

HER-2 基因在乳腺癌中的表达及其与雌激素受体亚型的关系

Expression of HER-2 gene in breast cancer and its relation with estrogen receptor

韩晶^{1,2}, 王培军^{1*}, 汤如勇³, 张静¹, 方建萍³

(1. 同济大学附属同济医院影像科, 上海 200065; 2. 同济医院妇保中心; 3. 同济医院病理科)

[摘要] 目的:探讨 HER-2 基因在乳腺癌中的表达及其与雌激素受体亚型(ER、ER)之间的关系。方法:应用免疫组化 EnVision 二步法检测 155 例手术切除的乳腺癌标本中的 HER-2、ER、ER 的表达。比较在不同临床参数下(绝经、肿块直径、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期) HER-2 的表达差异,并对 HER-2、ER、ER 三者之间的相关性进行分析。结果:155 例标本中 HER-2、ER、ER 的阳性表达率分别为 57.4% (89/155)、68.4% (106/155)、42.6% (66/155)。HER-2 在肿块 ≤ 2 cm、TNM 分期 I 期乳腺癌、无淋巴结转移患者中的表达明显低于在肿块 > 2 cm、II+III 期乳腺癌、有淋巴结转移患者中的表达 ($P < 0.001$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)。相关性分析显示,HER-2 与 ER 的表达呈负相关 ($r = -0.47$, $P < 0.001$),而 HER-2 与 ER 以及 ER 与 ER 的表达之间无显著相关性。结论:HER-2 可作为判断乳腺癌预后的重要指标,且同 ER 的表达呈负相关。

[关键词] 乳腺肿瘤;受体,雌激素;癌基因;预后

[中图分类号] R 737.9

[文献标识码] B

[文章编号] 0258-879X(2006)11-1268-02

目前,人们对乳腺癌的研究逐渐集中到分子生物学的水平。雌激素受体及各癌基因同乳腺癌的预后之间密切相关^[1-3],我们已经对雌激素受体、在不同状态乳腺组织中的表达进行了研究,发现两者在乳腺癌组织中的表达率明显增高^[4,5]。本研究检测了 HER-2 基因在乳腺癌组织中的表达,研究 HER-2 表达在乳腺癌发生、发展中的意义及其与 ER、ER 之间的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选择我院自 2000 年 1 月至 2004 年 12 月手术的乳腺癌患者 155 例,均为女性,年龄为 26~92 岁,平均 53.46 岁。均为单侧发病,78 例发生在左侧,77 例发生在右侧。术前均未经放、化疗。其中 42 例行标准根治术,101 例行改良根治术,7 例行单切术,5 例行乳房腺体切除及淋巴结清扫术。术后均经病理诊断,其中浸润性导管癌 104 例,导管内癌及伴微浸润 23 例,黏液腺癌 15 例,浸润性小叶癌 13 例。术后标本石蜡块均经免疫组化法检测其 ER、ER、HER-2 的表达。所有患者术后均在门诊治疗随访,15 例失访。140 例随访患者随访时间为 2~38 个月,中位随访时间为 20 个月。其中有 3 例死亡,均为浸润性导管癌患者。临床参数设定为绝经、肿块直径、淋巴结转移、远处转移及 TNM 分期,其中按是否绝经分为绝经前及绝经后;肿块直径以 2 cm 为界,分为 ≤ 2 cm 及 > 2 cm;淋巴结按病理诊断有无转移分组,对于行乳房单切未行淋巴结清扫的患者根据术前超声和钼靶摄片诊断来判断有无淋巴结转移;根据有无远处转移分组,主要为骨转移,少数为肺转移及肝转移,包括 3 例死亡患者;临床分期根据 WHO 的 TNM 分期,Ⅰ期为早期,Ⅱ+Ⅲ期为中晚期。

1.2 主要试剂与方法 每例蜡块行 4 μm 厚连续切片,采用免疫组化染色。HER-2 一抗为鼠抗人单克隆抗体,购自长岛公司;ER 一抗为鼠抗人单克隆抗体,购自 DAKO 公司;

ER 一抗为兔抗人多克隆抗体,购自 Santa Cruz 公司。二抗均为 EnVision 超敏二步法试剂盒,购自 Santa Cruz 公司。采用 OL YMPUS BX50 显微镜、OL YMPUS DP11 显微数码相机进行观察和拍照。

1.3 结果判定 HER-2 以细胞膜呈棕色、细胞质呈棕色或细胞膜和细胞质两者均呈棕色为肿瘤细胞免疫组织化学染色阳性。ER、ER 表达于肿瘤细胞核内,阳性细胞为细胞核内有棕黄色颗粒。随机计数 10 个高倍视野中 500 个癌细胞,计算出阳性细胞所占比例。HER-2 阳性细胞百分数 10% 者为阳性表达,ER 阳性细胞百分数 15% 者为阳性表达,ER 阳性细胞百分数 20% 者为阳性表达。所有切片均经有经验的病理医师在不了解患者临床资料的情况下独立阅片。

1.4 统计学处理 采用 χ^2 检验和相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HER-2 在乳腺癌中的表达 155 例患者中,HER-2 蛋白的阳性表达 89 例(57.4%)。其中绝经前患者阳性表达率为 65.1% (41/62),绝经后患者的阳性表达率为 52.2% (48/93);肿块直径 ≤ 2 cm 患者的阳性表达率为 49.0% (47/96),肿块直径 > 2 cm 的患者阳性率为 71.2% (42/59);有淋巴结转移的患者阳性率为 77.8% (42/54),无淋巴结转移的患者阳性率为 46.5% (47/101);有远处转移的患者阳性率为 84.6% (11/13),无远处转移的患者阳性率为 56.0% (71/127);临床分期早期的患者阳性率为 48.9% (44/90),晚期的患者阳性率为 69.2% (45/65)。统计学分析显示,HER-2 蛋

[作者简介] 韩晶,硕士,主治医师。

E-mail: hanjing779tj@yahoo.com.cn

*Corresponding author. E-mail:tongjipjwang@vip.sina.com

白表达水平与患者是否绝经、有无远处转移无关,但肿块小、分期早、无淋巴结转移的患者其阳性率低($P < 0.001$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$)。

2.2 癌基因及雌激素受体亚型之间的相关性 ER 的阳性表达为 106 例(68.4%),ER 的阳性表达为 66 例(42.6%)。ER 阳性表达的患者中 HER-2 阳性表达 44 例,ER 阳性表达患者中 HER-2 阳性表达 35 例,ER 阳性表达患者中 ER 阳性表达 48 例。相关分析显示,ER 和 HER-2 阳性表达呈负相关($r = -0.47$, $P < 0.001$),而 ER 和 HER-2、ER 和 ER 的表达之间无相关性。

3 讨论

HER-2 原癌基因产物是上皮细胞生长因子受体(EGFR)家族中的一员,又称为 c-erbB-2 或 Neu,HER-2 与配体结合后,构象发生改变,引起一系列“瀑布”式连锁反应,使细胞增殖加快、细胞周期加速、恶性表现增强,并出现抗凋亡现象。在人类,HER-2 多通过野生型基因的扩增和过表达激活。它在乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤中多伴随过度表达,约有 30% 的乳腺癌伴随 HER-2 的过表达。多数研究认为,HER-2 的过表达和乳腺癌侵袭性强、预后较差有关^[1]。Jukkola 等^[6]的研究发现,HER-2 过表达和肿瘤大于 3 cm、组织学分化较差有关。同时 HER-2 过表达绝经后乳腺癌妇女存活期较绝经前妇女更短。但也有学者认为 HER-2 的过表达与肿瘤大小无关。从本组资料中我们可以看到,HER-2 表达与肿瘤大小、腋淋巴结转移及乳腺癌分期有关,即在较大肿块、有腋淋巴结转移及非早期乳腺癌中有高表达,因而我们可认为,HER-2 过表达和乳腺癌预后较差有关,且需结合 herceptin 的治疗以加强疗效^[7]。

ER 和 ER 均属于甾体激素受体,二者在乳腺癌组织中表达的高低同乳腺癌生物学行为的关系研究是目前研究的热点。ER 为经典 ER,关于它的研究较多,通常认为 ER 阳性表达高的患者预后较好^[11];而关于 ER 与乳腺癌预后的关系,目前的意见不尽一致,但大多数研究认为 ER 对正常乳腺具有保护作用^[2]。笔者综合以往研究^[4,5]认为 ER 是乳腺癌预后的指标,即在乳腺癌中表达越高,预后越好。

本研究发现,HER-2 的表达和 ER 呈负相关,即 HER-2 在 ER (+) 乳腺癌中的表达明显低于在 ER (-) 乳腺癌中的表达。两者的相关性说明两者之间存在着一定的联系。Kunisue 等^[8]研究认为,ER 与 HER-2 信号转导通路可以相互影响。两者基因位点的表达可相互抑制,从而影响乳腺癌的预后。Akisik 等^[9]通过对某些 ER 和 HER-2 密码子的多形性及乳腺癌风险的研究表明,ER 和 HER-2 基因暗示了乳腺癌的发展和预后。在这些基因中,有一些多形性的基因位点已被识别并被认为和乳腺癌的风险有关。

ER 同 ER 均属于雌激素受体亚型,基因的位点不同,但蛋白质序列间有很大的同源性,因而两者之间应该存在着一定的相关性。Omoto 等^[10]的研究认为 ER 的阳性表达和 ER 有高度相关性,但本组结果并未发现两者在乳腺癌患者中的表达存在相关性。对 ER 研究的结论不同可能和其有

较多的变异体有关。目前能分离到它的几种剪切变异体,如 ER 1、ER 2、ER 3、ER 4、ER 5^[11],ER 在乳腺癌中的作用还可通过其亚型的变化来体现^[12]。因而,对 ER 及其剪切变异体的更深入的研究,将帮助我们更深的层次了解 ER 的特性,解释内分泌治疗中对于耐药和雌激素抵抗的困惑。

本研究还发现,ER 和 HER-2 在乳腺癌中的表达不存在相关性。同为雌激素受体,ER 和 ER 分别与 HER-2 的关系明显不同,这一点尚待今后对 3 种基因的更进一步的研究加以阐明。

[参考文献]

- [1] 沈镇宇,邵志敏.现代乳腺癌学进展[M].上海:上海科学技术文献出版社,2002:57-58.
- [2] Shaaban AM, O'Neill PA, Davies M P, et al. Declining estrogen receptor beta expression defines malignant progression of human breast neoplasia [J]. Am J Surg Pathol, 2003, 27: 1502-1512.
- [3] 徐彬,方志沂,刘君,等. ER 和 ER 在乳腺癌和癌旁组织内的表达[J].实用肿瘤杂志,2006,21:149-151.
- [4] 韩晶,王培军,汤如勇,等. ER 在乳腺癌中表达的意义[J].肿瘤,2006,26:264-266.
- [5] 韩晶,王培军,汤如勇,等.雌激素受体亚型在不同乳腺组织中的表达及其与乳腺癌关系的研究[J].同济大学学报(医学版),2005,26:21-24.
- [6] Jukkola A, Bloigu R, Soini Y, et al. C-erbB-2 positivity is a factor for poor prognosis in breast cancer and poor response to hormonal or chemotherapy treatment in advanced disease[J]. Eur J Cancer, 2001, 37:347-354.
- [7] Raff JP, Rajdev L, Malik U, et al. Phase study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2004, 4: 420-427.
- [8] Kunisue H, Kurebayashi J, Otsuki T, et al. Anti-HER-2 antibody enhances the growth inhibitory effect of anti-oestrogen on breast cancer cells expressing both oestrogen receptors and HER-2[J]. Br J Cancer, 2000, 82:46-51.
- [9] Akisik E, Dalay N. Estrogen receptor codon 594 and HER-2 codon 655 polymorphisms and breast cancer risk[J]. Exp Mol Pathol, 2004, 76:260-263.
- [10] Omoto Y, Inoue S, Ogawa S, et al. Clinical value of the wild-type estrogen receptor beta expression in breast cancer[J]. Cancer Lett, 2001, 163:207-212.
- [11] Leygue E, Dotzlaw H, Watson PH, et al. Expression of estrogen receptor beta1, beta2, and beta5 messenger RNAs in human breast tissue[J]. Cancer Res, 1999, 59: 1175-1179.
- [12] Fuqua SA, Schiff R, Parra I, et al. Expression of wild-type estrogen receptor beta and variant isoforms in human breast cancer[J]. Cancer Res, 1999, 59: 5425-5428.

[收稿日期] 2006-05-25

[修回日期] 2006-10-25

[本文编辑] 孙岩