症因子的升高,可能存在慢性炎症反应,可能与 IGT 或糖尿病及血管病变的发生有关。也进一步论证了 1 h 高血糖在糖尿病发生过程中的作用及其意义,为糖尿病早期的筛查和一级预防提供了更多的依据。

参 考 文 献

[1] 李 颖,刘东方,周厚地,等.糖尿病前期人群负荷后 1 h 血糖切点及其与胰岛 β 细胞功能关系的探讨[J].中国糖尿病杂志,2009,17(9):676-678.

[2] Barzilay J I, Abraham k Hechbert S R, et al.The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the cardiovascularhealth study[J].Diabetes, 2001, 50(10): 2384-2389.

[3] Tanke, Watnm, Tam S C, et al.C-reactive protein predictsthe deterioration of glycemia in chinese subjects with impaired glucose tolerance [J]. Diabetes Care, 2003, 26(8): 2323-2328.

[4] Rekeneire N, Peila R, Ding Jing zhong, et al.Inflammation, insulin, glucose in nondiabetic older persons[J].Diabetes, 2003, 52 Supplement 1: A218-A219.

[5] Freeman D J.Norrie J, Caslake M J, et al.C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study[J].Diabetes, 2002, 51(5): 1596-1600.

[6] Van-der-Meer I M, De-Maat M P, Kiliaan A J, et al.The value Of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the rotterdam study [J]. Arch Intern Med, 2003, 163(11): 1323-1328.

[7] Ridker P M, Rifai N, Clearfield M, et al.Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events[J].N Enql J Med, 2001, 344(26): 1959-1965.

[8] 王战建,周亚茹,王 隽,等.2 型糖尿病血清肿瘤坏死因子 α 水平与胰岛素抵抗的关系[J].临床内科杂志,2005,22(8):558-559.

[9] Walder K, Lakshmi K, Janine S, et al.Tains: a link betweentype 2 diabetes and inflammatio[J].Diabetes, 2002, 51(6): 1859-1866.

(责任编辑:关蕴良)

data of 38 cases with BPBC were studied retrospectively, and compared with 62 cases of UPBC, Which admitted to Xingjiang Medical University affiliated Cancer Hospital. *Results*: ①In BPBC, the tissue grade and lymph nodes metastasis rate of the first primary cancer were significantly higher than the second primary cancer ($P<0.05$). ②The positive rate of Her-2 in BPBC was higher than UPBC, there was significant difference($P<0.05$). The positive rate of ER、, PR in BPBC was lower than UPBC, The positive rate of Ki-67 in BPBC was higher than UPBC, but there was both no significant difference between BPBC and UPBC ($P>0.05$).*Conclusion*: The expression of Her-2 correlated to BPBC, and it is possible to become prognostic factors of dangerous patients.

【Key words】bilateral breast cancer; clinic-pathological features

乳腺是受雌激素作用的成对靶器官，乳腺癌的发病率近年来在大中城市逐渐高居女性恶性肿瘤榜首，且随着乳腺癌检测及诊治水平的提高，单侧乳腺癌患者的术后生存期普遍延长，在一侧乳腺癌治疗后对侧乳腺发生癌的机会也在增加。目前对双侧乳腺癌的了解和研究有限，且结果不一，现将本院 2000~2008 年确诊为双侧原发性乳腺癌患者的临床病理资料作一回顾性分析。

1 材料与方法

1.1 一般资料

我院病理科 2000~2008 年确诊为双侧原发性乳腺癌手术切除标本 38 例，以 2 个月为界(2003 年 WHO 乳腺肿瘤分类)，其中同时性双侧原发性乳腺癌(Synchronous bilateral primary breast cancer，sBPBC)28 例，异时性双侧原发性乳腺癌(Metachronous bilateral primary breast cancer，mBPBC)10 例，同时随机选取同期单侧乳腺癌 62 例作为对照，共 100 例，均为女性。本组双侧原发性乳腺癌最大年龄为 76 岁，最小年龄为 28 岁，中位年龄为 43.65 岁，单侧乳腺癌最大年龄为 59岁，最小年龄为 29 岁，中位年龄为 47.82 岁。

1.2 诊断标准

BPBC 诊断标准：依据 Robbins 等 1964 年提出的和阚秀等[1]后来补充归纳的双侧乳腺癌诊断标准：①部位：位于对侧外上象限乳腺实质内可为原发癌，而转移癌可通过皮下乳腺内侧象限或近胸骨中线的脂肪组织内。②组织类型：两侧乳腺癌组织类型完全不同，或核分化程度明显差异，可作为第二原发癌的诊断标准。③原位性病变：原位癌或原位癌演变成浸润癌状态，多认为是第二原发癌最可靠的证据。④生长方式：原发癌多为单发，浸润生长；转移癌多为多发，呈膨胀性生长。⑤首发乳腺癌术后 5 年以上无局部复发或转移证据，对侧多属原发性乳腺癌。

BPBC 中第一原发癌及第二原发癌的界定标准：mBPBC 中第一原发癌指首发侧乳腺癌，而 sBPBC 中第一原发癌指肿瘤病灶最大径较大的乳腺癌。

1.3 病理类型(见表 1)

38 例双侧原发性乳腺癌中髓样癌 3 例，粘液癌 2 例，大汗腺样癌 1 例，浸润性小叶癌 1 例，浸润性导管癌和小叶癌 9 例，其余均为浸润性导管癌。

1.4 方法

所有病例标本均经 10%的福尔马林溶液固定，常规石蜡包埋，连续 4 μm 切片，行 S-P 法免疫组化染色，鼠抗人 ER、PR、Her-2、Ki-67 单克隆抗体均购自北京中杉金桥公司。

1.5 结果判定

每张切片按着色细胞数 <10% 为(-)，≥10%为(+)，ER、PR、Ki-67 均为细胞核出现棕黄色颗粒为阳性，Her-2 为细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性。

1.6 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理，样本率的比较采用卡方检验及四格表的确切概率法检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 双侧乳腺癌及单侧乳腺癌的临床病理指标间的比较(见表 2)

双侧乳腺癌中有乳腺癌家族史的患者较单侧乳腺癌多，差别具有统计学意义($P<0.05$)；双侧乳腺癌的发病年龄比单侧乳腺癌小，但差别无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 双乳癌中第一、二原发癌、单侧乳腺癌的组织学分级及淋巴结转移的比较(见表 3)

双侧原发性乳腺癌中第一原发癌的组织学分级及淋巴结转移率较第二原发癌高，差别均具有统计学意义($\chi^2=5.010\,0$，$\chi^2=6.666\,7$，$P<0.05$)；双乳癌中第一、二原发癌与单侧乳腺癌间的组织学分级及淋巴结转移率差别均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 同时性及异时性双侧原发性乳腺癌的淋巴结转移比较(见表 4)

异时性双侧原发性乳腺癌的淋巴结转移率较同时性双侧原发性乳腺癌高，但差别无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 双侧乳腺癌和单侧乳腺癌 ER、PR、Her-2、Ki-67 的表达(见表 5)

ER、PR、Her-2、Ki-67 在双侧原发性乳腺癌中表达的阳性率分别为 57.9%、47.4%、28.9%、73.7%，ER、PR、Her-2、Ki-67 在单侧乳腺癌中表达的阳性率分别为 71%、54.8%、11.3%、67.7%。Her-2 在双侧乳腺癌中的阳性表达率较单侧乳腺癌高，差别具有统计学意义($P<0.05$)，ER、PR 在双侧乳腺癌中

表 1 双侧乳腺癌及单侧乳腺癌的病理类型

病理类型	第一原发癌	第二原发癌	单侧乳腺癌
浸润性导管癌	26(68.4%)	25(65.8%)	40(64.5%)
浸润性导管癌及小叶癌	8(21.1%)	7(18.4%)	12(19.35%)
浸润性小叶癌	1(2.6%)	1(2.6%)	1(1.6%)
髓样癌	2(5.3%)	2(5.3%)	4(6.5%)
粘液癌	0(0%)	2(5.3%)	3(4.8%)
大汗腺样癌	1(2.6%)	1(2.6%)	2(3.2%)

表 2 双侧乳腺癌与单侧乳腺癌的临床病理指标间的比较

	双侧乳腺癌	单侧乳腺癌	χ^2	P
年龄(岁)				
<50	29(76.3%)	40(64.5%)	1.5394	>0.05
≥50	9(23.7%)	22(35.5%)		
家族史				
有	9(23.7%)	2(3.2%)	8.091	<0.05
无	29(76.3%)	60(96.8%)		

表 3 双乳癌中第一、二原发癌、单侧乳腺癌的组织学分级及淋巴结转移的比较

		第一原发癌	第二原发癌	单侧乳腺癌
组织学分级	Ⅰ~Ⅱ级	5(16.1%)	13(41.9%)	18(29%)
	Ⅱ~Ⅲ级	26(83.9%)	18(58.1%)	44(71%)
淋巴结转移	有	17(53.1%)	7(21.9%)	26(41.9%)
	无	15(46.9%)	25(78.1%)	36(58.1%)

表 4 同时性及异时性双侧原发性乳腺癌的淋巴结转移的比较

淋巴结转移	异时性双侧原发性乳腺癌	同时性双侧原发性乳腺癌	P
有	5(62.5%)	13(54.2%)	0.7088
无	3(37.5%)	11(45.8%)	

表 5 双侧乳腺癌和单侧乳腺癌 ER、PR、Her-2、Ki-67 的表达

	例数(n)	EP		PR		Her-2		Ki-67	
		+	阳性率(%)	+	阳性率(%)	+	阳性率(%)	+	阳性率(%)
双乳癌	38	22	57.9	18	47.4	11	28.9	28	73.7
单乳癌	62	44	71.0	34	54.8	7	11.3	42	67.7
χ^2		1.794 2		0.526 6		4.976 6		0.396 2	
P		>0.05		>0.05		<0.05		>0.05	

的阳性表达率较单侧乳腺癌低，Ki-67 在双侧乳腺癌中的阳性表达率较单侧乳腺癌高，但均无统计学意义（$P>0.05$）。

3 讨 论

乳腺是人体成对的器官，双侧乳腺受到同样的内分泌或其它因素的影响，因此一侧乳腺患癌，对侧乳腺患癌的概率增高，Donovan[2]通过研究发现一侧患乳腺癌后，对侧乳腺再发生新生乳腺癌的危险性比普通人群高 5 倍。双侧乳腺癌占同期全部乳腺癌的 2%~11%[3]，国外报道的比例较高，国内在 2%左右，本研究双侧乳腺癌占同期全部乳腺癌为 1.96%，与国内报道较一致。

与单侧乳腺癌相比，双侧乳腺癌有其独特的临床病理特征，主要表现为发病年龄提前，多在绝经前发病，40 岁以下患 BPBC 的机会较大，组织学恶性程度较高，且有家族遗传倾向。Harman[4]等分析了 6550 例双侧乳腺癌患者，发现年龄<45 岁的妇女发生单侧乳腺癌后 2~5 年内每年约有 800/10 万的对侧癌发生率；而年龄≥45 岁的妇女基本维持每年(400~600)/10 万的发病率。Amodeo[5]等研究发现，无论同时性还是异时性双侧乳腺癌，都比单侧乳腺癌有更高的复发、转移风险。本组病例双侧乳腺癌第一侧癌发病中位年龄为 43.65 岁，单侧乳腺癌发病中位年龄为 47.82 岁，双侧乳腺癌较单侧乳腺癌发病年龄有所提前。双侧乳腺癌中有恶性肿瘤家族史者 15 例，其中有乳腺癌家族史者 9 例，而单侧乳腺

癌中有乳腺癌家族史者 2 例,差别具有统计学意义($P<0.05$),提示双乳癌更具遗传倾向。本研究还发现双乳癌中分化较好的髓样癌 3 例,大汗腺样癌 1 例,粘液癌 2 例同侧淋巴结均无转移。双乳癌中第一原发癌比第二原发癌的组织学分级高,淋巴结转移率高,差异具有统计学意义($P<0.05$),这可能与第一原发癌发生较早,直径较大有关。异时性双侧原发性乳腺癌的淋巴结转移率较同时性双侧原发性乳腺癌高,但差异不具有统计学意义($P>0.05$),两者关系有待于进一步研究。

乳腺是女性激素(主要是雌、孕激素)的靶器官,其生长、发育和增殖均受女性激素的调控。研究显示乳腺癌 ER(+)(或)PR(+)者预后较好,且 PR(+)具有独立的预后价值[6],ER、PR 阳性的乳腺癌一般分化好,发展慢,对内分泌治疗敏感,术后不易复发,生存率高。本研究 ER、PR 在双侧乳腺癌中的表达较单侧乳腺癌低,但不具有统计学意义($P>0.05$)。

Her-2 是一种细胞来源的癌基因,研究显示 Her-2 基因扩增或过表达与预后有关[7],表现为术后早期复发率高,存活率降低,预后差。目前关于 Her-2 基因与双侧乳腺癌相关性的研究很少,而且结果颇不一致,例如 Safal 等[8]对照研究 21 例同时性双侧乳腺癌和 101 例单侧乳腺癌中 Her-2 表达情况,前者高于后者,且有非常显著性差异($P<0.01$)。但美国 Anderson 癌症中心的 Newman 等[9]检测双侧乳腺癌与单侧乳腺癌各 70 例中 Her-2 的表达情况,结果无显著性差异。本组病例在 Her-2 双侧乳腺癌中的表达较单侧乳腺癌高,且具有统计学意义($P<0.05$),与 Safal 等的研究一致,提示双侧乳腺癌较单侧乳腺癌预后差。

Ki-67 是目前较为肯定的核增殖标志物,其功能与染色质相连,与细胞的有丝分裂密切相关,研究表明 Ki-67 表达能可靠而迅速地反映恶性肿瘤增殖率,与多种恶性肿瘤的发展、转移、预后有关,本研究双侧乳腺癌 Ki-67 的表达较单侧乳腺癌稍高,表明双侧乳腺癌的增殖活性较高,但不具有统计学意义($P>0.05$)。

本研究发现双侧乳腺癌双侧淋巴结转移的数目具有较高的一致性,本组双侧同时发生或未发生淋巴结转移的患者占 62.5%,其中双侧淋巴结同时转移者 6 例,无转移者 14 例,当一侧淋巴结转移数较高时,另一侧淋巴结转移数也较高;一侧淋巴结未发生转移时,另一侧淋巴结转移数也较少,83%为 1～2 个,这可能与双侧乳腺受同样内分泌或其他致癌因素的影响有关,一侧乳腺癌术后其致病因素并未解除,加上术后放疗、化疗使机体免疫力降低,潜在的亚临床肿瘤细胞就有可能发展为乳腺癌,故应对单侧乳腺癌患者,尤其是有乳腺癌家族史、初潮年龄早的未绝经的年轻乳腺癌患者建立有效的随诊制度,以便尽早发现对侧乳腺病变。

双侧乳腺癌是否具有特异性较强的基因成分,在其发生对侧乳腺癌之前预测其发生危险度,其中检测肿瘤标志物既是一种重要手段,本组病例 Her-2 在双侧乳腺癌中的表达较单侧乳腺癌高,且具有统计学意义($P<0.05$),提示 Her-2 高表达可能成为双侧乳癌的高危预测因子。

参 考 文 献

[1] 阚 秀.乳腺癌临床病理学[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993.98-102.

[2] Donovan A J.Bilateral breast cancer[J].Surg Clin North Am,1990,70(10):1141-1149.

[3] Safa M, Lower E E, Hasselgern P O,et al. Bilateral synchronous breast cancer and HER-2/neu overexpression[J].Breast Cancer Res Treat,2002,72(3):195-201.

[4] Harman M,Czene K,Reilly M,et al.Genetic in plications of bilateral breast cancer a population-based cohort study[J].Lancet Oncol,2005,6(6):377-382.

[5] Amodeo C,Caglia P,Gandolfo L.Bilateral breast cancer[J].Tumori,2003,89(s4):175.

[6] 郭慧琳,张幸平.166 例乳腺癌患者临床病理学特征及其与预后的关系[J].重庆医科大学学报,2008,33(4):486-488.

[7] Sawaji Y,Sato T,Takeuchi A,et al,Anti-angiogenic action of hyperthermia by suppression gene expression and production of tumour derived vascular endothelial growth factor in vivo and in vitro[J].British Journal of Cancer,2002,86(10):1597.

[8] Safal M,Lower E E,Hasselgren P O,et al.Bilateral synchronous breast cancer and Her-2/neu overexpression[J].Breast Cancer Research and Treastment,2002,72(3):195.

[9] Newman L A,Sahin A A,Cunningham J E, et al.A case control study of unilateral and Bilateral Breast carcinoma patients[J].Cancer,2001,91(10):1845.

(责任编辑:冉明会)