

C-erbB-2 及 nm23 在乳腺癌中的表达及其临床意义

王 涛,周云峰

摘要:目的 研究 C-erbB-2 和 nm23 在乳腺癌中的表达及临床预后价值。方法 应用免疫组化 S-P 法检测 65 例临床随访资料完整的乳腺癌患者标本中, C-erbB-2 和 nm23 的表达情况, 用 Cox 回归分析其预后意义。结果 C-erbB-2 及 nm23 阳性表达率分别为 40% 和 55.4%。C-erbB-2 表达与腋淋巴结状态呈正相关, 与生存率呈负相关, 而 nm23 表达则相反。多因素 Cox 回归分析显示, 腋淋巴结状态, C-erbB-2 及 nm23 过度表达等 3 项指标反映乳腺癌预后情况, 危险度分别为 3.1046, 2.6582, 0.3704。结论 C-erbB-2 及 nm23 是仅次于乳腺癌腋淋巴结状态的独立的预后指标, 联合检测可提高其预后价值。

关键词: 乳腺癌; C-erbB-2 基因; nm23 基因; 预后

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2001)06-0454-03

Expression of C-erbB-2 and nm23 Protein in Breast Carcinoma and Their Clinical Significance

WANG Tao, ZHOU Yun-feng

Department of Radio-Chemotherapy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: **Objective** To study the expression and clinical significance of C-erbB-2 and nm23 protein in breast carcinoma. **Methods** Tissue samples from 65 cases of breast carcinoma with full follow-up data were examined by immunohistochemical S-P methods and overexpression of their C-erbB-2 and nm23 protein was evaluated. Their prognostic value was analyzed by Cox regression mode. **Results** Of the 65 breast carcinoma specimens, 40% were C-erbB-2 positive and 55.4% were nm23 positive. Overexpression of C-erbB-2 was positively correlated to lymph node involvement and negatively correlated to survival. Overexpression of nm23 was reverse. In both univariate Kaplan-Meier plot and multivariate Cox regression analysis, involvement of axillary lymph node, overexpression of C-erbB-2 and nm23 were three important prognostic factors of breast carcinoma. The hazard ratios of axillary lymph node involvement, overexpression of C-erbB-2 and nm23 were 3.1046, 2.6582, 0.3704, respectively. **Conclusion** Expression of C-erbB-2 and nm23 could be two useful prognostic indicators, especially inferior to axillary lymph node of breast carcinoma.

Keywords: breast carcinoma; C-erbB-2 gene; nm23 gene; prognosis

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 严重危害妇女健康, 其发病率有逐年增高及年龄化趋势, 为此, 临床上准确判断其预后愈显重要, 以便能够早期筛选出高危组病例进行有针对性地治疗。乳腺癌预后的传统因素有腋淋巴结状态、肿瘤大小、组织学特征以及雌、孕激素受体状态等, 但临床中上述指标相似的病人却有着不尽相同, 甚或完全不同的预后, 因此, 新的预后指标在临床中不断被研究, 其中 C-erbB-2 研究最多, 并被肯定为是仅次于腋淋巴结状

态的因素^[1]。同时 nm23 的研究也有少量报道, 且与乳腺癌的预后负相关^[2]。本研究应用免疫组化 S-P 法对乳腺癌此两项指标进行检测, 并与经典的临床病理指标一起进行多因素 Cox 回归分析, 探讨其预后意义。

1 资料和方法

1.1 临床资料 65 例乳腺癌为我院 1994 年 8 月至 1996 年 3 月诊治的患者, 均为女性, 单侧, 原发, 年龄 21 ~ 69 岁, 中位年龄 45 岁。按 WHO 乳腺肿瘤的组织学分类为, 浸润性导管癌 50 例, 浸润性小叶癌 3 例, 导管内癌 2 例, 髓样癌 3 例, 粘液腺癌 3 例, 单纯癌 4 例。所有病例均经手术治疗及相应的辅助治疗, 临床资料及随访资料完整。

1.2 方法 65 例乳腺癌标本均经 10% 福尔马林液

收稿日期: 2000-10-16; 修回日期: 2001-10-28

作者单位: 430071 武汉大学中南医院肿瘤放疗科

固定,石蜡包埋,制成 4μm 厚切片,采用免疫组化 S-P 法染色,微波抗原修复,DAB 显色,PBS 代替一抗作阴性对照。C-erbB-2 及 nm23 抗体及免疫组化试剂盒均购自福州迈新生物技术公司。结果判定:镜下 C-erbB-2 阳性细胞胞膜显示为棕黄色,nm23 阳性细胞胞浆显示为棕黄色,阳性细胞大于 5%,镜下为阳性表达病例,小于 5% 为阴性表达病例。

1.3 统计学处理

用 SPSS9.0 统计软件包进行统计分析,用卡方检验分析 C-erbB-2 及 nm23 与腋淋巴结的相关性,用 Kaplan-Meier 法描述各组的生存曲线,用 Log-rank 法进行显著性检验,用 Cox 回归模型作多因素预后分析。

2 结果

2.1 C-erbB-2 及 nm23 在乳腺癌中的表达情况

65 例乳腺癌中 C-erbB-2 阳性表达 26 例,其表达率为 40%,nm23 阳性表达 36 例,其表达率为 55.4%。C-erbB-2 阳性病例表现为定位清晰、染色强度相当均一的膜染色,癌旁正常组织无阳性。nm23 主要定位于细胞质,阳性着色细胞多呈弥漫性分布。

2.2 C-erbB-2 及 nm23 表达与乳腺癌各临床病理因素的关系

C-erbB-2 及 nm23 表达与各临床病理因素关系见表 1,因病理类型主要为浸润性导管癌,故未予列出。

表 1 C-erbB-2 及 nm23 表达与各临床病理因素

指标	例数	C-erbB-2		P 值	nm23		P 值
		+	-		+	-	
年龄(岁)				>0.05			
50	41	16	21		20	21	>0.05
>50	24	10	18		16	8	
绝经				>0.05			>0.05
前	33	12	21		15	18	
后	32	14	18		21	11	
肿瘤大小(cm)				>0.05			>0.05
<5	47	20	27		23	24	
5	18	6	12		13	5	
组织学分级				>0.05			>0.05
	15	5	10		11	4	
	43	18	25		13	30	
	7	3	4		2	5	
腋淋巴结				<0.025			<0.05
阴性	32	8	24		22	10	
阳性	33	18	15		14	19	

2.3 C-erbB-2 及 nm23 表达关系

C-erbB-2 及 nm23 表达呈明显负相关, $P < 0.01$ (表 2)

2.4 生存情况及预后因素分析

表 2 C-erbB-2 及 nm23 表达关系

nm23	C-erbB-2		P 值
	+	-	
+	8	28	<0.01
-	18	11	

65 例乳腺癌治疗后随访 12 ~ 81 个月,中位数 71 个月,死亡 24 例。Kaplan-Meier 法求得总 5 年生存率为 63%。单因素分析,腋淋巴结状态,C-erbB-2 及 nm23 表达情况等 3 种因素对预后的影响见图 1 ~ 3 (Kaplan-Meier 生存曲线)。从图中可以看出,腋淋巴结转移,C-erbB-2 阳性表达及 nm23 阴性表达预后均较相应情况差,差异有显著性统计学意义, P 值分别为 0.0003 ($\chi^2 = 12.90$), 0.0034 ($\chi^2 = 8.60$), 0.0011 ($\chi^2 = 10.57$)。

Cox 回归模型对患者确诊时年龄、绝经与否、肿瘤大小、腋淋巴结状态、组织学分级、C-erbB-2、nm23 等可能和预后有关的指标进行分析,最终有腋淋巴结状态、C-erbB-2、nm23 等 3 种因素被选入模型内,即此三种因素与乳腺癌预后相关,且有独立的预后意义,其中腋淋巴结转移反映不良预后的危险性最大, $\exp()$ 为 3.1046 ($P = 0.0316$),其次为 C-erbB-2 阳性表达, $\exp()$ 为 2.6582 ($P = 0.0445$),而 nm23 阳性表达为保护因素, $\exp()$ 为 0.3704 ($P < 0.0469$)。(表 3)

表 3 乳腺癌预后多因素分析 (Cox 模型) 最终结果

因素	值	χ^2	P 值	Exp()
腋淋巴结	1.1329	4.6207	0.0316	3.1046
C-erbB-2	0.9777	4.0379	0.0445	2.6582
nm23	-0.9932	3.9501	0.0469	0.3704

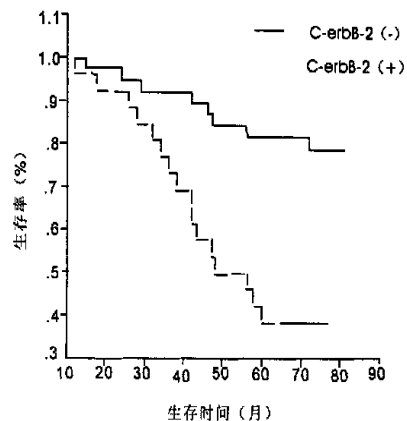


图 1 C-erbB-2 对预后的影响

3 讨论

肿瘤分子生物学研究表明,肿瘤的发生在很大程度上归咎于癌基因和抑癌基因的异常及由此引起的蛋白产物的质和量的变化,这些变化最终引起细

胞的恶性转化和不可遏制的增殖。人类对肿瘤发生机制的认识在分子水平上不断前行的同时,也为肿瘤带来了新的预后观察指标及新的治疗切入点,从而开展更有针对性的辅助治疗。

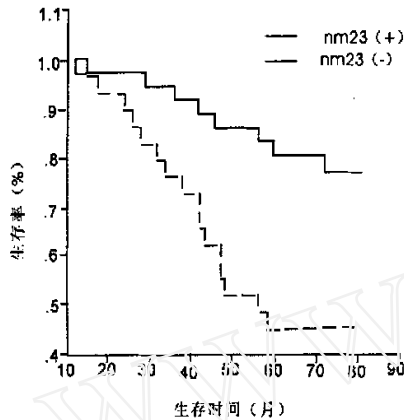


图 2 nm23 对预后的影响

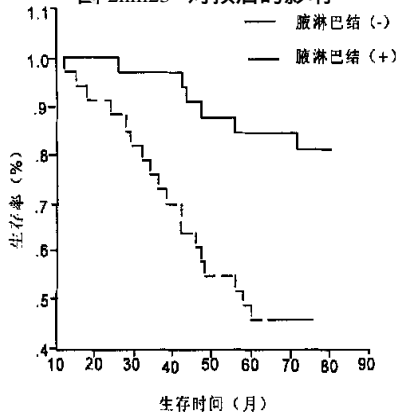


图 3 腋淋巴结对预后的影响

癌基因 C-erbB-2 位于染色体 17q²¹ 上,是一种具有酪氨酸激酶活性的细胞癌基因,参与正常组织的生长、分化和分裂,当受到体内某些因素作用后,可被激活,从而具有肿瘤转化活性。C-erbB-2 在正常组织及乳腺良性病变中均无表达,但在乳腺癌中,表达率在 1/3 左右,其阳性表达的患者肿瘤侵袭性强,且较易复发,生存期短,其与腋淋巴结转移密切相关,与其它传统预后因素无明显相关性,是一个独立的预后因子,预后意义仅次于腋淋巴结状态^[1,3-7]。

转移抑制基因 nm23 定位于染色体 17q^{21,22},其基因蛋白产物为核苷二磷酸激酶(nucleosidedi phosphateKinase,NDPK)。NDPK 通过参与微管蛋白的聚合与解体以及参与 G 蛋白介导的信号传递而促进细胞分化及抑制肿瘤的转移^[8]。在乳腺癌中,nm23 有较高的阳性表达,范围约 50% ~ 88.5%,且与肿瘤大小、绝经与否、组织学分级等无关,与淋巴结呈负相关,而与生存率呈正相关^[9,10]。

本研究 C-erbB-2 及 nm23 表达与文献报道相近,均与腋淋巴结状态明显相关,且两者亦具相关性。单因素分析,腋淋巴结转移及 C-erbB-2 阳性表

达的预后均较相应情况差,且差别有显著性统计学意义,而 nm23 情况则相反。多因素回归分析,此三项为反映乳腺癌预后的独立指标,风险度[exp()值]大小依次为腋淋巴结状态(3.1046)、C-erbB-2(2.6582)及 nm23(0.3704,ex p() < 1)为保护因素,腋淋巴结的风险度明显要高,证明腋淋巴结的检查极为重要,其所反应不良预后的价值不应因新的指标的出现而动摇,同时亦提示临床检测 C-erbB-2 及 nm23 之重要性。因为肿瘤治疗失败的主要原因为复发与转移,而 C-erbB-2 及 nm23 恰好反映了乳腺癌这两方面特性,因此在诊治乳腺癌的同时应检测这两项指标,以便筛选出高危复发与转移的病人,从而指导治疗方案的制定,使患者能及时得到合理的综合治疗或不必要的辅助治疗,从而使患者不仅有更长的生存期,且有更好的生存质量。

参考文献:

- [1] PegramMD,PaulettiG,SlamonDS.HER-2/neuasa predictive markerofres ponsetobreastcancerthera py[J].breastCancerRes Treat,1998,52:65-77
- [2] HeimannR,Per gusonDJ,HellmanS.Therelationshi pbetween nm23,an giogenesisandthemetastatic proclivityofnode -negative breastcancer[J].CancerRes,1998,58:2766-2771.
- [3] FarabogoliF,CeccarelliC,SantiniD,etal.C-erbB-2overex -pressioninam plifiedandnon -amplifiedbreastcarcinomasam ples [J].IntJCancer,1999,84:273-277.
- [4] PressMF,BemsteinL,ThomasPA,etal.HER-2/neu geneam -plificationcharacterizedb yfluorescenceinsituh ybridization:Poor prognosisinnode -negativebreastcarcinoma[J].JClinOncol, 1997,15:2894-2904.
- [5] ThorAD,Berr yDA,BudmanDR,etal.Erb-2, p53andtheeffi -cacyofad juvantthera pyinl ymphnode positivebreastcancer[J]. JNatlCancelInst,1998,90:1346-1360.
- [6] AndurlisIL,BullSB,BlacksteinME,etal.Neu/erb-2am plifica -tionidentifiesa poor-prognosis groupofwomenwithnode -nega -tivebreastcancer[J].JClinOncol,1998,16:1340-1349.
- [7] GullickWJ,LoveSB,Wri ghtC,etal.C-erbB-2 proteinoverex -pressioninbreastcancerisariskfactorin patientswithinvolved anduninvolvedl ymphnodes[J].BrJCancer,1991,63:434-438.
- [8] MartinKK,Pilkin gtonGJ.Nm23:aninvasionsu ppressor genein CNS tumors[J].AnticancerRes,1998,18:919-926.
- [9] HennessyC,Henr yJA,Ma yFE,etal.Ex pressionoftheAn -timetastatic genenm23inhumanbreastcancer.Anassociation with good prognosis[J].JNatlCancerInst,1991,83:281-288.
- [10] HirayamaR,SawaiS,Take giY,etal.Positiverelationshi pbe -tweenex pressionofantimetastaticfactor (nm23 gene productor nucleosidedi phosphatekinase) and good prognosisinhuman breastcancer[J].JNatlCancerInst,1991,83:1249-1250.

(李奇明校对)