

文章编号:1005-6947(2010)08-0935-03

· 简要论著 ·

乳腺癌 ER,PR 与 HER-2,p53 的表达及其相关性

陈伟财,何劲松,宋淑芬,余晓佳,王敏,吴家豪,王先明

(广东省深圳市第二人民医院 乳腺外科,广东 深圳 518036)

摘要:目的 探讨乳腺癌组织中 ER,PR 与 HER-2,p53 的表达及它们的相关性。方法 对收治的 368 例乳腺癌患者 ER,PR,HER-2 及 p53 的表达及它们的相关性进行回顾性分析。结果 淋巴结转移患者 ER,PR 阳性表达率低,HER-2 及 p53 阳性表达率高,差异有统计学意义($P < 0.05$);ER 与 PR 表达呈显著正相关($r = 0.644, P < 0.05$),HER-2 与 p53 表达呈低度正相关($r = 0.197, P < 0.05$);ER,PR 与 HER-2,p53 表达呈负相关($r = -0.312, r = -0.511, r = -0.300, r = -0.464, P < 0.05$)。结论 ER,PR 与 HER-2,p53 的检测对乳腺癌预后评估有重要意义。

[中国普通外科杂志,2010,19(08):935-937]

关键词:乳腺肿瘤/病理学;ER;PR;HER-2;p53

中图分类号:R 737.9 **文献标识码:**B

乳腺癌是世界范围内严重危害女性健康的恶性肿瘤。近年来,我国乳腺癌发病率不断上升,且发病有年轻化的趋势,在一些大城市已跃居女性恶性肿瘤的首位^[1]。乳腺癌的靶向治疗在其综合治疗中占有重要地位,乳腺癌雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)以及 HER-2 及 p53 的测定已广泛应用于临床^[2]。本文采用回顾性分析方法,统计我科 2003 年 1 月—2006 年 12 月 368 例乳腺癌患者 ER,PR,HER-2 及 p53 的表达,分析它们的表达及与腋窝淋巴结转移的关系以及 ER,PR,HER-2 与 p53 之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组均为女性,年龄 22~68(平均 38.7)岁;其中 40 岁以下 212 例(57.6%),41 岁以上 156 例(42.4%),已绝经 36 例,未绝经 332。所有患者经病理确诊为原发性乳腺癌,术前均未接受抗肿瘤治疗。

1.2 检测方法

采用 SP 免疫组织化学法,操作步骤严格按试

剂说明进行。组织切片均浸入 10 mmol/L 柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)进行修复,中火微波 20 min,分别滴加一抗后 40℃ 冰箱过夜;二硝基联苯胺(DAB)显色,显微镜下观察控制,苏木精复染,常规脱水,透明封片,磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照,以已知 ER,PR,HER-2,p53 阳性的乳腺癌组织切片作为阳性对照。ER,PR,HER-2,p53 单克隆抗体试剂及 S-P 试剂盒均购自福州迈新生物公司。

1.3 结果判断

判断标准按试剂盒推荐标准:ER 和 PR 蛋白的表达以细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性染色。采用半定量法,分为“-”阴性和“+~++++”阳性 4 个级别,其中“+”以上均为阳性表达,记为 ER(+)或 PR(+),否则记为 ER(-)或 PR(-)。HER-2 以细胞膜呈清晰棕色为阳性,阳性<10%为(-),10%~30%为(+),>30%~50%为(++),≥50%为(+++);将 HER-2(-~++)称为非过度表达,HER-2(+++)称为过度表达^[3]。p53 阳性颗粒在细胞核,细胞核中出现棕黄色颗粒的细胞即为阳性细胞。每张切片选择 10 个高倍视野,每个视野观察 100 个肿瘤细胞,计算其中平均阳性细胞比例,着色细胞数<10%为阴性,≥10%为阳性^[4]。

1.4 统计学处理

用 SPSS 13.0 软件对计数资料进行 χ^2 检验,ER,PR,HER-2 及 p53 各组间采用 Spearman 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

基金项目:广东省深圳市科技计划重要资助项目(200801004);广东省深圳市科技计划一般资助项目(201002030)。

收稿日期:2009-11-20; **修订日期:**2010-01-20。

作者简介:陈伟财,广东省深圳市第二人民医院主治医师,主要从事乳腺外科方面的研究。

通讯作者:王先明 E-mail:wxm60@yahoo.com.cn

2 结 果

2.1 ER, PR, HER-2, p53 在乳腺癌中的表达及其与转移的关系

368 例乳腺癌组织标本中 ER 和 PR 在淋巴结转移的乳腺癌中阳性表达明显低于淋巴结未转移组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而 HER-2 及 p53 则在淋巴结转移的乳腺癌中表达明显高于淋巴结未转移组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 1)。

表 1 ER,PR,HER-2,p53 在乳腺癌中的表达及其与转移的关系($n=368$)

淋巴结转移与否	<i>n</i>	ER(+)	PR(+)	HER-2(+ + +)	p53(+)
		例(%)	例(%)	例(%)	例(%)
转移(+)	206	111(53.9)	105(51.0)	65(31.6)	142(68.9)
未转移(-)	162	128(79.0)	123(75.9)	18(11.1)	51(31.5)
χ^2		25.153	23.960	21.695	50.998
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 ER,PR,HER-2,p53 相关性的分析

368 例乳腺癌组织标本中 ER, PR, HER-2, p53 的表达分析发现, ER 与 PR 表达呈高度正相关 ($\gamma = 0.644$), HER-2 与 p53 表达呈低度正相关 ($\gamma = 0.197$) ($P < 0.05$) (表 2)。ER, PR 与 HER-2, p53 表达呈负相关 ($r = -0.312, r = -0.511, r = -0.300, r = -0.464, P < 0.05$) (表 3)。

表 2 ER 与 PR 以及 HER-2 与 p53 相关性分析($n=368$)

分组	<i>n</i>	ER		<i>n</i>	HER-2	
		(+)	(-)		(+ + +)	(- ~ + +)
PR(+)	228	203	25 ¹⁾	p53(+) 213	63	150 ²⁾
PR(-)	140	36	104	p53(-) 155	20	135

注:1) $r=0.644, P<0.05$; 2) $r=0.197, P<0.05$

表 3 ER,PR 与 HER-2,p53 之间相关性分析($n=368$)

分组	ER		PR	
	(+)	(-)	(+)	(-)
HER-2(+ + +)	31	52 ¹⁾	29	54 ³⁾
HER-2(- ~ + +)	208	77	199	86
p53(+)	94	119 ²⁾	91	122 ⁴⁾
p53(-)	145	10	137	18

注:1) $r = -0.312, P < 0.05$; 2) $r = -0.511, P < 0.05$; 3) $r = -0.300, P < 0.05$; 4) $r = -0.464, P < 0.05$

3 讨 论

大量研究表明, ER, PR, HER-2, p53 是评估乳腺癌治疗及预后的重要指标,目前我们对这四个生物学指标的测定及分析已广泛应用于临床。

乳腺是性激素依赖器官,其生长、发育和细胞的增殖均受雌激素和孕激素的影响,调控作用通过雌、孕激素与乳腺细胞上相应受体结合而发挥^[5]。ER 蛋白是由 2 个沉降系数为 4s,分子质量为 65 000 的激素结合蛋白分子所构成的二聚体。PR 是雌激素作用的最终产物,PR 的合成必须有雌激素作为启动,PR 的存在说明 ER 确实有其活力。单独 ER 阳性对乳腺癌内分泌治疗反应占 55%, ER, PR 同时阳性为 75% ~ 80%^[6]。ER, PR 的表达与淋巴结转移有关,表现在无淋巴结转移的乳腺癌中阳性表达较高^[7]。本组 368 例乳腺癌组织标本中 ER, PR 在淋巴结未转移组的阳性表达分别为 79.0% 和 75.9%,而在淋巴结转移组的阳性表达分别为 53.9% 和 51.0%,淋巴结未转移组的阳性表达明显高于淋巴结转移组 ($P < 0.05$)。此外,本研究显示 ER 与 PR 的表达呈高度正相关 ($\gamma = 0.644$),说明 ER 或 PR 表达者肿瘤分化程度相对的高,恶性程度相对的低,亦即易于表达 ER 或 PR;同时提示 ER 或 PR 表达呈阳性的乳腺癌患者对内分泌治疗有效,预后相对较好。

原癌基因 HER-2 是一种具有酪氨酸激酶活性的细胞膜糖蛋白,它亦称 neu 或 C-erbB-2 基因,位于 17 号染色体 q21 区带上,是一种编码相对分子质量为 185 kD 的酪氨酸蛋白,又称人类表皮生长因子相关基因^[8]。HER-2 是与乳腺癌发生发展密切相关的基因,过度表达的阳性率为 9% ~ 66% (平均 19.5%)^[9]。HER-2 阳性越强,肿瘤的侵袭性越强;有淋巴结转移者表达率明显高于无淋巴结转移者,表示 HER-2 阳性表达患者预后差^[10]。本研究显示 HER-2 蛋白在乳腺癌中总的过度表达率为 22.6% (83/368),其中有淋巴结转移组的过度表达率为 31.6%,而无淋巴结转移组的过度表达率为 11.1%,前者明显高于后者 ($P < 0.05$)。曲妥珠单克隆抗体 (trastuzumab) 是一种人鼠嵌合型单克隆抗体,与细胞表面 HER-2 蛋白结合,通过抑制细胞内 PI3K/AKT 生物信号途径下调细胞核内的信号传递,亦引导过度表达 HER-2 肿瘤细胞的抗体,以依赖性细胞毒作用 (ADCC) 而抑制肿瘤生长。以往的临床研究已证

明,单独使用曲妥珠单克隆抗体或联合化疗能有效治疗 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌,提高患者临床受益率^[11]。因此检测 HER-2 的必要性显得更为重要;它不但可作为乳腺癌预后判断的独立指标,同时对乳腺癌临床选择治疗方案提供重要指导。

p53 基因是人类肿瘤中最频繁突变的抑癌基因,有野生型和突变型两种亚型。野生型 p53 基因是抑癌基因,对细胞恶性表现呈现负调控,但它所表达的蛋白由于半衰期很短,很难在石蜡标本中检获,而突变型 p53 基因却转为致癌基因,它所表达的蛋白由于半衰期较长,可通过免疫组化方法检测到^[12]。p53 表达阳性与乳腺癌的复发和预后有关。p53 表达阳性提示患者有复发和预后不良的潜能,p53 在乳腺癌有淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移组,提示 p53 基因突变与肿瘤细胞转移有直接关系^[13-14]。本研究显示 p53 在乳腺癌中总的阳性表达率为 52.4% (193/368),其中在有淋巴结转移组的阳性表达为 68.9%,而在无淋巴结转移组的阳性表达为 31.5%,前者明显高于后者($P<0.05$)。此外,本文还显示 HER-2 与 p53 的表达呈低度正相关($\gamma=0.197$),但仍可初步提示 HER-2 或 p53 表达者肿瘤分化程度低,恶性程度高,易于表达 HER-2 或 p53,同时提示 HER-2 与 p53 表达呈阳性的乳腺癌患者预后相对地差。

不同类型的乳腺癌具有各自生物学行为和特征,相对应的治疗反应和预后也各不相同^[15]。ER,PR 阳性是乳腺癌预后较好的生物学特征,而 HER-2,p53 则是预后差的生物学特征。文献报道 ER,PR 与 HER-2,p53 的表达呈明显负相关^[16]。本研究结果与文献报道是一致的。提示联合检测乳腺癌组织中的 ER,PR 与 HER-2,p53 很有必要,一方面为乳腺癌患者预后作出评估有重要意义;另一方面可为乳腺癌患者选择合理的治疗方案提供依据,可能提高患者的无病生存率(DFS)及总生存率(OS)。

参考文献:

[1] 吴祥德,董守义. 乳腺疾病诊治[M]. 北京:人民卫生

出版社,2009:176.
[2] 方志沂. 乳腺癌[M]. 北京:北京大学医学出版社,2007:300-302.
[3] 郭欢续,白欧. 乳腺癌 ER,PR,HER-2 表达与临床病理特征[J]. 中国实验诊断学,2008,11(1):1390-1393.
[4] 赵广章,戚晓东,常志坤. p170 和 p53 在乳腺癌组织的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2008,3(16):357-359.
[5] 左文述. 现代乳腺肿瘤学[M]. 第2版. 济南:山东科学技术出版社,2006:319-335.
[6] 陈红秋,栗连秀,杨达平,等. ER,PR,C-erbB-2 及 p53 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 广西医学,2008,3(30):343-344.
[7] 王仪,何毅辉,陈昕,等. HER-2、EGFR、ER、PR 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 福建医药杂志,2008,6(30):91-93.
[8] Michael PD. Clinical significance of HER-2/neu over expression: Part 1 [J]. Princ Pract Oncol,1999,13(1):1-9.
[9] Lai LC. Role of steroid hormones and growth factors in breast cancer[J]. Clin Chem Lab Med,2002,40(2):969-974.
[10] 王佳妮,刘仁斌,梁惠珍,等. 乳腺癌组织中 HER-2、ER α ,ER β ,PR 的表达及其相关性分析[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2008,2(6):469-474.
[11] Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-Line treatment of HER-2 overexpressing metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol,2002,20(2):719-726.
[12] 董桂兰,张小楠,袁文棋. EZH2 和 p53 在乳腺癌中的表达及相关性探讨[J]. 中国肿瘤临床,2007,16(34):931-933.
[13] Benhattar J, Cerottin JP, Saraga E, et al. p53 mutations as a possible predictor of response to chemotherapy in metastatic colorectal carcinomas [J]. Int J Cancer,1996,69(3):190-192.
[14] 阮永威,田兴松,侯连泽. 乳腺癌 p16,p53 基因蛋白和 mRNA 的表达及其意义[J]. 中国普通外科杂志,2008,5(17):497-501.
[15] 王先明,吴家豪,王敏. 从分子生物学特征探讨乳腺癌个体化治疗策略[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2009,4(3):46-47.
[16] 刘静贤,高琨,刘毅强. 乳腺癌 C-erbB-2,p53,ER 和 PR 表达及意义[J]. 中国肿瘤临床与康复,2003,1(10):15-16.