DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.04.011

乳腺上皮不典型增生和乳腺癌雌激素受体的变化及其意义

姜 军* 陈意生** 詹新恩 (第三军医大学附属西南医院普通外科) 重庆,630038

提 要 目的:探讨在乳腺不典型增生癌变过程中雌激素受体表达的变化及其意义。方法:用 ABC免疫组化法检测正常乳腺,乳腺囊性增生病不典型增生和乳腺癌细胞雌激素受体(ER)表达。结果:正常乳腺上皮细胞和乳腺囊性增生病上皮增生Ⅰ级者上皮细胞 ER染色结果相似。不典型增生Ⅱ级 ER表达明显增强,10例均为阳性。10例不典型增生Ⅲ级中4例强阳性、3例弱阳性、3例完全为阴性。40例乳腺癌中26例(60%)ER阳性。结论:ER作为乳腺癌发生的促进因子在乳腺良性疾病经不典型增生癌变过程中起重要的刺激、激活作用。部分重度不典型增生细胞可能已发生 ER表达抑制,与非雌激素依赖性乳腺癌的发生有关。

关键词 雌激素受体;乳腺不典型增生;乳腺肿瘤

中图法分类号 R655.8

乳腺良性疾病癌变是乳腺癌发生的重要原因之一[1],其机理尚不清楚。已有的临床、病理和流行病学研究表明,乳腺上皮细胞不典型增生与乳腺癌发生密切相关[2]。研究乳腺上皮不典型增生细胞的细胞生物学异常、变化规律及其机理,有助于深入了解部分乳腺癌发生的过程,对临床上预防和早期发现乳腺癌亦具有重要意义。在乳腺癌的发生中雌激素及其受体的变化起着重要的促进因子的作用[3],本实验拟分析乳腺不典型增生和乳腺癌雌激素受体的变化规律及其意义。

1 材料与方法

1.1 材料来源

所有标本均系我校第一附属医院手术切除的女性乳腺标本。其中正常乳腺组织5例,取自乳腺纤维腺瘤旁,经病理检查证实为正常乳腺组织,病人年龄19~35岁,平均24.2岁;乳腺囊性增生病30例,病人年龄20~52岁,平均35.8岁;乳腺癌40例,病人年龄35~64岁,平均46.8岁。

1.2 组织学观察方法及分级标准

1.2.1 组织学观察方法 手术切除标本经10%福尔马林液固定,常规石蜡包埋切片、HE染色、光镜观察,病理组织学诊断、分级,分类均按统一标准进行。

1.2.2 乳腺囊性增生病上皮细胞不典型增生程度分级 根据 Page[2]的分级标准略加修改,将乳腺导管或腺泡上皮细胞增生程度分为三级:Ⅰ级,导管或腺泡上皮细胞增生2~4层,分化良好;Ⅱ级,上皮细胞增生超过4层,突向管腔内相互桥接或充满管腔,但极性存在,伴有轻度异型性的不典型增生;Ⅲ级,导管扩张,细胞簇集成乳头状或完全充满管腔,排列紧密,有明显异型性的不典型增生。其中Ⅰ级为一般性增生,Ⅱ、Ⅲ级为不典型增生。

1.2.3 乳腺癌的组织学类型和分化程度评定标准 根据"中国常见恶性肿瘤诊治规范"中规定的标准[4]。

1.3 免疫组化染色方法及阳性评定标准

手术切除的乳腺标本经10%福尔马林液固定,石蜡包埋,切片厚5μm,脱蜡后浸入0.3%双氧水/甲醇液置室温下30 min以去除内源性过氧化物酶,3%小牛血清液作用30 min以封闭非特异性抗体。滴加第一抗体(抗 ER单克隆抗体为 Zymed Inc公司产品,购自北京中山生物技术有限公司,工作浓度1∶1)湿盒内37℃孵育3 h;加生物素标记的马抗鼠抗体,室温孵育30 min,加 ABC液(Vector Laboratory)室温孵育30 min。以上各步骤间均用 PBS液洗3次,每次5 min。重蒸馏水洗5 min。DAB过氧化氢显色液反应10 min后 PBS液终止反应。重蒸馏水冲洗,苏木素衬染。经脱水、透明、封片。分别用 PBS和鼠血清代替第一抗体作为阴性对照和替代对照。光镜观察,细胞膜、细胞浆或细胞核呈黄色至棕色染色为阳性;细胞膜、细胞浆无色仅细胞核蓝染为阴性。

1.4 统计方法

组间比较用卡方检验,$P < 0.05$为相差显著。

2 结果

2.1 乳腺标本组织学分级和分类结果

正常乳腺组织5例;乳腺囊性增生病30例,其中不典型增生Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级各10例;乳腺癌40例,其中浸润性导管癌12例,髓样癌10例,硬癌8例,单纯癌10例。按组织分化程度分级,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级分别为13、14、13例。

2.2 雌激素受体(ER)检测结果

正常乳腺组织5例,均见 ER阳性细胞。乳腺囊性增生病30

* 姜 军,男,42岁,副教授,副主任医师,博士

** 第三军医大学基础医学部病理解剖学教研室

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

例,按上皮细胞增生程度分级,不典型增生Ⅰ级 9/10例、不典型增生Ⅱ级 10/10例、不典型增生Ⅲ级 7/10例见 ER染色阳性。乳腺癌 40例,ER染色阳性率为 24/40(60%)。不同组织学类型和不同分化程度的乳腺癌 ER阳性率见表 1、2

表 1 不同乳腺组织 ER检测结果

Tab 1 Results of estrogen receptors(ER) determination in various breast tissues

Group	n	Positive case	%
Normal breast	5	5	100.0
Atypical hyperplasia gradeⅠ	10	9	90.0
Atypical hyperplasia gradeⅡ	10	10	100.0
Atypical hyperplasia gradeⅢ	10	7	70.0
Breast cancer gradeⅠ	13	10	76.9
Breast cancer gradeⅡ	14	8	57.1
Breast cancer gradeⅢ	13	6	46.2

表 2 乳腺癌不同组织学类型 ER检测结果

Tab 2 Results of estrogen receptors(ER) determination in differenthistological types of breast cancer

Histological types	n	Positive case	%
Infiltrating ductal carcinoma	12	9	75.0
Medullary carcinoma	10	7	70.0
Scirrhous carcinoma	8	4	50.0
Simplex carcinoma	10	4	40.0

正常乳腺组织中,阳性染色位于腺上皮细胞核和部分细胞胞浆中;而肌上皮细胞和间质染色阴性。阳性染色细胞呈不均一性,同一切片的不同腺管、同一腺管的不同细胞染色强弱不一。乳腺囊性增生病上皮增生Ⅰ级者细胞阳性染色强度与正常乳腺上皮细胞相似。不典型增生Ⅱ级中,见增生腺管的上皮细胞雌激素受体表达明显增强,10例均为阳性,而无不典型增生部分的上皮细胞免疫组化染色结果与正常对照组相似;10例不典型增生Ⅲ级中,不典型增生细胞有 4例强阳性、3例弱阳性、3例完全为阴性。在乳腺癌中高分化者阳性率和染色强度均高于低分化者,按组织学类型分析,其阳性率和染色强度依次为:浸润性导管癌、髓样癌、硬癌和单纯癌。

3 讨论

乳腺作为性激素的靶器官,其生长、发育和功能均依赖性激素的支持,其中雌激素尤为重要。雌激素受体的存在和功能状态在一定程度上亦代表乳腺上皮细胞的分化状态[5]。因此探讨乳腺疾病雌激素受体在细胞内的分布和活性的变化,及其在疾病发生发展中的作用具有重要意义。在乳腺癌中雌激素受体的变化及其与预后的关系已有较深入的研究[6],但乳腺上皮细胞由不典型增生癌变过程,雌激素受体的变化及其规律尚少见报道。

本实验观察到乳腺囊性增生病不典型增生中 ER阳性细胞的分布具有如下特点:ER阳性细胞主要集中在腺上皮,而间质细胞和肌上皮细胞为阴性,与我们用免疫荧光组化法检测的结果一致[7]。提示乳腺间质的增生可能与雌激素无关,其机理有待进一步研究。

本实验观察发现,在同一种乳腺疾病的不同个体、同一个体标本的不同部分及同一导管的不同上皮细胞 ER染色强度不等,提示在妇女非哺乳期(静止期)乳腺不同部位间 ER阳性细胞分布不同,因而对雌激素的依赖性和敏感性亦不同,这可能是导致同一标本不同部位导管上皮增生程度差异的原因之一。在临床上所见乳腺囊性增生病病人的腺体增生多呈多灶性分布,而非整个乳腺均匀一致性增生可能与此有关。

乳腺上皮不典型增生Ⅱ级,细胞的 ER阳性染色明显增强,显示 ER含量增加,提示雌激素作为乳腺上皮细胞不典型增生的促进因子,在不典型增生的发生和发展过程中起重要的刺激、激活作用。而重度不典型增生细胞中 ER表达有明显变化,表现为部分Ⅲ级不典型增生病例乳腺上皮不典型增生细胞呈现 ER表达完全阴性,可能与部分重度不典型增生细胞发生明显的分化异常,使此类细胞丧失 ER成为激素非依赖性细胞有关。在乳腺癌中存在雌激素依赖性肿瘤和雌激素非依赖性肿瘤[8]。并且乳腺癌细胞的雌激素受体阳性率与肿瘤分化程度相关[9,10]。但是激素非依赖性乳腺癌是在细胞癌变后始具有激素非依赖性还是在癌发生过程中逐渐失去对激素的依赖尚无定论。本组材料观察结果提示,可能部分乳腺上皮细胞在癌变前的重度不典型增生阶段已失去对 ER的依赖。推测这种现象是细胞异型性增生中的一种正常结构的丧失,是细胞去分化的表现,与非雌激素依赖性乳腺癌的发生有重要关系。

乳腺在疾病因素和性激素的共同作用下形成乳腺囊性增生病,上皮细胞增生,雌激素受体含量增加[5]。增生的上皮细胞受致癌因素和雌激素作用发展成为不典型增生细胞,其雌激素受体进一步增加,可能是不典型增生上皮的增生程度较一般性增生更活跃的原因之一。不典型增生向乳腺癌发展的过程中可能存在不同的演变过程,不典型增生进一步发展,部分发展成为乳腺癌并保留雌激素受体,成为激素依赖性乳腺癌;部分的发展过程中出现去分化而失去雌激素受体,发展为激素非依赖性乳腺癌。

在乳腺不典型增生细胞及乳腺癌细胞中雌激素受

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

体表达的明显差异提示雌激素受体阴性和阳性细胞可能存在不同的基因调控机理。大量的临床观察已表明在临床分期和组织学类型相同的乳腺癌中受体阳性者的预后明显好于受体阴性者[10],且在雌激素受体阳性的乳腺癌病人应用雌激素受体阻滞剂可明显抑制肿瘤的发展。因此,进一步深入研究乳腺不典型增生及乳腺癌细胞雌激素受体表达的基因调控机制和探讨对乳腺不典型增生和乳腺癌诱导分化的方法和激活雌激素受体基因的表达,对研究乳腺癌发生机理和寻找新的预防和治疗乳腺癌的方法等均具有重要的理论和实际意义,值得深入研究。

参考文献

1 Muecke D S. Risk factors and preventive strategies for breast cancer. Med J Aust, 1996, 164(6): 380

2 Page D L. Cacner risk assessment in benign breast boipsies. Human Pathol. 1986, 17(8): 871

3 Hulka B S, Lui E T, Lininger R A *et al*. Steroid hormones and risk of breast cancer. Cancer, 1994, 74(3 Suppl): 1111

4 李树玲,乳腺癌.见:中华人民共和国卫生部医政司编,中国常见恶性肿瘤诊治规范(第八分册).北京:北京医科大学中国协和医科大学出版社,1991. 25~58

5 Martin M B. Regulation of estrogen receptor expression. Breast Cancer Res Treat, 1994, 31(2~3): 183

6 Tesch M, Shewra A, Headersor R. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor status in breast cancer. Am J Clin Pathol, 1993, 99(1): 8

7 谷成明,黄朴厚,詹新恩等.乳腺良恶性疾病性激素受体演变机制初探.肿瘤防治研究, 1989, 16(3): 145

8 Querzoli P, Ferretti S, Albonico G *et al*. Application of quantitive analysis to biologic profile evaluation in breast cancer. Cancer, 1995, 76(12): 2510

9 Pertschuk L P, Feldman J G, Kim Y D *et al*. Estrogen receptor immunocytochemistry in paraffin embedded tissues with ER1D5 predicts breast cancer endocrine response more accurately than H222Spr in frozen sections or cytosol-based ligand-binding assays. Cancer, 1996, 77(12): 2514

10 Alberts S R, Ingle J N, Roche P R *et al*. Comparison of estrogen receptor determinations by a biochemical ligand-binding assay and immunohistochemical with lymph node positive breast carcinoma entered on two prospective clinical trials. Cancer, 1996, 78(4): 764

(收稿: 1997-04-14;修回: 1997-06-10)

(编辑　冷怀明)

The significance of the estrogen receptor changes in the epithelia of atypical hyperplasia of breast carcinoma

Jiang Jun, Chen Yisheng, Zhan Xinen (Department of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract Objective: To investigate the changes of estrogen receptor (ER) expression in the canceration process of breast atypical hyperplasia and their significance. Methods: The changes of ER expression were determined in patients with breast cystic hyperplasia complicated with atypical hyperplasia and those with breast cancer and the healthy individuals with ABC immunohistochemistry. Results: ER staining showed that the epithelia from the healthy individuals and those from the patients with cystic hyperplasia complicated with epithelial proliferation were similarly stained. The ER expression in the epithelia from the patients with atypical hyperplasia grade II was significantly enhanced and all of the 10 cases were ER positive. Of the 10 cases of cystic hyperplasia complicated with atypical hyperplasia grade III, 4 were strongly positive, 3 weakly positive and 3 negative. 26 of the 40 cases of breast cancer (60%) were ER positive. Conclusion: ER, a factor promoting the occurrence of breast cancer, plays important roles of irritation and activation in the canceration process of breast atypical hyperplasia. The inhibition of ER expression might occur in part of the cases of severe atypical hyperplasia and it may be related to the occurrence of estrogen- independent breast cancer.

Key words estrogen receptor; atypical hyperplasia; breast; neoplasm

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net