DOI:10.16016/j.1000-5404.1989.02.032

乳腺癌性激素受体与组织学及细胞超微结构的关系

谷成明 姜 军 黄朴厚 詹新恩 （西南医院 普通外科）
柳凤轩 （西南医院 病理科）

提 要 用荧光组化法对40例乳腺癌进行ER、PR测定，通过组织学及超微结构观察评定组织学及细胞分化程度。结果表明：乳腺癌ER、PR含量不仅与组织学分级呈正相关，而且与细胞超微结构分级呈正相关，且后者能更精确估计乳癌的激素受体状态。乳腺癌具有异质性的病理特征：无论何种类型的乳腺癌均由$ER^{(+)}$和$ER^{(-)}$两种细胞组成，任何分化的癌均可见分化好与分化差两种细胞。提示：安排乳腺癌治疗方案时应综合考虑激素受体状态与组织或细胞分化状态两方面信息，采用包括内分泌治疗及化疗在内的综合治疗。分化好受体含量高的癌应以内分泌治疗为主辅以化疗；分化差受体含量低的癌应以化疗为主辅以内分泌治疗。

关键词 受体，雌激素；受体，内源性物质；乳腺肿瘤；荧光抗体技术

乳腺癌性激素受体的测定 具有重要临床意义，可以指导乳腺癌术后病人的内分泌治疗及预后的判断，尚可作为1项肿瘤标志物来进一步研究乳癌生物学特性，探索乳癌治疗的新途径。有关乳癌性激素受体与肿瘤分化程度关系的研究是一个重要课题，目前国内外的研究多从组织学水平入手，从细胞超微结构水平探讨性激素受体与细胞分化程度的关系尚属有待深入研究的领域。本文目的是探讨二者关系及其临床意义。

材 料 与 方 法

一. 研究对象

女性乳腺癌40例，年龄31～82岁，平均47岁，手术标本均行组织学观察及激素受体测定，其中30例行电镜观察。

二. 性激素受体测定方法及评分标准

采用Lee氏荧光组化法[1]，Olympus荧光显微镜观察，荧光抗体为雌二醇孕酮混合荧光素结合物，雌激素受体(ER)呈果绿色，孕激素受体(PR)呈柿红色。

判定标准，按照Lee氏分级标准[1]：以正常乳腺导管上皮细胞所显荧光强度为标准，凡细胞所显荧光强度与之相当或超过者为阳性；不及或完全未显荧光者为阴性。按阳性细胞数的多少分为四级：阳性细胞数占全部上皮细胞数30%以下为I级；30～49%为II级；50～69%为III级；70%以上为IV级。I级定为阴性，II级以上定为阳性。

三. 组织学观察方法及评分标准

每个肿瘤从4个象限和中央区取标本，不少于5块，常规石腊切片组织学检查。依据1987年全国第三届乳腺癌学术会议颁发的协定方案，综合所有切片后评定组织学分化程度。

四. 超微结构观察方法及评分标准

1. 方 法：取新鲜手术标本，切成0.5～1mm³小块，立即用3%戊二醛固定，磷酸缓冲液冲洗，1%锇酸后固定，逐级酒精脱水，环氧树脂618包埋，LKB超薄切片机切片。铅铀双重染色后，日本Hitachi H-300及JEOL JEM-2000EX透射电镜观察。

2. 评分标准：根据LeDoussal[2]方法略加修改，每例观察100个细胞切面，综合评定如下：(1)细胞表面结构：重点评定①桥粒；②裂隙连接；③微绒毛及细胞膜交叉，分化好，数量多为1分；分化差，数量少为3分；2分介于二者之间。(2)细胞器及胞浆内包含物：评定①线粒体；②粗面内质网；③高尔基复合体；④微管和微丝；⑤脂滴；⑥溶酶体；⑦胞质内腔，其中①～③项评分标准同上，④～⑥项只对数量评分，⑦项胞质内腔数量与分化程度呈反比[3]，无或偶见1分，中等数量为2分，大量出现为3分。(3)细胞核：评定①核仁：小而不明显为1分；数量多体积大为3分；2分介于二者之间。②异染色质：胞核主要由常染色质组成为1分；中等量异染色质且分布均匀为2分；大量异染色质呈团块状、分

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

布不均、边集等为3分。③核规则度：核大小一致、外形规则为1分；中度凹陷为2分；出现裂核、畸形核及假包涵体等为3分。

将以上13项评分结果逐项输入计算机，采用逐步判别分析，筛选出桥粒、裂隙连接、高尔基复合体、脂滴、胞质内腔、核仁及异染色质7个主要变量作为判定细胞分化的指标，7项所得分数相加即为超微结构分化指数，范围为8～19分，定8～11分为Ⅰ级(分化好)；12～15分为Ⅱ级(中度分化)；16～19分为Ⅲ级(分化差)。

结　　果

一、乳腺癌不同组织学分级的 *ER*、*PR* 含量

40例乳腺癌性激素受体测定结果：ER阳性率为26/40(65%)；PR阳性率为23/40(57.5%)。

组织学分级结果：Ⅰ级11例(27.5%)；Ⅱ级12例(30%)；Ⅲ级17例(42.5%)。各组织学分级ER、PR含量见表1。Ⅰ级ER、PR阳性率均为9/11(81.32%)；

表1 不同组织学分级激素受体含量比较

组织学分级	例数	ER分级例数				PR分级例数			
		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
Ⅰ	11	2	0	2	7	2	1	3	5
Ⅱ	12	4	3	2	3	5	2	3	2
Ⅲ	17	8	5	3	1	10	4	2	1

Ⅱ级ER阳性率为8/12(66.67%)，PR阳性率为7/12(58.33%)；Ⅲ级ER阳性率为9/17(52.94%)，PR阳性率为7/17(41.17%)。统计结果表明：组织学分级Ⅲ级ER、PR含量明显低于Ⅰ级($P<0.01$)，而Ⅰ级与Ⅱ级、Ⅱ与Ⅲ级之间的ER、PR含量无差别($P>0.05$)。

二、乳癌不同细胞超微结构分级 *ER*、*PR* 含量

30例乳腺癌细胞超微结构分级结果：Ⅰ级4例(13.33%)(图1)；Ⅱ级13例(43.33%)(图2)；Ⅲ级13例(43.33%)(图3)。各级ER、PR含量见表2，Ⅰ

表2 不同细胞超微结构分级激素受体含量比较

超微结构分级	例数	ER分级例数				PR分级例数			
		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
Ⅰ	4	0	0	0	4	0	0	1	3
Ⅱ	13	3	1	4	5	5	2	3	3
Ⅲ	13	8	2	2	1	9	2	1	1

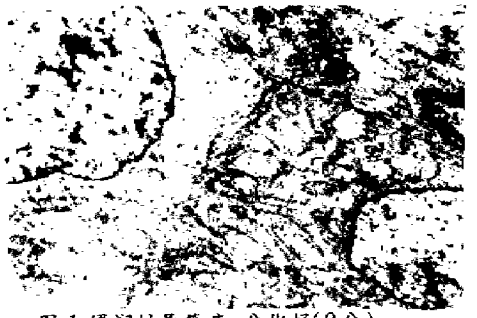


图1. 浸润性导管癌、分化好(9分)示桥粒(*De*)多见，胞浆中可见大量线



图2. 单纯癌、中度分化(14分)示核(*N*)不规则，高尔基复合体(*Go*)丰富，可见一大细胞内腔(*ICLs*)，腔内含均匀无结构分泌物，× 6,000



图3. 髓样癌、低分化(18分)示核(*N*)异染色质增多，线粒体(*Mi*)肿胀、嵴断裂，核糖体(*Ri*)丰富，细胞间连接很差，× 6,000

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

级 ER、PR 均阳性；II 级 ER 阳性率为 10/13(76.92%)，PR 阳性率为 8/13(61.54%)；III 级 ER 阳性率为 5/13(38.46%)，PR 阳性率为 4/13(30.77%)。统计结果表明：细胞超微结构分级 I 级 ER、PR 水平明显高于 III 级($P<0.01$)；ER II 级高于 III 级($P<0.05$)；而 PR 在二组间无差别($P>0.05$)。I 级与 II 级间 ER、PR 含量均无明显差别($P>0.05$)。

三. 乳腺癌组织学分级与细胞超微结构分级的比较。

对 30 例乳腺癌同时进行组织学及超微结构观察，二种分级比较见表 3。统计结果：两种分级结果无显著差别($P>0.05$)，即组织学分化程度与细胞超微结构分化程度一致。

表 3. 乳癌组织学分级与细胞超微结构分级比较

分 级	组织学分级	细胞超微结构分级
I	6 (20)	4 (13.3)
II	11 (36.7)	13 (43.3)
III	13 (43.3)	13 (43.3)

注：( )内数字为所占百分比

讨 论

一. 乳癌性激素受体与组织学分级的关系

本文结果，组织学分级 I 级 ER、PR 含量明显高于 III 级。提示性激素受体含量与组织学分化程度呈正相关，分化程度越高，受体含量越高；分化程度越低，受体含量越低。与文献报道一致[4]。任何组织的分化均包括形态与功能两个方面，ER、PR 均为具有特定功能的蛋白质，在一定程度上可以代表细胞的分化状态，组织分化好，细胞功能完善，受体含量较高，反之会导致受体合成下降。

二. 乳腺癌性激素受体与细胞超微结构改变的关系

本文结果证明：细胞分化 I 级性激素受体含量远高于III 级，II 级 ER含量明显大于III 级，而组织学分级在 II、III 级间 ER 含量无差别。据此我们同意：细胞超微结构水平比组织学水平能更精确估计乳腺癌的激素受体状态[2]。目前从超微结构水平进行细胞分化程度与性激素受体关系的研究仅见 LcDoussal 报道。其中少数研究则仅从细胞超微结构的某些方面探讨与性激素受体的关系。McCarty[5]观察到大量分化好的连接复合体，细胞器及细胞间腔形成的细胞多含有 ER 和 PR 受体。Stegner[6]研究表明：雌激素的结合能力与细胞的超微结构有关，$ER^{(+)}$ 细胞的分化程度高。

性激素受体的出现与细胞器发育的关系可以解释为雌激素的直接作用。在 $MCF-7ER^{(+)}$ 乳癌细胞培养中，雌二醇的持续升高可以导致微绒毛的数量和长度增加。在 $ER^{(-)}$ 细胞培养中则未能发现这种改变[7]。在良性上皮细胞培养中也观察到同样的现象，且对雌二醇的反应与上皮细胞 ER、PR 含量一致[8]。因此可以认为 ER 的含量决定了细胞对雌激素的依赖程度，激素受体的含量与细胞分化程度一致。

三. 临床意义

乳腺癌具有异质性的病理特征。受体测定发现：① 无论 $ER^{(+)}$ 或 $ER^{(-)}$ 乳癌，并非全由 $ER^{(+)}$ 或 $ER^{(-)}$ 癌细胞组成，而是两种细胞按不同的比例组成。② 不同上皮细胞激素受体含量不一，存在一个梯度。超微结构观察证实：同一癌组织中癌细胞分化不一，均有相对分化好与分化差的细胞。二者不同比例构成不同分化级别。从受体含量与细胞分化程度的关系推测：分化好的癌细胞结构及功能相对完整，ER 含量亦高，对雌激素的依赖性也高。反之，分化差的癌细胞可能会因激素受体含量太低而失去对激素的依赖，成为“激素非依赖细胞”或“自主型细胞”。由于分化好 $ER^{(+)}$ 细胞对内分泌治疗有效，分化差增殖率高的 $ER^{(-)}$ 细胞对化疗敏感[9]，因此我们认为：无论分化好还是分化差，受体含量高还是低的乳腺癌均应采用包括内分泌治疗及化疗在内的综合治疗。分化好激素受体含量高的乳癌应以内分泌治疗为主辅以化疗，分化差激素受体含量低的癌应以化疗为主辅以内分泌治疗。安排临床治疗方案不能只依靠激素受

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

体测定结果，应综合考虑激素受体状态与组织或细胞分化状态两方面的信息，采用包括内分泌治疗及化疗在内的综合治疗。

参 考 文 献

1. Lee SH. Cellular estrogen and progesterone receptors in mammary carcinoma. Am J Clin Pathol 1980; 73: 323
2. LeDoussal V, et al. Relationship between ultrastructure and receptor content of human primary breast cancer. Histopathology 1984; 8: 89
3. Shin-ichi Tsuchiya. Electron microscopic studies on human breast cancer—Evaluation of tumor cells forming intracytoplasmic lumina. J Clin Electron Micropy 1980; 13: 7
4. Maynard PV, et al. Relationship between estrogen-receptor content and histological grade in human primary breast tumor. Br J Cancer 1987; 38: 745
5. McCarty KS, et al. Correlation of estrogen and progesterone receptor with histologic differentiation in mammary carcinoma. Cancer 1980; 46: 2851
6. Stepan HE. Estrogen receptors and ultrastructural pathology of breast tumors. Cancer Treatment Reports 1979; 63: 1212
7. Vic P, et al. Effect of estradiol on the ultrastructure of the MCF-7 human breast cancer cells in culture. Cancer Res 1982; 42: 667
8. Chambon M, et al. Effect of estradiol on nonmalignant human mammary cells in primary culture. Cancer Res 1984; 44: 5753
9. Fisher B, et al. Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. N Engl J Med 1981; 305: 1

（收稿：1988. 8. 26；修回：1988. 12. 13）

Relationship between Hormone Receptors and Histological differentiation and Ultrastructural Change in Human Breast Cancer

Gu Chengming, et al.

(*Department of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical College*)

Hormone receptors (estrogen receptor = ER, progesterone receptor = PR) of breast cancer from 40 patients are measured with immunofluorescent staining. The degree of differentiation is evaluated according to the histological and ultrastructural changes. ER and PR contents show a positive correlation with the histological and cellular differentiation degree, and the latter may evaluate the hormone receptor status more precisely than the former. Breast cancer is of heteropathologic characteristic. All breast cancers are composed of two kinds of cells, $ER^{(-)}$ and $PR^{(-)}$, and well and poor differentiated can be found in any one. This study suggests: in management of breast cancer patient the hormone receptors status and histological or cellular ultrastructural differentiation should be considered. Combined endocrinal and chemical therapy should be designed for each patient. However, the patient with well differentiated and hormone receptor-rich breast cancer should be treated mainly with endocrinal therapy, the one with poor differentiated and hormone receptor-poor breast cancer should be treated mainly with chemical therapy.

Key words: Receptors, estrogen; Receptors, endogenous substances; Breast neoplasms/TH; Fluorescent antibody technic

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