

## · 论著 ·

# 乳腺黏液癌与普通型乳腺浸润性导管癌 临床病理特征和 ER、PR、P53、C-erbB-2、 Ki-67 表达差异分析

马怡晖 郑湘玉 李惠翔

**【摘要】** 目的 探讨乳腺黏液癌(MC)和普通型浸润性导管癌(IDC-NOS)的临床病理特征及 ER、PR、C-erbB-2、P53、Ki-67 表达的差异,认识乳腺黏液癌低度恶性的生物学行为。方法 收集 2009 年 1 月至 2011 年 12 月我院收治并经病理科常规免疫组化检测 ER、PR、C-erbB-2、P53、Ki-67 的 MC 病例 20 例和 IDC-NOS 病例 60 例。分析不同组患者的年龄、肿瘤大小、淋巴结转移情况、临床分期以及免疫组化指标表达情况。结果 (1)MC 在肿块大小、淋巴结转移以及临床分期方面均明显不同于 IDC-NOS,前者肿块较小,淋巴结转移率低,临床分期多为早期;(2)MC 中 ER、PR 表达率显著高于 IDC-NOS,C-erbB-2、P53 和 Ki-67 阳性率显著低于 IDC-NOS。结论 MC 是一种低度恶性、低侵袭性的肿瘤,其激素水平较高,增殖活性较低。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 腺癌,黏液; 受体,雌激素; 孕激素受体; 受体,erbB-2; 肿瘤抑制蛋白质 p53; Ki-67 抗原

**The clinicopathological characteristics and expression of ER, PR, C-erbB-2, P53, Ki-67 between breast mucinous carcinoma and invasive ductal carcinoma-not otherwise specified** MA Yi-hui, ZHENG Xiang-yu, LI Hui-xiang. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China Corresponding author: MA Yi-hui, Email: allsunshine123@126.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the differences of the clinicopathological characteristics and expression of ER, PR, C-erbB-2, P53, Ki-67 between breast mucinous carcinoma (MC) and invasive ductal carcinoma-not otherwise specified (IDC-NOS). **Methods** The data of 20 cases of MC and 60 cases of IDC-NOS from Jan 2009 to Dec 2011 were collected, and immunohistochemical detections of ER, PR, C-erbB-2, P53 and Ki-67 were performed. The ages of patients, tumor sizes, metastasis of lymphnode and TNM staging were analyzed. **Results** (1) The tumor sizes, metastasis of lymphnode and TNM staging of MC were different from those of IDC-NOS. The MC showed smaller volumes, lower incidence of lymphnode metastasis and earlier TNM staging. (2) The positive rate of ER and PR were higher in MC, and those of C-erbB-2, P53 and Ki-67 were lower in MC. **Conclusions** MC have more favorable pathological characteristics than IDC-NOS with lower hormone levels and higher proliferative activity.

**【Key words】** Breast neoplasms; Adenocarcinoma, mucinous; Receptors, estrogen; Progestins receptors; Receptor, erbB-2; Tumor suppressor protein p53; Ki-67 antigen

乳腺黏液癌是一类发病率低的特殊组织类型的乳腺浸润性癌,组织病理学表现为大量细胞外黏液,癌细胞常漂浮于黏液之中。由于乳腺黏液癌发病率较低,目前对其临床病理特征和相关指标表达的研究尚少。本研究对 20 例乳腺黏液癌(mucinous carcinoma, MC)和 60 例普通型乳腺浸润性导管癌(invasive ductal carcinoma-not otherwise specified, IDC-NOS)中 ER、PR、P53 和 C-erbB-2 的表达情况进行分析,并与相关的临床病

理特征相联系,对二者的差异进行对比研究。

## 对象和方法

1. 标本来源:收集我院 2009 年 1 月至 2011 年 12 月行根治术或改良根治术乳腺癌病例,其中 IDC-NOS 病例 2160 例,MC 病例 20 例,MC 占有乳腺癌病例的 0.93%。随机选取该期间内行根治术或改良根治术 IDC-NOS 病例 60 例入组统计分析。所有患者标本经病理科常规免疫组织化学检测 ER、PR、P53、C-erbB-2、Ki-67。

2. 试剂:鼠抗人 ER、PR 单克隆抗体购自上海长岛生物技术公司,鼠抗人 C-erbB-2 单克隆抗体购自罗氏

公司,鼠抗人 P53 和 Ki-67 单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

3. 免疫组化方法:采用 Envision 二步法,严格按照操作说明进行,抗原修复方法为高压锅煮法。ER、PR、P53 和 Ki-67 阳性表达均定位于胞核(图 1~3)。按照肿瘤成分中 Ki-67 阳性细胞数目比例,小于 30% 为低增殖活性,30% 以上为高度增殖活性。C-erbB-2 阳性定位于包膜,参照乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)<sup>[1]</sup> 分别标记,(-)、(+)为阴性,(++)为临界值,(+++ )为强阳性(图 4)。

4. 观察指标:性别、年龄、肿瘤大小(实际测量大体标本肿块最大径)、淋巴结转移情况、临床分期。

5. 统计学分析:应用 SPSS 16.0 版本软件,对两种病理类型乳腺癌之间的不同临床病理参数以及组间免疫组化指标表达差异采用独立样本非参数秩和检验分析。

## 结 果

1. 两组患者临床病理特征分析(表 1):两组病例的患者均为女性,年龄分别为 49.8 岁和 50.9 岁,无统计学差异。肿物平均最大直径分别为 3.07 cm 和 4.37 cm,前者显著小于后者( $P < 0.05$ )。20 例 MC 患者无一例发现淋巴结转移,60 例 IDC-NOS 患者淋巴结转移率为 40%,二者之间有统计学差异( $P < 0.05$ ),而 MC 肿块大小同淋巴结转移之间没有显著关系( $P > 0.05$ )。在 TNM 临床 0、I、II 期的 MC 和 IDC-NOS 分别占 17 和 31 例,在 III、IV 期的分别占 0 和 29 例,组间具有统计学差异( $P < 0.05$ )。进一步将 20 例 MC 按照癌组织中黏液成分所占的比例分为 50% 以下组和大于 50% 组,结果显示,黏液比例 50% 以下组各有 3 例(50.0%)处于 TNM 临床 I 期和 II 期,50% 以上组分别有 4 例(28.6%)和 10 例(71.4%)处于 TNM 临床 I 期和 II 期,黏液比例与肿瘤分期无关;而且肿瘤中黏液所占比例与淋巴结转移(20 例无一例发生淋巴结转移)亦没有显著相关性。

2. 两组患者各指标表达差异(表 1):MC 组织中 ER 和 PR 阳性比率分别平均为 79.7% 和 51.1%,IDC-NOS 组为 48.0% 和 27.9%,两组间均具有统计学差异( $P < 0.05$ )。P53 在 MC 和 IDC-NOS 组中的阳性平均率为 4.4% 和 35.9%,组间具有统计学差异( $P < 0.05$ )。C-erbB-2 呈(-)、(+ )、(++)和(+++)表达的 MC 分别有 10、6、4 和 0 例,IDC-NOS 分别有 27、12、7 和 14 例,两组病例之间具有统计学差异( $P < 0.05$ )。MC 低和高增殖活性病例所占比例分别为 70% 和 30%,IDC-NOS 为 40% 和 60%,二组之间具有

统计学差异( $P < 0.05$ )。

将 20 例 MC 和 60 例 IDC-NOS 分别按照年龄、肿物大小、肿物中黏液比例、淋巴结转移以及临床 TNM 分期的不同进一步分成不同组别,分析其 ER、PR、CerbB-2、P53、Ki-67 的表达情况,结果显示,无论是 MC 还是 IDC-NOS,不同年龄、肿物大小、淋巴结转移或 TNM 临床分期组的各个免疫组化指标表达没有统计学差异。

## 讨 论

MC 发病率低,约占所有乳腺癌的 1%~6%,较多发生于绝经后妇女<sup>[2]</sup>。本组病例中,MC 患者的平均年龄为 49.8 岁,IDC-NOS 为 50.9 岁,后者略高于前者,二者之间没有统计学差异,这与 Jung 等<sup>[3]</sup>的研究一致,但是不同于较早期提出的 MC 发病年龄长于 IDC-NOS<sup>[4]</sup>,可能与近年来乳腺癌发病年轻化有关。MC 大体上境界清楚,呈灰红灰白色,富含黏液者可呈胶冻样外观并质地较脆。本组病例中,MC 肿块最大径平均为 3.07 cm,IDC-NOS 为 4.37 cm,二者之间具有统计学差异,与以往报道一致,在一定程度上反映了 MC 生长相对缓慢的生物学特性<sup>[5]</sup>。本研究的 20 例 MC 患者无一例发生淋巴结转移,其中 2 例混有浸润性导管癌成分的混合型 MC 也未发现淋巴结转移(图 5),60 例 IDC-NOS 淋巴结转移率为 40%,二者之间具有统计学差异。有对 111 例 MC 患者进行研究显示,13% 的患者在就诊时发生淋巴结转移,肿块大小和淋巴结转移呈显著正相关<sup>[6]</sup>。但也有研究提出,MC 肿块大小与患者的预后没有显著相关性,因为肿块中外溢的黏液可能会干扰肿块大小的正确估计<sup>[7]</sup>。因此,关于肿块大小与患者淋巴结转移以及临床预后方面尚存有争议,或许与各研究中测量肿块大小的方法以及样本量不同有关。而关于 MC 中黏液成分的意义,目前也有不同见解。大部分研究者认为,黏液形成是癌细胞变性坏死的结果,大量细胞外黏液对癌浸润具有防御屏障作用,能够减低其侵袭性生物学行为,所以黏液癌的黏液分泌越多预后越好<sup>[8]</sup>。也有报道认为二者无关系,黏液产生量与淋巴结转移之间无明显关系<sup>[9]</sup>。本研究显示 MC 癌组织黏液成分所占比例与肿瘤分期、淋巴结转移等没有显著相关性,关于 MC 中黏液成分的临床意义还有待更多深入探讨和研究。本研究的 20 例 MC 全部处于 TNM 的 0、I、II 期,IDC-NOS 有 51.7% 处于 0、I、II 期,48.3% 处于 III 和 IV 期,二者之间具有统计学差异,一定程度上显示了 MC 的惰性生物学行为,患者在就诊时多处于临床早中期。

乳腺癌是激素依赖性肿瘤,生长多依赖于雌、孕激



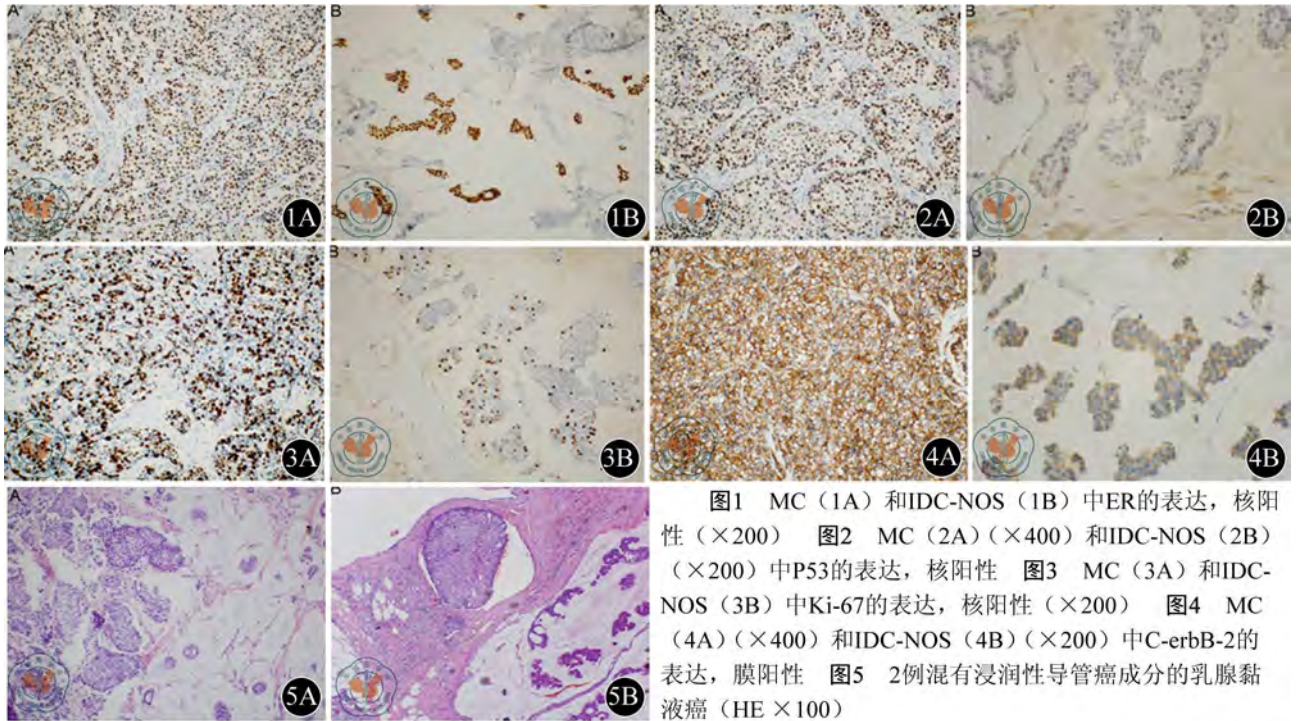


图1 MC (1A)和IDC-NOS (1B)中ER的表达,核阳性( $\times 200$ ) 图2 MC (2A)( $\times 400$ )和IDC-NOS (2B)( $\times 200$ )中P53的表达,核阳性 图3 MC (3A)和IDC-NOS (3B)中Ki-67的表达,核阳性( $\times 200$ ) 图4 MC (4A)( $\times 400$ )和IDC-NOS (4B)( $\times 200$ )中C-erbB-2的表达,膜阳性 图5 2例混有浸润性导管癌成分的乳腺黏液癌(HE  $\times 100$ )

素,ER、PR表达状态可用于预测乳腺癌患者内分泌治疗效果,因此很好地了解ER、PR表达及功能状况能更有效地实施内分泌治疗。ER和PR在本研究的两组病例阳性表达率具有统计学差异,MC均显著高于IDC-NOS,在一定程度上表明MC患者激素受体水平较高,对激素的依赖较强,这与以往报道一致<sup>[10-12]</sup>,提示患者可以有较多的机会接受内分泌治疗。C-erbB-2与表皮生长因子受体基因高度同源,编码具酪氨酸激酶活性的细胞受体,其高表达与乳腺癌发生的进程、转移潜能呈正相关,已被公认为是与乳腺癌发生发展密切相关的癌基因<sup>[13]</sup>。本研究中,C-erbB-2在两组病例中的表达强度存在统计学差异,印证了MC低度恶性的生物学本质,说明其自身分化相对较好,同时也在一定程度上显示了MC自身良好的预后趋势<sup>[14]</sup>。研究发现,在超过半数的人类恶性实体肿瘤中均存在P53基因的突变、缺失或过表达;多组数据也显示,P53异常与乳腺癌的复发和预后有关联,其阳性多提示患者复发和预后不良的潜能,目前已经成为临床评价乳腺癌生物学行为的一项常用指标<sup>[15]</sup>。本组病例中,P53在两种类型乳腺癌的阳性表达率分别为4.4%和35.9%,MC显著低于IDC-NOS。Ki-67是作为检测肿瘤细胞增殖活性最可靠指标之一,在本组病例的IDC-NOS组中60%处于高增殖状态,而MC组中仅有30%处于高增殖,两组Ki-67平均增殖指数分别为30.1%和52%,具有统计学差异<sup>[16-17]</sup>。

本研究对20例MC和60例IDC-NOS临床病理特

征及常用免疫组化评价指标进行统计对比,证实了相比较于IDC-NOS,MC淋巴结转移率和增殖活性较低,其对激素的依赖性相对较高,是一种恶性程度和侵袭性均较低的特殊组织类型的乳腺癌,与临床治疗、预后相关的免疫组化指标的检测对于评估MC生物学行为具有重要意义。

#### 参 考 文 献

- [1] 乳腺癌HER2检测指南2009版编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2009版). 中华病理学杂志, 2009, 38: 836-840.
- [2] Louwman MW, Vriezen M, van Beek MW, et al. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J Cancer*, 2007, 121: 127-135.
- [3] Jung YS, Na KY, Kim KS, et al. Nationwide Korean breast cancer data of 2008 using breast cancer registration program The Korean Breast Cancer Society. *J Breast Cancer*, 2011, 14: 229-236.
- [4] Rasmussen BB. *Pathol Res Pract*. Human mucinous breast carcinomas and their lymph node metastases. A histological review of 247 cases. *Pathol Res Pract*, 1985, 180: 377-382.
- [5] Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11 400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111: 541-547.
- [6] Komenaka IK, El-Tamer MB, Troxel A, et al. Pure mucinous carcinoma of the breast. *Am J Surg*, 2004, 187: 528-532.
- [7] Barkley CR, Ligibel JA, Wong JS, et al. Mucinous breast carcinoma: a large contemporary series. *Am J Surg*, 2008, 196: 549-551.
- [8] 顾林, 穆振宇, 宁连胜, 等. 女性乳腺粘液腺癌101例临床分析. *中华普通外科杂志*, 2002, 17: 430-431.
- [9] Dogan E, Aksoy S, Dizdar O, et al. Pure mucinous carcinoma of the breast: a single center experience. *J BUON*, 2011, 16: 565-567.
- [10] Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*, 2006, 295: 1658-1667.
- [11] Mori M, Tsunoda H, Kawachi N, et al. Elastographic evaluation of

- mucinous carcinoma of the breast. *Breast Cancer*, 2012, 19:60-63.
- [12] 杨猛,李忻,庞春红,等.单纯乳腺粘液癌的临床病理特点及治疗. *中华内分泌外科杂志*, 2002, 5:114-116.
- [13] 姜楠,颜承平,刘晋红,等.乳腺癌组织中雌孕激素受体、C-erbB-2、p53、bcl-2及pS2的表达及意义[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2010, 4:2127-2130.
- [14] Gown AM, Goldstein LC. The knowns and the unknowns in HER2 testing in breast cancer. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136:5-6.
- [15] Peng L, Sun Q, Liang ZY, et al. Pure mucinous carcinoma of the breast: a clinicopathologic analysis with 56 patients. *Chin Med Sci J*, 2010, 25:115-118.
- [16] Lacroix-Triki M, Suarez PH, MacKay A, et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *J Pathol*, 2010, 222:282-298.
- [17] Park S, Koo J, Kim JH, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the breast in Korea; comparison with invasive ductal carcinoma-not otherwise specified. *J Korean Med Sci*, 2010, 25:361-368.

(收稿日期:2012-01-12)

(本文编辑:马超)

马怡晖,郑湘玉,李惠翔.乳腺黏液癌与普通型乳腺浸润性导管癌临床病理特征和ER、PR、P53、C-erbB-2、Ki-67表达差异分析[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(14):3909-3913.

