

乳腺癌中 c-erbB-2 癌基因和 mdr-1 基因的检测及相关性研究

程 晶,徐 洁,周云峰,伍 钢

摘要:目的 检测原发性乳癌中 c-erbB-2 扩增和 mdr-1 表达的情况,并探讨二者的相关性。方法 分别采用 PCR 和 RT-PCR 法检测 47 例乳癌中 c-erbB-2 扩增和 mdr-1 表达。结果 c-erbB-2 扩增与组织学分级和腋淋巴结阳性数有关,有统计学意义。ER、PR 阴性与阳性乳癌比较,非浸润性与浸润性乳癌比较,c-erbB-2 扩增均有显著性差异。mdr-1 表达与组织学分级有关,有统计学意义。mdr-1 表达与 c-erbB-2 扩增之间无统计学意义。结论 c-erbB-2 扩增与乳癌的组织学分级、腋淋巴结阳性数、ER、PR 状态、组织学类型有关,mdr-1 表达只与组织学分级有关,c-erbB-2 扩增与 mdr-1 表达无关。

关键词: 乳腺癌;c-erbB-2 癌基因;mdr-1 基因

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2002)02-0128-03

Study on the correlation between c-erbB-2 amplification and mdr-1 expression in breast cancer

CHENG Jing, XU Jie, ZHOU Yun-feng, et al

Department of Radio-Chemotherapy,

Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: Objective To investigate the c-erbB-2 amplification and the mdr-1 expression in primary breast cancer and to reveal the correlation between these two genes. **Methods** PCR and RT-PCR was used respectively to examine the c-erbB-2 amplification and mdr-1 expression in 47 primary breast cancer. **Results** (1) The c-erbB-2 amplification was significantly linked to histological grade and the axillary lymph node involvement. Statistically significant difference in c-erbB-2 amplification was observed not only between ER/PR-negative and ER/PR-positive tumors, but also between non-infiltrating and infiltrating tumors. (2) mdr-1 expression was strongly correlated with histological grade. (3) No significant correlation between the amplification of c-erbB-2 and the expression of mdr-1 was found. **Conclusion** c-erbB-2 amplification was significantly associated with histological grade, axillary lymph node involvement, ER, PR status and histological subtype. Only histological grade was associated with the expression of mdr-1. No significant correlation was observed between c-erbB-2 amplification and mdr-1 expression.

Keywords: Breast cancer; c-erbB-2 oncogene; Mdr-1 gene

癌基因 c-erbB-2 扩增/过表达于 15% ~ 30% 原发性乳癌,而且被认为是引起乳癌化疗耐药的重要原因之一。很多学者已致力于探讨 c-erbB-2 与 mdr-1 的关系,因为 mdr-1 过表达是化疗耐药的主要机制之一。有关 c-erbB-2 与 mdr-1 相互关系的报道结果不一,其原因可能与实验对象和方法的不同有关。

本研究首次取材于人体乳癌新鲜标本,采用分子生物学方法检测 c-erbB-2 与 mdr-1,以期从新的角度探讨两种基因与有关临床、病理指标的关系,并试图从分子水平分析与研究两基因的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 1999 年 1 月 ~ 1999 年 7 月武汉大学中南医院手术切除之新鲜乳腺癌标本 47 例,术前未行化疗,术后均经病理组织学证实,其中非浸润性乳癌 2 例,浸润性乳癌 45 例(浸润性小叶癌 1

收稿日期:2001-05-08;修回日期:2002-01-17

作者单位:430071 武汉大学中南医院放、化疗科

例,浸润性导管癌 20 例,单纯癌 17 例,髓样癌 2 例,硬癌 3 例,粘液腺癌 2 例)。

1.2 研究方法

1.2.1 PCR 法检测 c-erbB-2 扩增

1.2.2 RT-PCR 法检测 mdm-1 的表达

1.3 统计学处理 所有数据均用 χ^2 检验或确切概率率算法。

2 结果

2.1 乳癌中 c-erbB-2 扩增、mdm-1 表达与组织学分级

WHO 乳癌组织学分级标准分为 3 级,1~2 级和 3 级的 c-erbB-2 扩增率分别为 17.14% 和 50%,有统计学差别($\chi^2=5.07, P<0.05$)。1 级、2 级和 3 级的 mdm-1 表达率分别为 88.89%、57.68% 和 33.33%,有统计学差别($\chi^2=6.50, P<0.05$)。

2.2 乳癌中 c-erbB-2 扩增、mdm-1 表达与腋淋巴结转移数的关系

根据腋淋巴结转移数分为 3 组,腋淋巴结转移数 0 组、1~6 组、大于或等于 7 组,3 组的 c-erbB-2 扩增率分别为 3.57%、36.36% 和 87.5%,3 组间均存在显著性差别($P<0.05$)。3 组的 mdm-1 表达率分别为 64.29%、45.45% 和 50%,没有显著性差别($\chi^2=1.41, P>0.05$)。

2.3 乳癌中 c-erbB-2 扩增、mdm-1 表达与组织学类型的关系

2 例非浸润性乳癌均有 c-erbB-2 扩增(100%),22.22% 浸润性乳癌有 c-erbB-2 扩增,两者间有统计学差别($\chi^2=6.09, P<0.05$)。而这两组的 mdm-1 表达率分别为 50% 和 57.78%,没有统计学差别($\chi^2=0.99, P>0.05$)。

2.4 乳癌中 c-erbB-2 扩增、mdm-1 表达与 ER、PR 的关系

ER 阳性组与阴性组的 c-erbB-2 扩增率分别为 8% 和 45.45%,PR 阳性组与阴性组的 c-erbB-2 扩增率分别为 12.5% 和 39.13%,统计学上有显著性意义($\chi^2=8.63$ 和 4.38, $P<0.05$)。而 ER 阳性组与阴性组的 mdm-1 表达率分别为 64% 和 50%,PR 阳性组与阴性组的 mdm-1 表达率分别为 70.83% 和 76.92%,在统计学上无显著性意义($\chi^2=0.94$ 和 0.51, $P>0.05$)。

2.5 乳癌中 c-erbB-2 扩增与 mdm-1 表达的关系

25.53% 有 c-erbB-2 扩增,57.45% 有 mdm-1 表达,两者之间没有统计学相关关系($\chi^2=0.56, P>0.05$)。

3 讨论

3.1 乳癌中 c-erbB-2 的扩增与临床、病理指标的关系

本实验结果显示 c-erbB-2 扩增率为 25.53%,与腋淋巴结转移数、组织学分级有关。大多数报道认为 c-erbB-2 过表达于病理分期晚、组织学分级高的乳癌。腋淋巴结转移越多,c-erbB-2 扩增率越高,这与 c-erbB-2 过表达使乳癌细胞转移能力增强有关。Tan 等^[1]将 c-erbB-2 转染低表达 c-erbB-2 的人乳癌细胞株 MDA-MB-435,使之高表达 c-erbB-2,将未转染和转染的 MDA-MB-435 细胞分别注入 ICR-SCID 鼠尾静脉,发现后者形成的转移灶明显多于前者,说明 c-erbB-2 过表达能增强人乳癌细胞 MDA-MB-435 的转移能力。

有报道发现 c-erbB-2 扩增与 ER、PR 呈负相关,在本实验中也得到了证实。由于 ER、PR 阳性提示内分泌治疗有效,因此 c-erbB-2 扩增则提示内分泌治疗疗效差。Wright 等^[2]报道无论 ER 阴性或阳性,c-erbB-2 未过表达者内分泌疗效为 37%,若 c-erbB-2 过表达则为 7%,ER 阳性而 c-erbB-2 过表达者有效率从 48% 下降至 20%,ER 阴性而 c-erbB-2 过表达者,有效率为 0。如果用单克隆抗体抑制 c-erbB-2 的表达,则有可能增加内分泌治疗效果。

本实验中 2 例非浸润性导管癌均有 c-erbB-2 扩增,显著高于浸润性乳癌。由于目前普遍认为浸润性乳癌由原位癌发展而来,而原位癌的 c-erbB-2 过表达却显著高于浸润性乳癌,而其预后明显好于浸润性乳癌,因此学者们提出一种假说来解释这个矛盾: c-erbB-2 过表达的浸润性导管癌由特殊类型的非浸润性乳癌发展而来。c-erbB-2 是乳癌的早期事件,但并不是乳癌发展过程中所必需的条件,DCIs 向 IDCs 发展过程中 c-erbB-2 扩增受到抑制,如果肿瘤在该过程中仍保持 c-erbB-2 扩增,则提示肿瘤生长快、转移能力强,化疗及内分泌治疗效果差,预后不好。

3.2 乳癌中 mdm-1 的表达与临床、病理指标的关系

Mdm-1 是乳腺癌化疗耐药的重要影响因素之一,它在乳腺癌的表达率各家报道的结果悬殊较大,可能与检测方法及敏感性不同有关。大部份国外报道用 RT-PCR 法检测乳癌的 mdm-1 表达率为 40%~60%。本实验结果显示 57.45% 原发乳癌中有 mdm-1 表达,说明较多乳癌组织中存在固有耐药的因素。

关于 mdm-1 表达与腋淋巴结阳性数、ER、PR、组织学类型的关系迄今尚无定论,Dexter 等^[3]对 74 例乳癌用 RT-PCR 检测 mdm-1,发现 mdm-1 的表达独立于组织学分级、病理分期、腋淋巴结阳性数、ER、PR 之外,但与年龄及组织学类型明显相关。Ferrero 等^[4]用 RT-PCR-ELISA 检测了 85 例腋淋巴结阳性乳癌,结果提示 mdm-1 与组织学分级有关,与 ER、PR

无关。本实验发现 *mdr-1* 只与组织学分级有关,随着组织学分级的增高,*mdr-1* 表达率下降,具有统计学差异,因此有可能从分化程度来估计未行 *mdr-1* 检测患者的 *mdr-1* 表达水平以及化疗敏感性。

3.3 c-erbB-2 与 *mdr-1* 的关系

c-erbB-2 与 *mdr-1* 的关系尚有争议,有学者认为 c-erbB-2 可能激活 *mdr-1* 而致细胞产生耐药。Sabbatin 等^[5] 将 c-erbB-2 和 c-Ha-ras 转染到 P-gp 表达阴性的人乳癌细胞株 MCF-10A 后,发现细胞 *mdr-1* mRNA、P-gp 的表达增加,细胞对 ADM 出现耐受性并可被钙离子通道抑制剂维拉帕米逆转。有些作者认为 c-erbB-2 与 *mdr-1* 没有关系,Yu 等^[6] 将 c-erbB-2 转染人乳癌细胞株 MDA-MB-435 后,*mdr-1* 表达未见增强,用 MAb 抑制 c-erbB-2 后亦未发现 *mdr-1* 表达的变化,说明 c-erbB-2 并不能调节 *mdr-1* 的表达。

本实验研究对 c-erbB-2 扩增与 *mdr-1* 表达进行相关性分析,结果显示它们之间不存在统计学上的相关关系,提示 c-erbB-2 可能通过非 *mdr-1* 途径致使乳癌对某些化疗药物产生耐药。人们推测 c-erbB-2 扩增有可能是通过细胞生长优势致使癌细胞表现出化疗抵抗性,其确切机制尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] Tan M, Yao J, Yu D, et al. Overexpression of the c-erbB-2 gene enhanced intrinsic metastasis potential in human breast cancer cells without increasing their transformation abilities [J]. *Cancer Res*, 1997, 57 (6): 1199-2005.
- [2] Wright C, Nicholson S, Angus B, et al. Relationship between c-erbB-2 protein product expression and response to endocrine therapy in advanced breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 1992, 65 (1): 118-121.
- [3] Dexter DW, Reddy RK, Geles KG, et al. Quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction measure of expression of MDR1 and MRP1 in primary breast carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4 (6): 1533-1542.
- [4] Ferrero JM, Etienne MC, Formento JL, et al. Application of a novel original RT-PCR-ELISA multiplex assay for MDR1 and MRP1 along with P53 determination in metastatic positive breast cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2000, 82 (1): 171-177.
- [5] Sabbatini A, Bosolo F, Valentini P, et al. Induction of multidrug resistance (MDR) by transfection of MCF-10A cell line with the c-Ha-ras and c-erbB-2 oncogenes [J]. *Int J Cancer*, 1994, 59 (2): 208-211.
- [6] Yu D, Lin B, Jin G, et al. Overexpression of both P185^{c-erbB2} and P170^{MDR1} renders breast cancer cells highly resistant to Taxol [J]. *Oncogene*, 1998, 16 (16): 2087-2094.

(周永红校对)

胰腺囊性实性肿瘤 1 例报告

李娜, 张越巍

关键词: 胰腺; 肿瘤; 病理

中图分类号: R735.9 文献标识码: D

文章编号: 1000-8578 (2002) 02-0130-01

1 临床资料

患者, 女性, 14 岁。2 年来无诱因上腹隐痛, 与进食无关, 伴恶心、呕吐, 无消瘦及黄染。查体: 剑突下触及约 5cm × 5cm, 压痛明显, 边界不清, 质硬, 活动度差之肿物。B 超见上腹部囊实性占位, 向后压迫胰腺。CT 示胰头实性占位。术中见肿物位于胰头部, 圆形, 直径约 6cm, 质硬, 部分呈囊性, 对正常胰腺组织有侵犯。肝脏等其他脏器探查阴性, 行肿物切除术。术后恢复顺利, 现无复发。病理: 胰腺囊性实性肿瘤 (8cm × 6cm × 4cm),

伴出血、坏死。免疫组化: NSE (+), Vimentin (+), ER (-), PR (+), CK (-)。

2 讨论

胰腺囊性实性肿瘤 (solid-cystic tumor of pancreas, SCT) 自 Frantz 于 1959 年首次报道以来, 世界文献共报道约 400 余例, 90% 以上是女性, 平均年龄 23.7 岁。

大多数患者表现为缓慢生长的无痛性上腹部巨大肿物, 少数伴腹痛或不适, 极少数因肿瘤破裂而发生腹腔内出血。影像学检查是常用的诊断方法。临床上易误诊为胰腺囊腺瘤、无功能性胰岛细胞瘤、胰腺囊肿及胰腺癌等。

治疗以手术切除为

主, 大多数肿瘤可完整切除。根据肿瘤的性质和部位, 决定行单纯摘除术、胰体尾切除加脾切除术、胰十二指肠切除术。

病理特点: 大体见肿瘤多有明显包膜, 囊性和实性区域以不同比例混合。光镜下见实性区域以纤维血管为轴心, 周围围绕一层或多层瘤细胞形成假乳头状结构, 常因坏死而出现囊性区域。瘤细胞浆呈嗜酸性颗粒状, 核异形性不明显, 核分裂少。免疫组化: 多数 SCT 肿瘤细胞中 -AT、-ACT、NSE、Vimentin、PR 阳性。多数人认为本病好发于青年女性, 与性激素受体表达有关。

对 SCT 的组织来源尚有争议, 其假说有: 导管细胞起源、腺泡细胞起源、内分泌细胞起源及多潜能干细胞起源。多数人认为 SCT 具有多种细胞的特点是多潜能干细胞向不同方向或不同阶段分化的结果。

本病属低度恶性肿瘤, 完整切除后预后良好, 多数病例长期随访无复发。对复发或转移的肿瘤再次手术效果亦较好。

(贺文校对)

收稿日期: 2001-04-03; 修回日期: 2001-06-28

作者单位: 100050 北京天坛医院普外科