

ER、PR、HER-2、EGFR 和 E-cadherin 在乳腺浸润性导管癌组织中的表达

武宁妮 朱益平

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 肿瘤内科 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨 ER、PR、HER-2、EGFR 和 E-cadherin 在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及关联性, 及其与临床病理特征之间的相关性。方法: 采用免疫组化法检测经手术病理确诊的 224 例乳腺浸润性导管癌患者的 ER、PR、HER-2、EGFR 和 E-cadherin 的表达情况, 采用等级相关分析关联性及其与乳腺浸润性导管癌患者病理特征之间的相关性。结果: ER、PR、HER-2、EGFR 和 E-cadherin 的阳性率分别为 64.3%、51.8%、38.4%、29.0%、88.4%。ER 与患者组织学分级和淋巴结转移有统计学意义; PR 表达与患者年龄、月经状况、组织学分级、临床分期有统计学意义; HER-2 蛋白表达与临床分期有统计学意义; EGFR 表达与淋巴结转移有统计学意义; E-cadherin 表达与组织学分级和淋巴结转移有统计学意义。ER 表达与 PR 表达呈正相关, 均与 HER-2、EGFR 表达呈负相关。结论: ER、PR、HER-2、EGFR 和 E-cadherin 表达与患者年龄、月经状况、组织学分级、pTNM 分期、淋巴结转移情况有一定关系, 其检测对乳腺浸润性导管癌的治疗方案有重要意义。

【关键词】ER; PR; HER-2; EGFR; E-cadherin; 乳腺浸润性导管癌

【中图分类号】R 737.9 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.06.009

Correlation analysis on ER , PR , HER-2 , EGFR and E-cadherin expression in invasive ductal carcinoma

WU Ningni ZHU Yiping

Department of Medical Oncology ,The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College ,Wuhu 241001 ,China

【Abstract】Objective: To determine the expression of estrogen receptor(ER) , progesterone receptor(PR) , HER-2 , EGFR and E-cadherin in invasive ductal carcinoma of breast , and investigate the pathological features of these genes and their associations with the predictive markers for this entity. **Methods:** The expression status of ER , PR , HER-2 , EGFR and E-cadherin were detected by immunohistochemical method in the invasive ductal carcinoma tissues from 224 patients , and the expression levels of these proteins with pathological features as well as associations with the markers were analyzed. **Results:** The positive rate of ER , PR , HER-2 , EGFR and E-cadherin expression was 64.3% , 51.8% , 38.4% , 29.0% , 88.4% and 29.0% , respectively in the invasive ductal carcinoma. ER was significantly correlated with the histological grade and lymph node metastasis; PR with age , menstruation , histological grade and clinical stage; HER-2 , with clinical stage; EGFR , with lymph node metastasis; and E-cadherin , with histological grade and lymph node metastasis. Spearman correlation analysis indicated that ER was positively correlated with PR , yet the two genes were negatively correlated with HER-2 and EGFR. No association was found in between HER-2 and EGFR , as well as ER , PR , HER-2 , EGFR and E-cadherin. **Conclusion:** ER , PR , HER-2 , EGFR and E-cadherin expression are associated with patients' age , menstruation status , histological grade , clinical stage and lymph node metastasis , suggesting that these genes can be important role in planning the profile for treatment of invasive ductal carcinoma of breast.

【Key words】ER; PR; HER-2; EGFR; E-cadherin; breast invasive ductal carcinoma

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,发病率不断上升,死亡原因多为远处转移。常见类型为浸润性导管癌,恶性程度高。本研究主要综合分析雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体(HER-2)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及关联性,及其与临床病理特征之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 12 月~2014 年 12 月在皖南医学院弋矶山医院经改良根治术切除的初治乳腺浸润性导管癌患者 224 例,均为女性,年龄 26~86 岁,中位年龄 50 岁,术前均未行放疗、内分泌及靶向治疗。根据 Elson and Eliis 分级法进行组织学分级,根据 2010 年第 7 版美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期标准进行 pTNM 分期,详见表 1。

收稿日期: 2016-03-04

作者简介: 武宁妮(1981-),女,主治医师,硕士,(电话) 15155306228,(电子信箱) wuningni@126.com;

朱益平,男,副主任医师,(电子信箱) aulft@126.com,通信作者。

1.2 免疫组化染色 EGFR 抗体购自上海源奇生物医药科技有限公司,其余抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司,采用免疫组化 SP 二步法对本标本进行检测,按试剂盒说明书操作。ER、PR 结果判定遵循《美国临床肿瘤学会/美国病理学会指南》^[1]; HER-2 表达按照 ASCO 临床实践指南推荐的评分系统判定^[2]; EGFR 定位在细胞膜或细胞浆,评判标准:无阳性细胞或阳性细胞数值<10%为(-);10%~50%为(+);51%~75%为(++);≥75%为(+++) 结果为(+)-(++) 均判断为阳性表达; E-cadherin 是细胞膜阳性表达,评判标准参照 Mahler-Araujo 等的评分方法^[3]。

1.3 统计学方法 计数资料使用百分率表示并采用 χ^2 检验,等级相关性分析使用 Spearman 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义 统计软件为 SPSS 18.0。

2 结果

2.1 ER、PR、HER-2、EGFR 和 E-cadherin 的阳性表达率 乳腺浸润性导管癌患者 224 例,其中 ER 阳性率 64.3% (144/224); PR 阳性率 51.8% (116/224); HER-2 蛋白阳性率 38.4% (86/224); EGFR 阳性率 29.0% (65/224); E-cadherin 阳性率 88.4% (198/224)。

2.2 ER、PR、HER-2、EGFR 和 E-cadherin 阳性表达与临床病理特征的关系 组织学分级越高,淋巴结有转移,ER 阳性表达率越低;年龄>50 岁者,已绝经者,组织学分级越高, pTNM 分期越高, PR 阳性表达率越低; pTNM 分期越高, HER-2 蛋白阳性表达率越高;淋巴结转移率高者, EGFR 阳性表达率越高;组织学分级越高,淋巴结有转移, E-cadherin 阳性表达率越低。见表 1。

表 1 ER、PR、HER-2、EGFR 和 E-cadherin 阳性表达与各临床病理特征之间的关系

	n	ER(+)	PR(+)	HER-2(+)	EGFR(+)	E-cadherin(+)
年龄/岁						
≤50	121	82	71	42	30	108
>50	103	62	45	44	35	90
χ^2		1.39	5.006	1.508	2.28	0.191
P		0.238	0.025	0.219	0.131	0.662
月经状态						
未绝经	122	85	74	43	30	108
已绝经	102	59	42	43	35	90
χ^2		2.386	8.443	1.122	2.55	0.005
P		0.066	0.004	0.29	0.11	0.946
肿瘤直径/cm						
≤2	78	54	45	26	20	67
>2	146	90	71	60	45	131
χ^2		1.275	1.672	1.295	0.663	0.726
P		0.259	0.196	0.255	0.416	0.394
组织学分级						
I~II 级	130	99	79	50	41	109
III 级	94	45	37	36	24	89
χ^2		19.005	10.013	0.001	0.956	6.242
P		0	0.002	0.98	0.328	0.012
pTNM 分期						
I~II 期	188	122	102	65	56	163
III 期	36	22	14	21	9	35
χ^2		0.188	4.09	7.211	3.336	-
P		0.664	0.043	0.007	0.562	0.088*
淋巴结转移						
无	131	114	61	46	45	110
有	93	30	51	40	20	88
χ^2		71.048	2.445	1.434	4.357	6.017
P		0	0.118	0.231	0.037	0.014

* 为 Fisher 精确概率检验。

2.3 ER、PR、HER-2、EGFR、E-cadherin 阳性表达相互之间的关系 ER 表达与 PR 表达呈正相关,均与 HER-2 蛋白、EGFR 表达呈负相关; HER-2 蛋白表达

与 EGFR 表达无相关性; E-cadherin 表达与 ER、PR、HER-2、EGFR 表达无相关性。见表 2。

表2 ER、PR、HER-2、EGFR、E-cadherin 阳性表达相互关系 (r_s)

	PR	HER-2	EGFR	E-cadherin
ER	0.717*	-0.216*	-0.139*	-0.066
PR	-	-0.304*	-0.151*	-0.127
HER-2	-	-	-0.1	0.057
EGFR	-	-	-	-0.106

* 表示 P<0.05。

3 讨论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,近年来发病率呈上升趋势^[4]。乳腺癌最常见的类型是浸润性导管癌,约占40%~75%。应用免疫组化技术对乳腺浸润性导管癌标本进行ER、PR、HER-2、EGFR和E-cadherin检测,可以行病变性质诊断,还对其选择个性化治疗提供依据。

ER和PR是乳腺浸润性导管癌的两个激素受体,是乳腺浸润性导管癌内分泌治疗用药重要指征和预后评估的指标^[5]。ER能够与雌激素特异性结合,形成激素-受体复合物,进入细胞核后产生生物学效应;PR是体内的雌激素和雄激素受体相结合形成的一种蛋白质^[6]。雌激素进入乳腺细胞内与受体结合后,形成激素-受体复合物,移向核内引发基因转录,合成PR。本研究结果显示ER表达与PR表达呈正相关,ER和PR均与HER-2、EGFR表达呈负相关,与E-cadherin表达无相关性,与文献报道一致^[7]。ER和PR阳性患者内分泌治疗多数有效,ER和PR中只有一项表达阳性的患者,预后也好于两项完全阴性的病人。

HER-2又称CerbB2或neu,是人类表皮生长因子受体2基因,位于染色体17q12-21.32,是一种原癌基因,编码相对分子质量为1.85×10⁵的跨膜糖蛋白^[8]。1987年Slamon等^[9]对189例乳腺癌患者研究发现HER-2阴性患者平均生存时间比HER-2过表达的患者长3~4年,提出HER-2基因扩增预示乳腺癌患者有不良的预后,首次报道HER-2蛋白表达阳性在乳腺癌中的意义。靶向治疗(包括曲妥珠单抗、拉帕替尼、厄妥索单抗和帕妥珠单抗)联合化疗是HER-2蛋白表达阳性的早期或转移性乳腺浸润性导管癌患者的标准治疗方案,可以明显减低复发率^[10]。NCCN指南中把HER-2单抗Pertuzumab(帕妥珠单抗)推荐为HER-2蛋白表达阳性乳腺癌的治疗用药,作用机制是通过阻断EGFR/HER-2和HER-2/HER-3的异源二聚化及其启动的下游信号通路而发挥作用。本研究发现HER-2蛋白在乳腺浸润性导管癌组织中的表达与ER、PR阳性表达呈

负相关,提示ER、PR和HER-2信号转导通路上存在某些关联。

EGFR是原癌基因CerbB1的表达产物,与三种配体EFG、TGF、AR结合,在肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要的作用,与HER-2、HER-3、HER-4同属表皮生长因子受体家族,是第一个被克隆和测序的酪氨酸激酶跨膜受体。EGFR在细胞的生长、增殖、分化、黏附以及移动过程中发挥重要的作用^[11],机制主要有:EGFR受体开始突变使EGFR处于持续活化状态,激活细胞里传导通路,增强上游至下游的信号;增强自分泌环的作用。本研究结果显示淋巴结转移率增高,EGFR阳性表达率也增高,因此,EGFR与肿瘤的转移可能存在相关性,与国内外研究结果^[12-13]一致。研究认为EGFR与ER、PR成负相关,说明之间存在密切联系。

E-cadherin属于钙依赖性跨膜糖蛋白,介导同源细胞之间进行黏附,维持细胞的极性,转导、识别细胞间的信号,维持和诱导上皮细胞正常的形态和分化,在乳腺癌组织中低表达或缺失往往提示该乳腺癌细胞有较高的侵袭性^[14]。正常表达水平的E-cadherin维持细胞正常的增殖和分化,抑制细胞的异常浸润和转移,E-cadherin表达下调后可激活Ras、MAPK等多条致癌信号通路,影响正常的细胞凋亡过程,促进肿瘤的发生,并且细胞-细胞间黏附作用容易破坏,使细胞连接松散,易浸润性生长,使肿瘤细胞的侵袭能力增加。本研究结果显示E-cadherin表达与乳腺浸润性导管癌侵袭性强、恶性程度高、易发生淋巴结转移有关,与相关报道一致^[15-16]。E-cadherin表达与ER、PR、HER-2、EGFR表达无相关性,因此认为E-cadherin是一个独立的预后指标。

乳腺浸润性导管癌的发生发展及转归是由多种因素共同影响、共同作用的结果。ER、PR、HER-2、EGFR和E-cadherin对乳腺浸润性导管癌的生长与分化进行调节,联合检测有助于综合评价乳腺浸润性导管癌生物学行为,为临床选择化疗方案、是否进行内分泌治疗或靶向治疗以及个体化治疗提供了依据。

【参考文献】

[1] HAMMOND ME, HAYES DF, DOWSETT M *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2784-2795.
 [2] WOLFF AC, HAMMOND ME, HICKS DG *et al.* Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer

- er: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(31) : 3997-4013.
- [3] MAHLER-ARAUJO B, SAVAGE K, PARRY S *et al.* Reduction of E-Cadherin expression is associated with non-lobular breast carcinomas of basal-like and triple negative phenotype [J]. Mol Cell Biol, 2012, 32(1) : 50-63.
- [4] CATSBURG C, MILLER AB, ROHAN TE. Adherence to cancer prevention guidelines and risk of breast cancer [J]. Int J Cancer, 2014, 135(10) : 2444-2452.
- [5] LI L, WANG Q, LV X *et al.* Expression and localization of estrogen receptor in human breast cancer and its clinical significance [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(1) : 63-68.
- [6] DALTOÉ RD, MADEIRA KP, DE CARVALHO AA *et al.* Evaluation of the progesterone receptor status in breast cancer using three different antibodies: a comparison by Allred score system [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 7(1) : 331-339.
- [7] ELEANOR F, NEED LUKE A, SELTH ANDREW P, *et al.* The unique transcriptional response produced by concurrent estrogen and progesterone treatment in breast cancer cells results in upregulation of growth factor pathways and switching from a Luminal A to a Basal-like subtype [J]. BMC Cancer, 2015, 15(1) : 791.
- [8] KRISHNAMURTI U, SILVERMAN JF. HER2 in breast cancer: a review and update [J]. Adv Anat Pathol, 2014, 21(2) : 100-107.
- [9] SLAMON DJ, CLARK GM, WONG SG *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. Science, 1987, 235(4785) : 177-182.
- [10] SINGH JC, JHAVERI K, ESTEVA FJ. HER2-positive advanced breast cancer: optimizing patient outcomes and opportunities for drug development [J]. Br J Cancer, 2014, 111(10) : 1888-1898.
- [11] 张景华, 王宝信, 汪萍, 等. 乳腺癌组织中 HSG 和 EGFR 的表达及其与临床病理特征的关系 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(1) : 24-26.
- [12] ZAIDA O, GOGAS H, DAFN IU *et al.* Evaluation of the prognostic and predictive value of HER-1/EGFR in breast cancer patients participating in a randomized study with dose-dense sequential adjuvant chemotherapy [J]. Oncology, 2007, 72(5/6) : 388-396.
- [13] 张朝林, 李宏, 李金平. EGFR、Ki-67、HER-2、E-cadherin 在乳腺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 宁夏医学杂志, 2013, 35(11) : 1046-1048.
- [14] 王红莉, 曲延刚, 李红, 等. 乳腺癌组织中上皮钙黏蛋白和 B 细胞淋巴瘤基因 2 的表达及其临床意义的研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(14) : 1990-1993.
- [15] 陈谦, 高超, 张磊. 乳腺癌组织中 E-cadherin 和 CD105 的表达 [J]. 山东医药, 2015, 55(5) : 32-34.
- [16] 邓淼, 刘红波, 刘起鹏, 等. E-钙黏蛋白在乳腺癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2015, 9(3) : 182-187.

《皖南医学院学报》2017 年征订启事

《皖南医学院学报》是中国科技论文统计源期刊, 中国科技核心期刊, 属综合性的医学类学术期刊。本刊旨在传播医学信息, 促进院内外学术交流, 推动教学、科研、医疗工作的进展。设有基础医学、药理学、临床医学、口腔医学、麻醉医学、影像医学、心理学、预防医学、大学生科技园地等栏目, 既可为高等医学院校师生的科研、医疗工作提供参考, 又可指导基层广大医务人员的临床实践。

本刊为双月刊, 国际标准 A4 开本(大 16 开), 102 页, 逢双月出版。国内统一刊号: CN34-1068/R, 国际标准刊号: ISSN 1002-0217。每期定价 15 元, 全年 90 元。发行: 中国邮政集团公司芜湖市分公司, 全国各地邮政局均可订购; 邮发代号: 26-235, 欢迎广大读者订阅。

地址: 皖南医学院学报编辑部(安徽省芜湖市弋江区文昌西路 22 号)

邮政编码: 241002, 电话: 0553-3932553, 电子信箱: wnyxyxb@163.com