

• 临床研究 •

乳腺癌与 HER-2 过表达的关系及治疗策略

唐 锐

(广西桂东人民医院肿瘤科, 广西梧州 543001)

摘 要:目的 探讨乳腺癌中的 HER-2 的表达及意义,研究患者的腋窝淋巴结转移、TNM 分期、组织学类型、PR 和 ER 间的关系以及 HER-2 过度表达的药物治疗策略。**方法** 选择该院 2008 年 5 月至 2012 年 5 月收治的确诊为乳腺癌的 84 例患者,对这 84 例患者进行检查,并将其病情分类,应用免疫组织化学(SP)法对其进行检测,将结果与正常乳腺组织的样本进行对照。**结果** 乳腺癌患者乳腺组织内的 HER-2 因子受体要高于正常的乳腺组织,差异有统计学意义($P<0.05$),患者乳腺癌组织中 HER-2 受体的表达与其 TNM 分期、组织学类型无关($P=0.256, 0.157$)。**结论** HER-2 在乳腺癌的发生发展中起关键作用,能够为乳腺癌患者的诊断、多靶向治疗提供依据。

关键词:乳腺肿瘤;人表皮生长因子受体-2;药物治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.29.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)29-3498-02

Relations between Breast Cancer Treatment Strategy and HER-2 Overexpression

Tang Kun

(Department of Oncology, Guidong People's Hospital, Wuzhou, Guangxi 543001, China)

Abstract: **Objective** To study the expression of HER-2 expression in breast cancer and the significance, and to look into relations between axillary lymph node metastasis in patients, TNM, T staging, histological type, PR and ER as well as drug treatment strategy of HER-2 over expression. **Methods** Eighty-four cases of patients admitted by this hospital from May 2008 to May 2012 diagnosed with breast cancers were selected, 84 patients were examined in this hospital, and conditions of patients were classified, they were tested by use of Streptavidin-Peroxidase (SP method), test results and samples of normal breast tissues were compared. **Results** The level of HER-2 factor receptor in mammary gland tissues of patients with breast cancer was higher than that within normal breast tissue, the difference was statistically significant ($P<0.05$), the expression of HER-2 receptor in patients with breast cancer tissue was unrelated to TNM staging, histological type (P values were 0.256 and 0.157 respectively). **Conclusion** HER-2 plays a key role in the identifying the generation and development of the breast cancer, and it can provide the basis for the diagnosis, multi-targeted therapy of patients with breast cancers.

Key words: breast neoplasms; epidermal growth factor receptor-2; drug therapy

乳腺癌是一种较为常见的女性疾病。乳腺癌是女性癌症中最常见的恶性肿瘤,HER-2 能够在肿瘤细胞中有明显的表达^[1],这与肿瘤的发生、发展、恶化有极其密切的关系,因而,探讨该因子的表达与乳腺癌发展的关系能够在临床中更好的对此类疾病进行诊断和治疗^[2]。选择本院收治的确诊为乳腺癌的 84 例患者,对这 84 例患者进行了检查,并将其病情分类,通过应用免疫组织化学(SP)法对其进行检测,将其检测的结果与正常乳腺组织的样本进行对照。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2008 年 5 月至 2012 年 5 月收治的确诊为乳腺癌的患者 84 例。其中,男 2 例,女 82 例。年龄在 26~83 岁,平均(44.5±6.7)岁。所有病例在此之前均未进行过化疗和放疗。其组织学分型主要包括:低、未分化腺癌 30 例,高、中分化腺癌 56 例。再选择正常乳腺组织的样本,将其与乳腺癌组织样本进行对照。病患在临床症状上的比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有乳腺癌样本由穿刺活检和手术切除获得,全部为常规石蜡切片,病理确诊后采用 SP 法检测 HER-2 表达情况。

1.2 方法

1.2.1 药剂 本研究所采用的试剂是:DAB 显色剂、SABC 试剂盒、HER-2 单克隆抗体。所有药剂均购于北京中杉金桥生

物技术有限公司。

1.2.2 检验方法 本研究的检验方法是:采用 SP 法,严格根据说明按照要求进行操作。首先使用石蜡切片,并使其脱蜡至水,再用浓度为 3% 的过氧化氢溶液去除其中的内源性过氧化物酶成分,使用 0.01 mol/L 的柠檬酸缓冲液将其进行煮沸处理后再将其复原,此后加入 HER-2 单克隆抗体,进行孵化,部分组织还需进行活检^[3],然后将该标本用 2% 的甲醛加以固定,使用 DAB 进行染色,再使用苏木素试剂进行复染,将此标本与实验前已知的阳性标本进行对照。每次染色还需注意,要使用磷酸盐缓冲液作为阳性对照代替一抗进行阴性对照^[4]。

1.2.3 结果评判 HER-2 细胞核不着色,并且其阳性染色位于细胞膜和(或)细胞质中,视为有效表达。阳性结果评判:采用阳性百分比的计算方法,500 个肿瘤细胞内每 100 个肿瘤细胞中阳性肿瘤的细胞数为 15% 即为阳性,HER-2 阳性细胞的棕黄色颗粒主要位于胞浆和肿瘤细胞膜中。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计数资料采用率表示,用 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 等级相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 乳腺癌中 HER-2 因子受体在正常组织与乳腺癌组织中

表达分析 乳腺癌患者乳腺组织内的 HER-2 因子受体要高于正常的乳腺组织,差异有统计学意义($P<0.05$),患者乳腺癌组织中 HER-2 受体的表达与其 TNM 分期、组织学类型无关($P=0.256,0.157$)。乳腺癌中 HER-2 因子受体在正常组织与乳腺癌组织中表达的比较见表 1。正常乳腺组织与乳腺癌组织之间 HER-2 因子阴性表达比较差异有统计学意义($P<0.01$);正常乳腺组织与乳腺癌组织之间 HER-2 因子阳性表达比较差异有统计学意义($P<0.01$);HER-2 因子表达阳性率在正常乳腺组织与乳腺癌组织之间比较差异有统计学习意义($P<0.01$)。

表 1 乳腺癌中 HER-2 因子受体在正常组织与乳腺癌组织中表达的比较($n=84$)

组别	阴性(n)	阳性(n)	阳性率(%)
正常乳腺组织	80	4	4.76
乳腺癌组织	3	81	96.42
χ^2	141.19	141.19	165.64
P	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 HER-2 的表达与临床病理特征的关系 HER-2 的表达与临床病理特征之间关系见表 2。HER-2 的表达与非浸润性癌、早期浸润癌、浸润性特殊型癌、浸润非特殊型癌、TNM 分期之间关系数据比较差异无统计学习意义($P>0.05$);HER-2 的表达与腋窝淋巴结转移、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)之间关系数据比较差异有统计学习意义($P<0.05$)。

表 2 HER-2 的表达与临床病理特征的关系(n)

临床病理特征	n	HER-2 阳性	HER-2 阴性	χ^2	P
组织学类型				3.647	0.302
非浸润性癌	5	1	4		
早期浸润癌	3	1	2		
浸润性特殊型癌	13	1	12		
浸润非特殊型癌	63	21	42		
TNM 分期				7.032	0.134
0 期	7				
2 期	5				
I 期	31	7	26		
II 期	37	11	26		
III 期	21	9	12		
IV 期	2	1	1		
腋窝淋巴结转移				11.337	0.001
有	45	16	29		
无	53	11	42		
ER				6.298	0.012
阳性	62	13	49		
阴性	41	17	24		
PR				4.998	0.026
阳性	63	18	45		
阴性	39	13	26		

3 讨 论

乳腺癌是一种高发病率、高致死率、高致残率的疾病^[7]。因为在手术过程中极易出现大出血,因而该病的预后往往较差^[8]。迄今为止,医学界在采用什么方法能够更有效的治疗乳腺癌的问题上有很大的争议,既包括手术中对神经损伤的产生原因、环境、临床的治疗方法及手段的不明晰,也包括在该研究领域收集的资料的完整性较差^[9]。而近年来推出的外科手术加化疗的方式在对乳腺癌进行治疗时有着针对性更强、手术时间较短、疗效好的特点,因此一经推出就受到了许多患者的好评^[10]。

HER-2 是一种原癌基因,该受体主要是以单体形式存在且无活性,只有在与配体进行接触后,才会引起其体内的胞浆内酪氨酸激酶区与受体产生二聚化反应^[11],出现自身磷酸化,激活其体内的信号,将该信号传导至通路内,由此可见,肿瘤的发展与乳腺癌中 HER-2 因子受体的表达有重要的联系。国内外的大量研究显示,乳腺癌中表皮生长因子受体含量较高会导致患者的肿瘤细胞出现增殖、黏附、转移、变形、侵袭等活动^[12-13],还会导致患者的血管大范围生成,并且会阻止机体消灭癌细胞^[14]。本研究通过对 84 例乳腺癌患者进行了检查,并将其病情分类,通过应用 SP 法对其进行检测,将结果与正常乳腺组织的样本进行对照。研究显示,乳腺癌患者乳腺组织内的 HER-2 因子受体要高于正常的乳腺组织,差异有统计学习意义($P<0.05$),患者乳腺癌组织中 HER-2 因子受体的表达与其 TNM 分期、淋巴结转移、浸润深度、病理分级无关。研究还发现,乳腺癌组织中 HER-2 受体的含量在乳腺癌细胞中的表达均高于在正常细胞中的表达,并且肿瘤患者的临床分期、肿瘤细胞分化情况都会与乳腺癌组织中 HER-2 因子受体的表达有关。由此可见,乳腺癌中 HER-2 因子受体在乳腺癌的发生、发展中起关键作用,对该因子的监控可以更好地为乳腺癌患者的诊断、治疗提供依据^[15],并且该检测指标可以为靶向治疗、内分泌、化疗提供依据。

参考文献:

[1] 陈颖,李睿,刘源,等. 免疫组化和 PCR 检测乳腺癌 Her-2、EGFRt 和 CK5/6 过表达水平用于乳腺癌疗效的评估[J]. 哈尔滨医科大学学报,2013,47(1):56-59.

[2] 黄红艳,江泽飞,王涛,等. 贝伐珠单抗联合多西他赛治疗 Her-2 阴性复发转移性乳腺癌的疗效观察[J]. 中国癌症杂志,2011,21(3):220-224.

[3] 张聚良,姚青,陈江浩,等. 曲妥珠单抗对 HER-2 阳性早期乳腺癌外周血循环肿瘤细胞的影响[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(2):279-281.

[4] 王雅杰,王宁. ER 及 Her-2 对乳腺癌治疗策略的影响[J]. 中国癌症杂志,2010,20(10):721-725.

[5] 贾臻. 乳腺癌 ER、PR 及 Her-2 的表达状态与 18F-FDG 摄取的研究进展[J]. 中国癌症杂志,2011,21(10):807-811.

[6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. Her-2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. 中国癌症杂志,2012,22(4):314-318.

[7] 汪泽兴. HER-2 阳性炎性乳腺癌的靶向治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2013,18(1):74-77.

[8] 缪景霞,黄娜,周小平,等. HER-2 表达情况及治疗方法对乳腺癌患者治疗期间生活质量的影响[J]. 护理学报,2010,17(21):68-71.

(下转第 3502 页)

通过对 FERHDL 的测定对冠心病的发生作出一定的预测,并对冠心病的治疗提供可靠的临床实验证据。

研究发现游离胆固醇进行酯化的速率与 LCAT 密切相关,即可用 FERHDL 进行测量表示^[9]。本研究发现,冠心病组患者的 FERHDL 明显高于对照组,且本研究中所有患者均排除药物的干扰。对于冠心病病变范围和程度进行亚组比较分析,发现随着冠状动脉病变范围的增加 FERHDL 也升高,且经过统计学分析比较发现,在三支以上的严重冠心病组患者的 FERHDL 显著高于其他两组,差异具有统计学意义。

研究显示,由于对于 FERHDL 体外测定与体内实际情况存在一定的差异性,体外测定 FERHDL 的升高表示 HDL 的成熟增多,且 HDL 对抗机体动脉粥样硬化降低其危险度。但结果显示随着冠心病病变程度的增加,而 FERHDL 升高即 HDL 升高,主要考虑原因为体外测量环境的改变更利于 HDL 的酯化即血中底物 HDL 水平较高的,为此则说明机体内在不良因素的综合作用下 HDL 的胆固醇酯化成熟较少。为此对于冠心病与 FERHDL 的具体关系采用脂蛋白的细小类别进行分析^[10-11]。

冠心病的危险因素常由于机体脂代谢异常即 HDL-C 的降低和 LDL-C 的升高,对于脂蛋白亚类群细分, HDL 中主要是直径较大的 HDL2 脂蛋白抗动脉粥样硬化作用较强。LDL 中则是直径较小的 LDLb 脂蛋白致动脉粥样硬化作用较强^[12-14]。本研究通过对脂蛋白亚群的进一步分析显示, FERHDL 与脂蛋白亚群里直径的大小存在显著的相关性。FERHDL 值越高,直径大的 HDL2-C 少,而直径小的 LDL-C 较多,即机体内经过一系列的脂代谢过程,促进机体的动脉粥样硬化的发生和发展。

总之, FERHDL 可以更为准确的反应机体脂蛋白的代谢分布情况,更有利于对冠心病危险性的预测分析,仍需进一步大规模研究分析进行临床推广应用。

参考文献:

[1] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. N Engl J Med, 2011, 365(24):2255-2267.

[2] Gielen S, Landmesser U. A new look at HDL in coronary disease; can we escape natural history? [J]. Heart, 2011, 97(23):1899-1901.

[3] 黄炫生, 张励庭, 刘卫其, 等. 高密度脂蛋白胆固醇与老年冠心病的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(16):

3381-3383.

[4] 汪克纯, 王曦, 张冬颖, 等. 血浆高密度脂蛋白胆固醇水平与选择性冠状动脉造影患者冠状动脉病变的关系[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(21):3070-3071.

[5] 刘荣均, 杨汝文. 血清非高密度脂蛋白胆固醇与三酰甘油的相关性分析[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(16):411-412.

[6] 王舒. 高密度脂蛋白胆固醇与冠心病[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2012, 6(15):4416-4418.

[7] Inamori T, Goda T, Kasezawa N, et al. The combined effects of genetic variation in the SIRT1 gene and dietary intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on serum LDL-C and HDL-C levels; a population based study [J]. Lipids Health Dis, 2013, 12(1):4.

[8] Burns V, Sharpe LJ, Gelissen IC, et al. Species variation in ABCG1 isoform expression; implications for the use of animal models in elucidating ABCG1 function[J]. Atherosclerosis, 2013, 226(2):408-411.

[9] 陈刚, 秦勤, 李杨, 等. 冠心病患者血浆脂联素水平及其基因多态性与小而致密的低密度脂蛋白胆固醇的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(9):752-756.

[10] Younis NN, Soran H, Pemberton P, et al. Small dense LDL is more susceptible to glycation than more buoyant LDL in Type 2 diabetes[J]. Clin Sci, 2013, 124(5):343-349.

[11] 范倩燕, 刘雯, 鲍彩丽, 等. 高三酰甘油患者小而密低密度脂蛋白胆固醇的检测及临床意义[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(4):415-416.

[12] 李小玲, 李颖, 王瑞涛. 不同水平的低密度脂蛋白胆固醇人群踝脉搏波传导速度的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(5):532-534.

[13] hilakarathna SH, Rupasinghe H P, vasantha, needs Paul W. Apple peel bioactive rich extracts effectively inhibit in vitro human LDL cholesterol oxidation[J]. Food Chem, 2013, 138(1):463-470.

[14] King DE, Mainous AG, Matheson EM, et al. Impact of healthy lifestyle on mortality in People with normal blood pressure, LDL cholesterol, and C-reactive protein[J]. Eur J Prev Cardiol, 2013, 20(1):73-79.

(收稿日期:2013-05-20 修回日期:2013-06-22)

(上接第 3499 页)

[9] 张青, 李小欢, 杨真, 等. 110 例乳腺癌患者 HER-2 基因扩增状况及其与临床病理特征的关系[J]. 中国医药导报, 2013, 10(11):86-88.

[10] 钟慕仪, 张爱玲, 吴丽华, 等. 赫赛汀治疗 Her-2 阳性乳腺癌 56 例疗效和毒性观察[J]. 中国医药导报, 2011, 8(7):71-72.

[11] 万轲, 王雅杰. 血清游离 HER-2 在乳腺癌患者检测的临床意义[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(11):46-50.

[12] 厉飞, 张喜平, 陈道宝. 雌孕激素及 HER-2 受体表达在乳腺癌进展中的差异性[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(3):356-359.

[13] 徐昊平, 金冶宁, 马韬, 等. 血清 HER-2 单独及联合检测在乳腺癌随访中的意义[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(5):899-903.

[14] 王永凤, 韩建军, 刘建霞, 等. ER、PE、HER-2 表达阴性乳腺癌的临床病理特点分析[J]. 山东医药, 2010, 50(14):73-74.

[15] 汪海新, 应明真, 王梅. ER、PR、HER-2、P53 在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及临床意义[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(2):27-31.

(收稿日期:2013-05-19 修回日期:2013-06-05)