

· 论 著 ·

青年乳腺癌 VEGF 和 EGFR 的表达及其与临床病理的关系

廖佳建, 叶长生[△], 刘民锋, 甄乐峰
(南方医科大学南方医院乳腺中心, 广州 510515)

摘要:目的 探讨青年乳腺癌患者血管内皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子受体(EGFR)表达情况以及与临床特点和病理学特征的关系。方法 收集 67 例临床病理资料完整的青年乳腺癌病例(年龄在 35 岁以下),用免疫组织化学方法检测癌组织中 VEGF 及 EGFR 的表达情况,并与患者 TNM 分期、腋淋巴结转移状况进行比较分析,选取同期 35 岁以上中老年妇女乳腺癌患者 410 例进行对照。结果 青年组乳腺癌 VEGF 及 EGFR 的阳性表达率分别为 61.19% 及 64.18%,中老年组分别为 41.46% 及 40.24%。青年组 VEGF 阳性率显著高于中老年组,差异有统计学意义($P < 0.01$);EGFR 阳性率也显著高于后者,差异有统计学意义($P < 0.01$),VEGF、EGFR 与 TNM 分期、腋淋巴结转移数目呈正相关,差异有统计学意义($P < 0.05$),随着 TNM 分期增加及腋淋巴结转移数目的增多,二者阳性表达率显著升高。结论 青年乳腺癌侵袭性强、预后差可能与癌组织中 VEGF 及 EGFR 的高表达有关;测量乳腺癌组织中 VEGF 及 EGFR 的表达情况对判断乳腺癌预后及指导治疗有一定的参考意义。

关键词:乳腺癌;青年;血管内皮生长因子;表皮生长因子受体

中图分类号:R737.9;R730.43

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)13-1652-02

Relationship between expressions of VEGF and EGFR of breast cancer with clinical pathology in young patients

LIAO Jia-jian, YE Chang-sheng[△], LIU Min-feng, et al.

(Department of Breast Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: Objective To study the expressions of VEGF and EGFR in young patients with breast cancer, and the correlation between their expressions and clinicopathological characteristics. **Methods** The expressions of VEGF and EGFR in 67 young patients with breast cancer (under 35-year-old) recent years were detected by using immunohistochemical method, and the relationship of the clinical pathology such as tumor TNM staging, axillary lymph node metastasis and biological characteristics were compared and analyzed. Another 410 patients (over 35-year-old) with breast cancer at the same period served as control. **Results** Positive rates of VEGF and EGFR were 61.19%, 64.18% separately in young patients, and 41.46%, 40.24% were found in the other ages. VEGF was over-expressed significantly in young patients compared with the other ages ($P < 0.01$); EGFR was over-expressed significantly in young patients compared with the other ages ($P < 0.01$); VEGF and EGFR were positively correlated with TNM staging and axillary lymph node metastasis in two groups ($P < 0.05$), and the positive rates increased with progress of the TNM staging and axillary lymph node metastasis. **Conclusion** Breast cancer in young woman was enhanced invasive and poor prognosis, may be closely related to over-expressed of VEGF and EGFR. Testing VEGF and EGFR are helpful to the better prognosis and therapy.

Key words: breast cancer; Young patients; vasculia endothelial growth factor; epidermal growth factor receptor

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,好发于 40~60 岁妇女。但近年来乳腺癌的发病年龄呈现年轻化的趋势,临床上青年乳腺癌已不少见。一般认为 35 岁以下青年乳腺癌患者在生物学行为及预后方面不同于其他年龄段患者。为此,作者对本院近年来收治的 35 岁以下乳腺癌病例进行回顾性分析,重点分析癌组织中血管内皮生长因子(vasculia endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达情况及其与 TNM 临床分期和腋淋巴结转移数目的关系,以期进一步探讨青年乳腺癌临床病理学特征。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集本院普外科 2005 年 1 月至 2008 年 12 月乳腺癌患者 477 例,均为女性,其中小于或等于 35 岁 67 例,占 14.05%,年龄最小 23 岁,中位 32 岁。肿块小于或等于 2 cm 15 例,2~5 cm 36 例,大于 5 cm 16 例。以同期 35 岁以上手术后经病理证实的中老年乳腺癌 410 例作为对照组,年龄 36~83 岁,中位 46 岁。根据患者临床状况行乳腺癌改良根治术、乳腺癌保留乳房手术,术后根据病情行辅助化疗、放疗及辅助内分泌治疗。

1.2 免疫组织化学检测 VEGF 及 EGFR 的表达 鼠抗人 VEGF 单克隆抗体、鼠抗人 EGFR 单克隆抗体均购自北京中

杉金桥生物技术有限公司,MaxVisionTM 试剂盒和 DAB 试剂盒购自福州迈新生物技术开发有限公司。乳腺癌组织标本经 10% 甲醛固定,石蜡包埋,切片厚度 5 μm 。染色程序严格按照试剂盒说明书要求进行。以 PBS 取代一抗作阴性对照,用已知阳性反应片作阳性对照。免疫组织化学检测结果判断:VEGF 染色乳腺癌细胞胞浆,EGFR 染色乳腺癌细胞胞浆和(或)胞膜,低倍镜下分别选取阳性细胞最密集区,然后在高倍视野下计数肿瘤细胞,高倍视野下 VEGF、EGFR 阳性细胞大于 10% 者为阳性病例;阳性细胞小于 10% 者为阴性病例。

1.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理,青年组和中老年组 VEGF、EGFR 表达率与乳腺癌 TNM 分期及腋淋巴结转移的相关性分析采用 Spearman 相关分析;VEGF、EGFR 表达在临床分期和淋巴结转移各组间的差异性采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

临床病理分期方法参照参考文献[1]:青年组中 I 期乳腺癌为 11 例,II 期为 39 例,III 及 IV 期为 17 例;对照组分别为 21、252、137 例。青年组浸润性导管癌 46 例,浸润性小叶癌 8 例,髓样癌 3 例,黏液腺癌 7 例,导管内癌 3 例;对照组浸润性导管癌 353 例,浸润性小叶癌 21 例,髓样癌 13 例,黏液腺癌 13 例,

[△] 通讯作者, E-mail: yechsh2006@126.com。

乳头 Paget 病 4 例,小管癌 4 例及大汗腺癌 2 例。青年组与中老年组在病理学分型、VEGF、EGFR 的表达与 TNM 分期及其与腋淋巴结转移情况见表 1、2。

表 1 两组临床病理资料比较[n(%)]

观察项目	青年组	中老年组	P	
病理学分型	浸润性导管癌	46(68.66)	353(86.10)	<0.01
	浸润性小叶癌	8(11.94)	21(5.12)	<0.05
	其他类型	13(19.40)	36(8.78)	<0.01
TNM 分期	I 期	11(16.42)	21(5.12)	<0.01
	II 期	39(58.21)	252(61.46)	>0.05
	III、IV 期	17(25.37)	137(33.41)	>0.05
腋淋巴结转移 0 个		21(31.34)	155(37.81)	>0.05
	1~3 个	14(20.90)	143(34.88)	<0.05
	≥4 个	32(47.76)	112(27.31)	<0.01

表 2 两组 VEGF、EGFR 表达的差异性[n(%)]

组别	VEGF		EGFR	
	(+)	(-)	(+)	(-)
青年组	41(61.19)*	26(38.80)	43(64.18)	24(35.82)
中老年组	170(41.46)	240(58.53)	165(40.24)	245(59.76)

与中老年组比较, * : $\chi^2=9.089, P=0.003$; Δ : $\chi^2=13.416, P=0.000$ 。

3 讨 论

近年来,青年乳腺癌发病率呈现逐年上升的趋势,文献报道目前青年乳腺癌(≤35 岁)约占乳腺癌总数的 15%~25%^[2]。本组青年乳腺癌的发病率为 14.05%,与文献报道相近。青年乳腺癌与中老年乳腺癌相比,有其不同的临床生理特点,一般认为青年乳腺癌有较强的侵袭性,病情发展快,腋窝淋巴结转移高,预后不良^[3-4]。本研究中,青年组和中老年组 TNM 分期中 II 期和 III、IV 期乳腺癌比较差异虽无统计学意义,但资料显示 III、IV 期乳腺癌患者中老年组(33.41%)高于青年组(25.37%),考虑原因可能与本组青年人保健意识较强,就诊较早,而中老年人普遍就诊较晚有关;或者也可能与本资料青年组病例数较少有关。

血管生成对肿瘤的发生、侵袭和转移至关重要,是肿瘤增殖与发生转移的主要影响因素^[5]。VEGF 是目前所知道的最强的直接作用于血管内皮细胞的生长因子,在肿瘤生长过程中,VEGF 的产生能直接促进血管内皮细胞分裂、增殖,还可刺激内皮细胞分泌多种蛋白酶和血浆酶原激活物,降解血管基底膜,介导内皮细胞迁移和浸润,导致血管形成加快,加速演化过程^[6]。本研究中,青年组 VEGF 阳性率明显高于中老年组,且随着 TNM 分期、淋巴结转移数目的增加而增加,说明肿瘤血管的生成与青年和中老年女性乳腺癌的肿瘤增殖和淋巴侵袭相关;TNM 临床分期和淋巴结转移是估计病情、判断预后并制定有针对性的治疗方案以及客观评价疗效的重要因素之一,VEGF 与其的相关性提示 VEGF 在这些方面也起着一定的作用。

表皮生长因子家族是正常细胞生长、分化和存活的重要调节因子。EGFR 是酪氨酸蛋白激酶受体的原型,与家族其他成员一样,EGFR 的激活依赖于共同的受体和配体的磷酸化相互作用,从而激活亚细胞通路。这些 EGFR 信号通路将会加快肿瘤细胞增殖和血管再生,减少细胞凋亡。相关研究证明,

EGFR 在多种不同的实体瘤患者中过度表达,如鼻咽癌、卵巢癌、大肠癌等,常与预后不良、肿瘤血管形成和肿瘤的转移有关^[7-9]。本研究表明,EGFR 表达与青年、中老年乳腺癌患者的 TNM 分期及淋巴结转移数量有明显相关性,说明 EGFR 在乳腺癌的进展过程中可能起到了一些作用^[10-11]。随着 TNM 分期的增加及腋淋巴结转移数目的增加,EGFR 的表达也逐渐增强,说明 EGFR 参与了乳腺癌的发展过程,EGFR 表达阳性的细胞具有的侵袭性更高,更具有早期向淋巴结转移的倾向^[12],因此 EGFR 可作为判断乳腺癌恶性程度的一个指标^[13]。目前,针对 EGFR 过度表达的分子靶向治疗药物拉帕替尼已经上市,它为乳腺癌的治疗带来了新的契机。

对青年乳腺癌的研究中,除加深 ER、PR、HER-2 等研究外,还需加强对 VEGF、EGFR 等作用机制的研究,这对评估预后及指导治疗更有意义。

参考文献:

- [1] Mccready DR, Yong WS, Ng AK, et al. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and falsenegative rates[J]. J Natl Cancer Ins, 2004, 96(21): 873.
- [2] Elisabetta R, Gerald F, Helena M, et al. Survival of young and older breast cancer patients in geneva from 1990 to 2001[J]. Eur J cancer, 2005, 41(2): 1446.
- [3] Curigliano G, Rigo R, Colleoni M, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer : response according to biologic and endocrine features[J]. Clin Breast Cancer, 2004, 65(2): 125.
- [4] Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women [J]. Eur J Cancer, 2003, 39(18): 2632.
- [5] 程琪辉, 孙淑华, 姜美霞, 等. 恶性肿瘤患者血清 VEGF 的检测及临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2005, 17(3): 180.
- [6] 汤红平, 张雅洁, 顾莹莹, 等. VEGF-C 和 VEGF-D 在乳腺癌中的表达及作用[J]. 肿瘤, 2006, 26(6): 551.
- [7] 傅江涛, 赵碧芳, 胡向荣, 等. 表皮生长因子受体在鼻咽癌中的表达及意义[J]. 中国耳鼻喉颅颌外科杂志, 2004, 10(5): 271.
- [8] 侍立志, 王兆春. EGF、EGFR 和 PCNA 表达与大肠癌临床病理学特征及关系[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(4): 253.
- [9] 陈爱平, 张晶, 刘辉, 等. EGFR、MVD 和 LRP 在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15(3): 248.
- [10] Lu H, Shu XO, Cui Y, et al. Association of genetic polymorphisms in the VEGF gene with breast cancer survival [J]. Cancer Res, 2005, 50: 15.
- [11] 张苜, 吴小翎. VEGF 受体与肿瘤的关系[J]. 重庆医学, 2006, 35(3): 267.
- [12] Qianren J, Hemminki K, Enquist K. Vascular endothelial growth factor polymorphisms in relation to breast cancer development and prognosis[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11: 3647.
- [13] 刘胜春, 吴凯南. 青年乳腺癌 282 例临床分析[J]. 重庆医学, 2005, 34(12): 1789.