·经验交流·

乳腺癌癌组织中雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体-2、上皮性钙黏附蛋白的表达水平及其临床意义

杨德法[1*]，王克俭[1]，池堂春[2]，李耀[1]
（安徽省滁州市第一人民医院：[1]肿瘤外科，[2]病理科，滁州 239000）

【关键词】 乳腺癌；雌激素受体；孕激素受体；人表皮生长因子受体-2；上皮性钙黏附蛋白
【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.087

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤，近年来发病率呈上升及年轻化趋势，严重危及女性健康及生命[1]。目前，该病诊治进展大有提高，但如何准确评估预后、为临床治疗方案提供依据仍有待进一步探讨。研究发现，雌激素受体（estrogen receptor，ER）可引起基因转录，对细胞增殖形成刺激；孕激素受体（progesterone receptor，PR）是雌激素结合其受体生成的产物，当孕激素存在时，PR可抑制乳腺癌细胞生长及肿瘤细胞浸润、转移[2]。另有资料显示，人表皮生长因子受体-2（human epidermal growth factor receptor-2，HER-2）是与乳腺癌关系密切的原癌基因；上皮性钙黏附蛋白（E-cadherin，E-Cad）表达下降时，癌细胞易脱落并发生浸润、转移[3]。以上提示ER、PR、HER-2、E-Cad与肿瘤预后可能存在一定联系。基于此，本研究旨在探讨乳腺癌癌组织中ER、PR、HER-2、E-Cad的表达水平及其临床意义，现将研究结果报告如下。

1 临床资料

选取2016年4月至2018年9月安徽省滁州市第一人民医院收治的乳腺癌患者62例为研究对象，均女性，年龄61~83（72.5±8.6）岁。病变部位左侧33例，右侧29例；乳腺浸润性导管癌42例，浸润性小叶癌2例，浸润性导管癌和小叶癌混合型2例，其他16例。TNM分期：Ⅰ期11例，Ⅱ期29例，Ⅲ期22例。纳入标准：（1）接受手术治疗，经术后病理诊断确诊为乳腺癌；（2）转移性病灶经病理证实为乳腺来源；（3）签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准（伦研批第201602）。

患者入院后均行手术治疗，所有样本来自于手术切除的乳腺癌癌组织标本，术后立即将标本送做病理切片。采用免疫组织化学法检测乳腺癌癌组织标本中ER、PR、HER-2和E-Cad的表达（试剂盒供自北京中杉金桥生物技术有限公司），阴性对照以磷酸盐缓冲液作为一抗代替品，阳性对照采用已知阳性标本。结果判读：ER、PR着色部位主要为细胞核，阳性以细胞核呈棕黄色为准；HER-2、E-Cad着色部位主要为细胞膜，阳性以细胞膜呈棕黄色或黄色为准[4,5]。依据病理检测结果分为：ER阳性组（$n=35$）和ER阴性组（$n=27$），PR阳性组（$n=33$）和PR阴性组（$n=29$），HER-2阳性组（$n=39$）和HER-2阴性组（$n=23$），E-Cad阳性组（$n=34$）和E-Cad阴性组（$n=28$）。采用SPSS 22.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验。计数资料以例数（百分率）表示，组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

ER阳性组、PR阳性组和E-Cad阳性组患者的淋巴结转移率均显著低于对应的阴性组患者，而HER-2阳性组患者淋巴结转移率显著高于HER-2阴性组患者，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。ER、PR、HER-2和E-Cad阳性组患者与对应阴性组患者TNM分期间差异具有统计学意义（$P<0.05$；表1）。

2 讨 论

乳腺癌作为一种多因素所致疾病，在产生、进展过程中伴随多种蛋白、基因的改变。ER是乳腺上皮细胞中存在的蛋白质，可进入细胞核，引起生物学效应。PR是ER在染色体中作用并合成的蛋白质，能够对乳腺上皮细胞生长形成调节。由于PR合成受ER调控，故ER阳性者通常PR亦为阳性。在乳腺细胞癌变的过程中，ER、PR全部/部分保留，提示癌细胞分化良好，需原有激素调节细胞生长（激素依赖性肿瘤）；若ER、PR丢失，提示癌细胞分化差，不需原有激素调节细胞生长（非激素依赖性肿瘤）[6]。故ER和PR的状态影响肿瘤生长，与乳腺癌激素治疗相关，其表达高低可预测治疗反应性。有关资料显示，ER和PR丢失（阴性）者内分泌治疗效果欠理想[7]。另有部分研究表明，乳腺癌恶性程度低，ER和PR阳性率高，临床内分泌治疗效果及疾病预后相对好[8]。本研究结果显示，ER和PR阳性组患者的淋巴结转移率均显著低于对应的阴性组患者（$P<0.05$），ER和PR阳性组患者与对应阴性组患者TNM分期间差异也具有统计学意义（$P<0.05$），提示ER和PR与乳腺癌患者临床分期及有无淋巴结转移有关，可作为预后观察指标。

收稿日期：2019-06-19；接受日期：2019-08-22
通信作者：杨德法，E-mail：2623853264@qq.com

表 1 各组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between each group

Group	n	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	Tumor diameter >2 cm[n(%)]	Lymph node metastasis[n(%)]	Menopause [n(%)]	TNM staging[n(%)]		
						Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
ER(+)	35	72.71±8.96	22(62.86)	7(20.00)	14(40.00)	8(22.86)	19(54.29)	8(22.86)
ER(−)	27	72.23±8.71	19(70.37)	15(55.56)	13(48.15)	3(11.11)	10(37.04)	14(51.85)
t/χ^2		0.212	0.384	8.417	0.412		5.766	
P value		0.833	0.535	0.004	0.521		0.016	
PR(+)	33	72.86±8.82	24(72.73)	6(18.18)	14(42.42)	8(24.24)	18(54.55)	7(21.21)
PR(−)	29	72.09±8.64	17(58.62)	16(55.17)	13(44.83)	3(10.34)	11(37.93)	15(51.72)
t/χ^2		0.346	1.371	9.226	0.036		6.641	
P value		0.730	0.242	0.002	0.849		0.010	
HER-2(+)	39	72.74±8.69	28(71.79)	18(46.15)	18(46.15)	3(7.69)	19(48.72)	17(43.59)
HER-2(−)	23	72.09±8.78	13(56.52)	4(17.39)	9(39.13)	8(34.78)	10(43.48)	5(21.74)
t/χ^2		0.283	1.507	5.228	0.290		8.016	
P value		0.778	0.220	0.022	0.590		0.005	
E-Cad(+)	34	72.85±8.77	21(61.76)	7(20.59)	13(38.24)	8(23.53)	20(58.82)	6(17.65)
E-Cad(−)	28	72.07±8.59	20(71.43)	15(53.57)	14(50.00)	3(10.71)	9(32.14)	16(57.14)
t/χ^2		0.352	0.640	7.297	0.864		10.508	
P value		0.726	0.424	0.007	0.352		0.001	

ER: estrogen receptor; PR: progesterone receptor; E-Cad: E-cadherin.

HER-2 是一种原癌基因,被激活后可经系列信号通路改变细胞生物学特性,造成细胞产生恶性表型和转化。当 HER-2 呈高表达水平时,机体细胞增殖能力旺盛,侵袭力较强,可造成癌细胞分化增殖迅速,侵袭周围组织、转移至远端。据有关文献报道,乳腺癌中 20%~30%存在 HER-2 扩增和过表达[9]。另有资料显示,HER-2 过表达与淋巴结转移、组织学分级具有相关性,淋巴结转移患者中 HER-2 过表达率显著增高;组织学分级越差,HER-2 表达阳性率越高[10,11]。本研究结果显示,HER-2 阳性组患者淋巴结转移率显著高于 HER-2 阴性组患者(P<0.05),HER-2 阳性组患者与 HER-2 阴性组患者 TNM 分期间差异具有统计学意义(P<0.05),进一步验证了上述研究结果,提示 HER-2 对疾病进展、预后评估具有重要价值。分析原因可能为雌激素作用下 ER 可抑制 HER-2 水平,ER 表达下降,HER-2 水平相对升高;HER-2 表达过度可抑制内分泌治疗反应,进而影响预后。

E-Cad 是一种介导细胞间黏附的跨膜糖蛋白,在细胞极性、组织完整性维持中发挥重要作用。E-Cad 可促使肿瘤细胞间紧密连接,减少原发病灶的脱离,进而抑制肿瘤转移、侵袭,故 E-Cad 减少/缺失是肿瘤预后不良的重要标志[12,13]。国外研究显示,E-Cad 表达与乳腺癌患者疾病分期、生存期等显著相关,E-Cad 水平低表达者预后相对差[14]。Jiang 等[15]研究表明,乳腺癌中 E-cad 的表达与淋巴结转移、TNM 分期及组织学分级均呈负相关,有助于提示患者预后。本研究结果显示,E-Cad 阳性组患者的淋巴结转移率均显著低于 E-Cad 阴性组患者,E-Cad 阳性组患者与 E-Cad 阴性组患者 TNM 分期间差异具有统计学意义(P<0.05),提示监测 E-Cad 有助于对乳腺癌生物学行为及预后的辅助评估。

有资料显示 E-Cad 与 HER-2 呈负相关,与 ER 和 PR 呈正相关;HER-2 与 ER 和 PR 呈负相关[16,17]。这与本研究所得结果趋势相近。E-Cad 表达下降,HER-2 水平升高,肿瘤细胞黏附效应削弱,转移、侵袭力增强;而乳腺癌癌细胞黏附效应弱化、HER-2 过度表达的同时,ER 和 PR 表达减少,因而对内分泌治疗反应性变差,患者预后不佳。

总之,乳腺癌癌组织中 ER、PR、HER-2 和 E-Cad 的表达与患者临床分期、有无淋巴结转移有关,四者可作为辅助指标联合检测用于评估疾病发展及预后。本研究不足之处在于样本量偏小,仍有待行进一步大数据、多中心的研究与检验。

【参考文献】

[1] 高泽军, 向守平, 胡舜英, 等. 乳腺癌放疗后继发冠状动脉疾病 1 例[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(4): 297-298. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.04.064.
Gao ZJ, Xiang SP, Hu SY, *et al*. A case of coronary artery disease secondary to breast cancer after radiotherapy[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(4): 297-298. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.04.064.

[2] 吴晶晶, 张妍, 林琳, 等. ER 和 PR 阴性乳腺癌雄激素受体与

HER2表达相关性及其临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(23): 1544-1549. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2016.23.005.

Wu JJ, Zhang Y, Lin L, *et al*. Evaluation of the clinical significance of androgen receptor expression in hormone receptor-negative breast cancer with different HER2 status[J]. Chin J Cancer Prevent Treat, 2016, 23(23): 1544-1549. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2016.23.005.

[3] 马宁, 孙夕林, 崔春玲, 等. 乳腺癌恶性钙化X线征象特点与Her-2, VEGF, E-Cad表达相关性研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2017, 51(6): 536-539. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1905.2017.06.013.

Ma N, Sun XL, Cui CL, *et al*. The association of mammographic characteristics of breast cancer and the expression of Her-2, VEGF, E-Cad[J]. J Harbin Med Univ, 2017, 51(6): 536-539. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1905.2017.06.013.

[4] 刘伟伟. ER, PR, HER2, Ki-67在合并2型糖尿病乳腺癌患者肿瘤组织中的表达及临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(S1): 26-27. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2016.s1.013.

Liu WW. Expression and clinical significance of ER, PR, HER2 and Ki-67 in tumor tissues of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Cancer Prevent Treat, 2016, 23(S1): 26-27. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2016.s1.013.

[5] Teo WW, Merino VF, Cho S, *et al*. HOXA5 determines cell fate transition and impedes tumor initiation and progression in breast cancer through regulation of E-cadherin and CD24[J]. Oncogene, 2016, 35(42): 5539-5551. DOI: 10.1038/onc.2016.95.

[6] 于喜法, 秦合军. ER, PR, HER-2, P53和Ki-67在乳腺癌组织中的表达及与其临床病理特征相关性[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(1): 39-42. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.01.013.

Yu XF, Qin HJ. The expression of ER, PR, HER-2, P53 and Ki-67 in breast cancer tissues and its correlation with clinicopathologic characteristics[J]. Pract J Cancer, 2018, 33(1): 39-42. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.01.013.

[7] Goyal R, Gupta T, Gupta R, *et al*. Histological and immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors in normal human breast tissue in adult age groups vulnerable to malignancy[J]. Clin Anat, 2016, 29(6): 729-737. DOI: 10.1002/ca.22723.

[8] Aleskandarany MA, Abduljabbar R, Ashankyty I, *et al*. Prognostic significance of androgen receptor expression in invasive breast cancer: transcriptomic and protein expression analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 159(2): 1-13. DOI: 10.1007/s10549-016-3934-5.

[9] 楼立新, 王荣飞, 林恒军, 等. 46例乳腺癌组织Ki-67表达与ER, PR, HER-2表达水平、临床病理特征及5年生存率关系的回顾性分析[J]. 中国医刊, 2017, 52(4): 40-43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2017.04.014.

Lou LX, Wang RF, Lin HJ, *et al*. Retrospective analysis on the relationship between Jinhua region breast cancer tissue Ki-67 expression level with the ER, PR, HER-2 expression level, clinical pathologic characteristics and the 5-year survival rate[J]. Chin J Med, 2017, 52(4): 40-43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2017.04.014.

[10] 郑云, 董都选, 石萍霞, 等. 人表皮生长因子受体-2与细胞增殖抗原Ki67在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 癌症进展, 2016, 14(9): 889-891. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2016.14.09.19.

Zheng Y, Dong DX, Shi PX, *et al*. Expression and clinical significance of human epidermal growth factor receptor-2 and cell proliferation antigen Ki67 in breast cancer tissues[J]. Oncol Prog, 2016, 14(9): 889-891. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2016.14.09.19.

[11] 陈俐君, 魏清顺, 朱建文, 等. 乳腺癌TIC曲线类型与ER/PR、HER-2的相关性研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(8): 549-552. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2017.08.005.

Chen LJ, Wei QS, Zhu JW, *et al*. A correlation study of breast cancer TIC types and ER/PR or HER-2[J]. J Chin Clin Med Imag, 2017, 28(8): 549-552. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2017.08.005.

[12] 瞿丛新, 吴莹莹. SATB1和E-cad在乳腺癌中的表达及其与淋巴结转移的关系[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(8): 1116-1118. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.026.

Qu CX, Wu YY. Expression of SATB1 and E-cad in breast cancer and its relationship with lymph node metastasis[J]. Lab Med Clin, 2017, 14(8): 1116-1118. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.026.

[13] 于兆进, 何苗, 孙明立, 等. 淋巴结转移阳性乳腺癌中Ezrin相关的上皮钙黏蛋白表达亚细胞定位的临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(8): 695-699. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.08.006.

Yu ZJ, He M, Sun ML, *et al*. Clinical significance of Ezrin associated subcellular localization of E-cadherin expression in lymph nodes positive breast cancer[J]. J Chin Med Univ, 2016, 45(8): 695-699. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.08.006.

[14] Liu JB, Feng CY, Deng M, *et al*. E-cadherin expression phenotypes associated with molecular subtypes in invasive non-lobular breast cancer: evidence from a retrospective study and meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2017, 15(1): 139-151. DOI: 10.1186/s12957-017-1210-8.

[15] Jiang W, Li Y, Ou J, *et al*. Expression analysis of E-cad and vascular endothelial growth factor in triple-negative breast cancer patients of different ethnic groups in western China[J]. Medicine, 2017, 96(42): e8155-e8160. DOI: 10.1097/MD.0000000000008155.

[16] 章青波, 卢玫瑰, 徐宝福, 等. 乳腺浸润性导管癌中CD44, TRIM24, TAGLN-2, ER, PR的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(7): 724-727. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2017.07.004.

Zhang QB, Lu MG, Xu BF, *et al*. Expression of CD44, TRIM24, TAGLN-2, ER and PR in breast invasive ductal carcinoma and their clinicopathologic significance[J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2017, 33(7): 724-727. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2017.07.004.

[17] 武宁妮, 朱益平. ER, PR, HER-2, EGFR和E-cadherin在乳腺浸润性导管癌组织中的表达[J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(6): 540-543. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217.2016.06.009.

Wu NN, Zhu YP. Correlation analysis on ER, PR, HER-2, EGFR and E-cadherin expression in invasive ductal carcinoma[J]. J Wannan Med Coll, 2016, 35(6): 540-543. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217.2016.06.009.

(编辑: 吕青远)