

## · 临床研究 ·

## 双侧原发性乳腺癌 ER、PR 及 HER-2 表达特征及其与预后的关系

吕明丽 张晟 刘红 张瑾

**【摘要】 目的** 探讨雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及人表皮生长因子受体 2(HER-2)表达状态在双侧原发性乳腺癌(bilateral primary breast cancer, BPBC)患者第一癌与第二癌间的异同及其与预后的关系。**方法** 回顾 1961 年 1 月至 2007 年 12 月间本院收治并确诊的 565 例 BPBC 患者临床资料, BPBC 患者占同期全部乳腺癌患者的 2.09%, 其中同时性双侧乳腺癌(以 6 个月为界)198 例占 35.04%。采用免疫组织化学 SP 法进行 ER、PR、HER-2 检测。采用 SPSS14.0 中  $\chi^2$  检验比较 ER、PR、HER-2 在同时性和异时性 BPBC 表达的一致率及 BPBC 第一癌与第二癌 ER、PR、HER-2 的阳性率;采用 Kaplan-Meier 生存分析法研究 BPBC ER、PR 和 HER-2 与患者预后的关系。**结果** 同时性双侧原发性乳腺癌激素受体表达一致率要高于异时性双侧原发性乳腺癌(ER:  $\chi^2 = 5.30, P = 0.02$ ; PR:  $\chi^2 = 15.88, P = 0.00$ )。双侧原发性乳腺癌两侧癌灶 ER、PR 和 HER-2 的表达没有区别(ER:  $\chi^2 = 2.02, P = 0.16$ ; PR:  $\chi^2 = 0.86, P = 0.35$ ; HER-2:  $\chi^2 = 0.70, P = 0.79$ )。BPBC 两侧 ER 和 HER-2 表达状况与其预后相关(ER:  $P = 0.03$ , HER-2  $P = 0.03$ )。**结论** BPBC 两侧癌灶激素受体及 HER-2 表达状态相仿。同时性 BPBC ER、PR 表达的一致性高于异时性 BPBC。两侧乳腺癌均检测激素受体和 HER-2 的表达对预后判断有一定的指导意义。

【关键词】 双侧乳腺癌; 雌激素受体; 孕激素受体;  
人表皮生长因子受体 2

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

**HER-2 and hormone receptor status in bilateral primary breast cancer and their association with prognosis** LV Ming-li, ZHANG Sheng, LIU Hong, ZHANG Jin.

Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy of Ministry of Education; Center of Breast Cancer Prevention and Therapy of Tianjin Cancer Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the difference and similarity of HER2 and hormone receptor status between first and second tumors of bilateral primary breast cancer (BPBC), and to study their association with prognosis. **Method** Medical records of BPBC 565 patients treated at the Tianjin Cancer Hospital during the period of January 1961 to December 2007 were retrospectively reviewed. BPBC patients constituted 2.09% of breast cancer patients in this period, and synchronous BPBC (198 cases, less than 6 months) constituted 35.04% of the total BPBC. The expression of estrogen receptor(ER), progesterone receptor(PR), HER-2 were detected with immunohistochemistry. Chi square test (crosstabs of SPSS14.0) was used to find if there was difference in the ratio of coincidence between synchronous and asynchronous bilateral breast cancer, and difference in positive rate of ER, PR and HER-2 between the first and second cancer. Kaplan-Meier survival analysis of SPSS14.0 was used to study the association of ER, PR and HER-2 with prognosis. **Result** The ER and PR levels of two cancers of synchronous BPBC was higher than those of asynchronous BPBC (ER:  $\chi^2 = 5.30, P = 0.02$ ; PR:  $\chi^2 = 15.88, P = 0.00$ ). There was no different in the state of ER, PR, HER-2 (ER:  $\chi^2 = 2.02, P = 0.16$ ; PR:  $\chi^2 = 0.86, P = 0.35$ ; HER-2:  $\chi^2 = 0.70, P = 0.79$ ). The ER and HER-2 expression status of both sides of BPBC were significantly correlated with prognosis and survival rate (ER:  $P = 0.03$ . HER-2  $P = 0.03$ ). **Conclusion** The first cancer and the second cancer of BPBC have resemblance hormone receptor and HER-2 state. Both sides of synchronous BPBC have higher concordance in the expressions of ER and PR than asynchronous BPBC. Detecting hormone receptor status and HER-2 of both sides of BPBC is of guiding significance.

【Key words】 Bilateral breast carcinoma; ER; PR; HER-2

双侧原发性乳腺癌(bilateral primary breast cancer, BPBC)是指两侧乳房同时或先后发生独立的原发性乳腺癌。根据发病间隔长短分为同时性与异时

性 BPBC。同时性双侧原发性乳腺癌(synchronous bilateral breast cancer)是指发现两侧乳腺癌的间隔时间 $\leq 6$ 个月,发现时可以两侧同时存在或在 6 个月内。异时性双侧原发性乳腺癌(asynchronous bilateral breast cancer)即间隔时间 $> 6$ 个月,最长可达十多年来至二十几年。近年来,随着乳腺癌治疗效果不断改善,患者的生存率也不断提高。但是,由于乳腺癌易感因素持续存在,一侧乳腺癌手术后对侧乳腺再发生新乳腺癌的危险性增加<sup>[1]</sup>。已有研究表明一侧起病后对侧发生乳腺癌的危险性每年增加 0.5% ~ 0.8%<sup>[2]</sup>。目前国内外对于 BPBC 两侧癌灶激素受体及 HER-2 表达状态的研究较少,且结果存在一定差异。本研究回顾性分析了本院 1961 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日收治的 565 例 BPBC 患者乳腺癌组织中激素受体及 HRE-2 的表达情况,探讨这些生物学指标的表达特点及其在 BPBC 诊治和预后方面的意义。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

1961 年 1 月 1 日至 2007 年 12 月 31 日本院共收治乳腺癌患者 26 992 例,其中确诊为 BPBC 565 例,占同期全部乳腺癌的 2.09%。BPBC 中同时性双侧乳腺癌 198 例,占全部 BPBC 的 35.04%;异时性双侧乳腺癌 367 例,占全部 BPBC 的 64.96%。

### 1.2 诊断标准

根据 Robbins 等<sup>[2]</sup>和阚秀<sup>[3]</sup>归纳的 BPBC 诊断标准筛选出 565 例 BPBC 患者。将病理检查发现原位癌或原位癌演变成浸润癌作为主要诊断标准。其次对第二侧未手术的病例还采用以下标准:(1)部位:原发癌部位常位于对侧乳腺外侧象限实质内,而转移癌因通过皮下淋巴途径或血循环位于乳腺内侧象限或近胸骨中线的脂肪组织内;(2)首发乳腺癌术后 5 年以上,无局部复发或远处转移证据,对侧多属原发性乳腺癌<sup>[4]</sup>。

异时性 BPBC 中第一癌指首发乳腺癌。而同时性双侧乳腺癌中第一癌指癌肿直径较大侧的乳腺癌,第二癌则为对侧乳腺癌。

ER、PR、HER-2 表达的一致性是指两侧乳腺癌受体表达同为阳性或同为阴性;其一致率是指两侧表达一致的病例数占两侧均检测该受体的例数的比例。

以第一侧乳腺癌手术之日为随访起始点,对全部 565 例病例进行随访,死

亡者以死亡日期为终点,存活者以 2007 年 12 月 31 日为截止日期。对侧乳腺癌的发生不计入无病生存(DFS)影响因素。

### 1.3 ER、PR、HER-2 的测定

复习全部病例,将患者的激素受体状态、病理等临床资料输入计算机。采用免疫组织化学 SP 法检测乳腺癌组织中 ER、PR 及 HER-2 的表达。ER 和 PR 以细胞核出现棕黄色颗粒为阳性;HER-2 以细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性。阳性百分率采用计数估计半定量判断标准,即选 5 个不同高倍视野,计数 500 个细胞,计算出其中阳性细胞的百分率。ER 和 PR 阳性细胞数大于 20% 判断该肿瘤 ER 和 PR 阳性。HER-2 阳性细胞数 < 10% 为(-),10% ~ 25% 为(+),26% ~ 50% 为(++),> 50% 为(+++) (判断标准参考本院乳腺病理研究室资料)。

### 1.4 统计学处理

ER、PR、HER-2 在同时性和异时性 BPBC 表达的一致率及 BPBC 第一癌与第二癌 ER、PR、HER-2 阳性率的比较采用  $R \times C$  表  $\chi^2$  检验;原发性双侧乳腺癌双侧肿瘤 ER、PR、HER-2 表达状况与患者预后的关系采用 Kaplan-Meier 生存分析法。数据采用 SPSS14.0 统计分析软件包处理, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 ER、PR、HER-2 在同时性和异时性 BPBC 表达的一致率

本组双侧原发必乳腺癌病例中,两侧乳腺癌均检测了 ER、PR、HER-2 的例数分别为 224、204、92。其中,同时性双侧原发性乳腺癌 ER、PR、HER-2 分别为 86、84、65;异时性双侧原发性乳腺癌的 ER、PR、HER-2 分别为 138、120、27。同时性双侧原发性乳腺癌 ER、PR 表达的一致性高于异时性双侧原发性乳腺癌。但 HER-2 表达的一致性在同时性和异时性双侧原发性乳腺癌之间差别无统计学意义(表 1)。

表 1 同时性和异时性双侧乳腺癌受体表达在两侧乳腺癌中的一致率分析

分组	ER			PR			HER-2		
	一致率[例(%)]	$\chi^2$ 值	$P$ 值	一致率[例(%)]	$\chi^2$ 值	$P$ 值	一致率[例(%)]	$\chi^2$ 值	$P$ 值
同时性	69(80.23)	5.30	0.02	71(84.52)	15.88	0.00	46(85.19)	01.94	0.16
异时性	91(65.94)			70(58.33)			20(74.07)		

## 2.2 BPBC 第一癌与第二癌 ER、PR、HER-2 阳性率的区别

第一原发癌组织中有 271 例检测了 ER, 有 248 例检测了 PR, 有 191 例检测了 HER-2。第二原发癌组织中有 349 例检测了 ER, 有 336 例检测了 PR, 有 97 例检测了 HER-2。ER、PR 和 HER-2 阳性率在两侧癌灶之间差异没有统计学意义(表 2)。

表 2 双侧乳腺癌第一癌和第二癌 ER、PR、HER-2 的表达

分组	ER 阳性 [例(%)]	PR 阳性 [例(%)]	HER-2 阳性 [例(%)]
双乳第一癌	139(51.29%)	127(51.21%)	62(32.46%)
双乳第二癌	199(57.02%)	159(47.32%)	30(30.93%)
$\chi^2$ 值	2.02	0.86	0.70
<i>P</i> 值	0.16	0.35	0.79

## 2.3 ER 表达与患者预后的关系

根据患者双侧乳腺癌 ER 的表达状态分为 4 组, 经统计学分析可知患者双侧乳腺癌 ER 表达状态与预后相关( $P=0.03$ , 图 1)。双侧乳腺癌 ER 均为阴性的患者在 4 组之中预后最差。

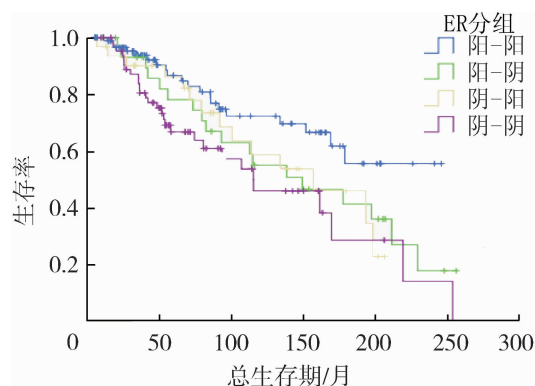


图 1 ER 表达状态与患者预后的关系

## 2.4 PR 的表达与患者预后的关系

根据患者双侧乳腺癌 PR 的表达状况分 4 组, 经统计学分析患者两侧 PR 情况与患者的总生存率( $P=0.49$ )及无病生存率( $P=0.52$ )无关(图 2)。

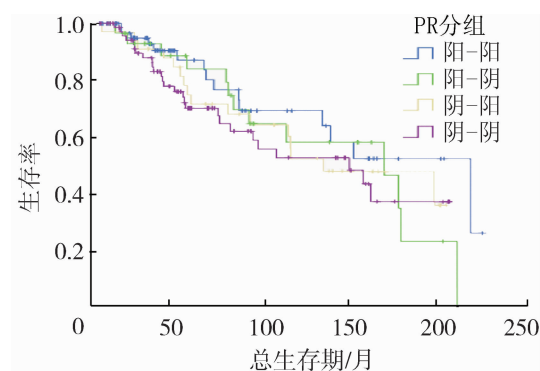


图 2 PR 表达状态与患者预后的关系

## 2.5 HER-2 的表达与患者预后的关系

根据患者双侧乳腺癌 HER-2 的表达状况分为 4 组,经统计学分析可知双侧乳腺癌 HER-2 均为阳性的患者在 4 组之中预后最差,即双侧 HER-2 情况可

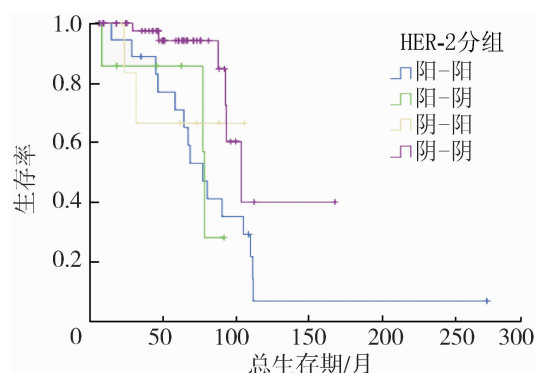


图 3 HER-2 表达状态与患者预后的关系

## 3 讨论

### 3.1 ER、PR、HER-2 在同时性和异时性 BPBC 中表达的一致性

两侧癌灶之间的联系和区别一直是 BPBC 研究的重点。BPBC 的基础是承认双侧病灶的独立性,每侧都有独立的单克隆性质。如何评价两侧的单克隆性是诊断 BPBC 所要面对的首要问题。有研究者认为两侧病灶具有独立克隆性,也应当有不同的表现型。Stenmark Askmalm 等<sup>[5-6]</sup>的研究比较了 BPBC 中 p53 的突变率,并结合其他病理生物学变量评估双侧克隆性联系,结果发现双侧 p53、PR、DNA 倍数不一致。这些证据较好地支持了 BPBC 两侧病灶从基因到表型的独立性。但另外一些学者认为,BPBC 尤其是同时性 BPBC,在

同一机体中受到相似的机体内环境影响和激素水平刺激,理应在表型上有一定符合性。双侧 ER 或 PR 高符合性就是很好的证据<sup>[7]</sup>,ER 符合性可达 71.4%,第一侧 ER 状态能较好地预测第二侧 ER。以上两种观点都言之有据,但需要明确的问题不是绝对的符合或不符合,而是两者的符合性。同时性 BPBC 早期持续地受到相似条件的刺激表现出更高的符合性;异时性 BPBC 由于机体的刺激条件不同,单克隆性占主导,两侧肿瘤符合性低。Kollias 等<sup>[8]</sup>选取了 HER-2、p53、ER、MIB1 等 7 个组织学和免疫组织化学指标,同时性 BPBC 两侧符合 4 项以上的比率高于异时性 BPBC。

本研究 BPBC 第一癌与第二癌激素受体及 HER-2 表达阳性率的差异无统计学意义,说明了两侧肿瘤的单克隆性。在同时性 BPBC 中 ER、PR 表达一致率要高于异时性 BPBC,提示同时性 BPBC 处于相似的致癌因素和激素水平。HER-2 在同时性和异时性 BPBC 中表达一致性差异无统计学意义,但本研究中双侧乳腺癌均检测 HER-2 的病例较少,所以还需扩大样本含量进一步证实。

### 3.2 ER、PR、HER-2 表达在双侧原发性乳腺癌第一癌与第二癌中异同

近年来,比较激素受体及 HER-2 双侧原发性乳腺癌中第一癌与第二癌表达异同的报道不多且结果不一致。Matsuo 等<sup>[9]</sup>分析了 54 例异时性双侧乳腺癌中 P53、HER-2 和激素受体状态,发现 P53、HER-2 表达在第一、二癌间差异无统计学意义,但第一癌 ER 表达高于第二癌。国内钱峥等<sup>[10]</sup>研究表明原发性双侧乳腺癌第一癌和第二癌组织中 P53、ER 及 PR 阳性率相比差异无统计学意义。

本研究发现 ER、PR 和 HER-2 表达阳性率的差异无统计学意义( $P = 0.16, P = 0.35, P = 0.79$ ),与 Matsuo 等<sup>[9]</sup>的报道有一定差异。笔者认为可能是由于 Matsuo 等是同时性双乳腺癌进行比较,而在本文中则是将所有 BPBC (包括同时性和异时性)进行比较,此外不同人种及所采用的测定方法的不同也会对结果产生一定的影响。

### 3.3 ER、PR、HER-2 表达状态与 BPBC 患者预后的关系

乳腺癌 ER、PR 检测不仅对术后内分泌辅助治疗有指导意义,而且是判断预后好坏的重要指标。目前已经明确,激素是通过与其相应的受体结合来发挥其生物学效应。有 50% ~ 60% 的乳腺癌是激素依赖性的,即肿瘤细胞恶变

时,细胞可以部分或全部保留正常的受体系统,肿瘤细胞含有激素受体的功能与正常细胞相似,说明该肿瘤细胞的生长仍然依赖原激素环境调节,临床上称为 ER 阳性肿瘤。因此,对仍然受激素调节的肿瘤来讲,肿瘤细胞内激素受体水平就被视为预测内分泌治疗效果及判断预后的指征<sup>[11]</sup>。由于 PR 的表达受雌激素的调节,故大多数 PR 阳性乳腺癌其 ER 也同时为阳性。HER-2 基因编码一相对分子质量为 185 000 具有酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白,为表皮生长因子受体(EGFR)家族的一员。HER-2 与配体或其他 EGFR 家族结合形成几聚体后,构象发生改变,导致位于细胞内区受体的酪氨酸激酶磷酸化,进而引起一系列瀑布式连锁反应,导致细胞分裂活性增加,促进细胞增殖、分化。约 30% 的乳腺癌患者伴随着 HER-2 的过表达。HER-2 过表达是乳腺癌预后不良可靠指标之一,同时 HER-2 基因过表达常提示乳腺癌对环磷酰胺 + 甲氨喋呤 + 氟尿嘧啶(CMF)化疗方案和三苯氧胺内分泌治疗耐药。近年来赫塞汀的出现使 HER-2 过表达患者的预后得到明显改善。

双侧原发性乳腺癌患者的预后存在争议。目前比较能接受的观点是双侧原发性乳腺癌预后较单侧乳腺癌差,其中同时性双侧原发性乳腺癌预后比异时性双侧原发性乳腺癌或单侧乳腺癌都要差。双侧原发性乳腺癌预后较差一个值得探讨的原因是双侧原发性乳腺癌本身的恶性程度可能更高。Younes 等<sup>[12]</sup>的研究表明,双侧乳腺癌 ER 的表达状态与患者的预后明显相关。Safal 等<sup>[13]</sup>回顾分析了同时性双侧原发性乳腺癌的 HER-2 表达水平,发现双侧原发性乳腺癌的浸润性癌中 HER-2 过表达较单侧乳腺癌显著;而且发现若双侧都是浸润性癌,HER-2 过表达至少会在一侧出现。这也能解释双侧原发性乳腺癌预后较差的原因。

本研究中 ER 的表达与患者的预后相关,双侧 ER 均阳性是预后良好的指标,可用双侧乳腺癌的 ER 来评价患者的预后。双侧 PR 的表达与患者的总生存及无病生存无关。两侧乳腺癌 HER-2 过表达的患者预后最差,因此双侧乳腺癌 HER-2 的表达可用来评价患者的预后。但在本研究中两侧乳腺癌均检测 HER-2 的病例数较少且最长随访时间仅 67 个月(本院从 2002 年开始检测乳腺癌中 HER-2 的表达),故该结果还需进一步验证。

总之,双侧原发性乳腺癌两侧肿瘤有着不同的生物学行为,但同时性双侧原发性乳腺癌两侧肿瘤处于相似的致癌因素下,ER、PR 表达一致性要高于异



时性双侧原发性乳腺癌。双侧 ER 和 HER-2 的表达状况可作为患者预后的相关因素。双侧乳腺癌 ER 均为阳性为预后良好的指标;双侧乳腺癌 HER-2 均过表达则是预后不良的指标。因此不能仅凭借一侧乳腺癌激素受体及 HER-2 表达来评价患者的预后,两侧乳腺癌均检测激素受体和 HER-2 表达有着极为重要的临床意义。

### 参考文献

- [1] Arthr J D. Bilateral breast cancer. Surg ain North Am, 1990, 70: 141 – 142.
- [2] Robinson E, Rennert G, Rennert H S, *et al.* Survival of first and second primary breast cancer. Cancer, 1993, 71: 172 – 176.
- [3] 阚秀. 乳腺癌临床病理学. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993:98 – 102.
- [4] 林燕,周易冬,孙强. 双侧原发性乳腺癌. 癌症进展, 2005, 5:207 – 211.
- [5] Stenmark Askmalm M, Gentile M, Wingren S, *et al.* Protein accumulation and gene mutation of p53 in bilateral breast cancer. Acta Oncol, 2001, 40:56 – 62.
- [6] Weitzel J N, Robson M, Pasini B, *et al.* A comparison of bilateral breast cancers in BRCA cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14:1534 – 1538.
- [7] Imyanitov E N, Suspitsin E N, Grigoriev M Y, *et al.* Concordance of allelic imbalance profiles in synchronous and metachronous bilateral breast carcinomas. Int J Cancer, 2002, 100:557 – 564.
- [8] Kollias J, Ellis L O, Elston C W, *et al.* Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. World J Surg, 2001, 25:1117 – 1124.
- [9] Matsuo K, Fukutomi T, Akashi Tanaka S, *et al.* Histological grade, p53, HER-2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma. Breast Cancer, 2002, 9: 127 – 133.
- [10] 钱铮,王勇,许红霞. 雌、孕激素受体及 P53 基因表达在双侧原发性乳腺癌诊断中的意义. 中华医学实践杂志, 2004, 3:1000 – 1001.
- [11] 彭永红,袁宏银,杨国樑. CD44V6、nm23-H1 及 ER 在乳腺癌的表达及其与预后的关系. 实用肿瘤杂志, 2002, 17:179 – 181.
- [12] Younes M, Lane M, Miller C C, *et al.* Stratified multivariate analysis of prognostic markers in breast cancer: a preliminary report. Anticancer Res, 1997, 17: 1383 – 1390.
- [13] Safal M, Lower E E, Hasselgren P O, *et al.* Bilateral synchronous breast cancer and HER-2/*neu* overexpression. Breast Cancer Res Treat, 2002, 72: 195 – 201.

(收稿日期:2008-04-30)

(本文编辑:罗承丽)

吕明丽,张晟,刘红,等. 双侧原发性乳腺癌 ER、PR 及 HER-2 表达特征及其与预后的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009, 3(1):32 – 40.