

# C-erbB-2 表达对乳腺浸润性 导管癌预后的预测<sup>①</sup>

梁小曼<sup>1</sup> 程嘉骧<sup>2</sup> 林汉良<sup>1</sup> 侯景辉<sup>1</sup>

(1 中山医科大学肿瘤医院病理科; 广州,510060; 2 广州第六人民医院病理科)

**提 要** 应用单克隆抗体 C-erbB-2 肿瘤蛋白及免疫组化(LSAB)法,对 84 例乳腺浸润性导管癌作 C-erbB-2 癌基因蛋白产物表达(简称 C-erbB-2 表达)检测并与随诊资料进行比较分析,结果(1)C-erbB-2 在本组病例的表达率为 55.9%(47/84)。(2)C-erbB-2 表达与肿瘤的 TNM 分期、复发/远处转移、5 a 生存率无相关性( $P>0.05$ )、而仅与腋淋巴结转移状况和 2 a 死亡率有关( $P<0.005$  及  $P<0.05$ )。(3)有/无淋巴结转移病例的 C-erbB-2 表达与患者的预后均无关( $P>0.75$ )。结果提示 C-erbB-2 表达不宜作为乳腺浸润性导管癌的预后指标。

**主题词** 癌,导管/病理学; 乳腺肿瘤/病理学; 肿瘤蛋白类; 免疫组织化学; 预后

**中图分类号** R 73-34; 737.9

C-erbB-2 癌基因(又称 NEU 或 HER-2)位于 17 号染色体 q21 区带,与上皮生长因子受体(EGFR)具有同源性。其产物是分子量为 185 Kda 的细胞膜糖蛋白,具有酪氨酸酶活性。由于上皮生长因子是刺激核分裂的转化剂,对肿瘤的生长有促进作用,因此认为异常的 C-erbB-2 扩增亦可能对细胞的恶性转化起作用。用免疫组化法检测 C-erbB-2 癌基因蛋白产物表达(简称 C-erbB-2 表达),可以间接反映癌基因的扩增。自 1987 a Slamon 等<sup>[1]</sup>首次报告 C-erbB-2 癌基因的扩增与原发乳腺癌的复发、转移和预后不良有关以来,文献关于 C-erbB-2 表达是否可以作为乳腺癌的一个预后指标的问题一直存有争论。作者取本院乳腺浸润性导管癌作免疫组化检测,以探讨 C-erbB-2 表达对乳腺浸润性导管癌预后的预测意义。

## 1 材料和方法

### 1.1 病例资料

取自 1977~1989 年在中山医科大学肿瘤医院作首次手术,有肿瘤原发灶组织蜡块可用的乳腺浸润性导管癌(按 WHO 分类法)84 例,全部病例有完整的随访资料。死亡病例 60 例,随访到具体死亡时间,死因均为肿瘤复发/转移,其中生存 $<5a$  的 50 例, $>5a$  的 10 例;无瘤生存病例 24 例,随访时间超过 5a,最长达 15a,未见肿瘤复发/转移征象。全部为女性,年龄从 27~82 岁,高峰 40~49 岁组,平均 48.5 岁。手术方式以根治术与改良根治术为主(占 91.8%)。

### 1.2 C-erbB-2 检测

经福尔马林固定,常规脱水石蜡包埋的乳腺原发肿瘤组织蜡块切片后,用 LSAB 免疫组化技术作 C-erbB-2 检测。兔抗人 C-erbB-2 肿瘤蛋白与 LSAB 试剂盒均为 DAKO 公司产品。一抗工作液浓度为 1:150,4℃过夜,阴性对照用 PBS 取代一抗。

① 广州市卫生局科研基金资助课题; ② 第一作者,1947 年出生,女,副主任医师

### 1.3 免疫组化染色结果判断

肿瘤细胞 C-erbB-2 表达阳性为细胞膜着色。参照 Wright<sup>[2]</sup> 的标准,将染色强度分为 0,+,++,着色细胞数分为 0.1%~49%, $\geq 50\%$  3 个等级;以染色强度++,着色细胞数 $\geq 50\%$ 为阳性, $\geq 80\%$ 为强阳性。

## 2 结 果

### 2.1 C-erbB-2 表达

84 例中,阳性 47 例(55.9%),其中强阳性 33 例(39.2%);阴性 37 例(44.1%),其中

完全无着色的 9 例,着色细胞数 1%~49% 的 28 例。

### 2.2 C-erbB-2 表达与临床预后指标的关系

C-erbB-2 表达与肿瘤 TNM 分期,肿瘤复发/远处转移及预后没有相关性,仅与腋淋巴结受累呈正相关,见表 1。

33 例强阳性表达组与 37 例阴性组比较,前者的 2 a 死亡率为 57.1%(19/33),后者为 32.4%(12/37),有统计学差异( $\chi^2 = 4.47 P < 0.05$ );5 a 生存率前者为 33.3%(11/33),后者稍高为 51.4%(19/37),但二者并无明显区别( $\chi^2 = 2.31, P > 0.1$ )。

表 1 C-erbB-2 表达与肿瘤 TNM 分期,腋淋巴结转移,肿瘤复发/远处转移及预后的关系 (n/例)

C-erbB-2 表达	TNM 分期		腋淋巴结转移		肿瘤复发/转移		生存时间(a)		
	I、II	III、IV	无	有	无	有	$\leq 2$	2~5	$> 5$
阳性(47)	21	26	4	43	11	36	23	9	15
阴性(37)	19	18	14	23	12	25	12	6	19
$\chi^2$	0.37		8.91		0.85		2.90		
P 值	$P > 0.5$		$P < 0.005$		$P > 0.75$		$P > 0.05$		

虽然 C-erbB-2 表达与腋淋巴结转移呈正相关,但无论在有或无淋巴结转移组,C-erbB-2 在原发瘤的表达状况与预后均无关系。在有腋淋巴结转移病例中,C-erbB-2 表达阳性者的 5a 生存率 27.9%(12/43),与阴性者的 33.3%(7/23)之间并无差异( $\chi^2 = 0.033 P > 0.75$ )。在无腋淋巴结转移的 18 例中,C-erbB-2 表达阳性者的 5a 生存率 75%(3/4),与阴性者的 85.7%(12/14)之间同样没有差异( $\chi^2 = 0.064 P > 0.75$ )。

### 2.3 C-erbB-2 表达与 PCNA 表达的相关性

本组 84 例的 C-erbB-2 表达与 PCNA (增殖细胞核抗原,见另文)表达比较,二者并无相关性。C-erbB-2 阳性组的 PCNA 中度以上阳性率为 76.6%(36/47),与阴性组的 62.2%(23/37)之间无统计学差异( $\chi^2 = 2.06, P > 0.1$ )。

但 C-erbB-2 表达阳性病例中同时 PCNA 中度以上阳性者,5a 生存率只有 27.8%(10/36),C-erbB-2 阴性病例中 PCNA 弱阳性者,5a 生存率却高达 78.6%(11/14),二者有明显的差异( $\chi^2 = 11.3, P < 0.0025$ )。

## 3 讨 论

### 3.1 C-erbB-2 表达与传统临床、病理预后指标的相关性

文献<sup>[1~10]</sup>关于 C-erbB-2 表达与患者年龄、肿瘤大小、TNM 分期、组织学分级、细胞分级、核分裂指数、腋淋巴结转移状况、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)表达等传统预后指标的相关性均有不同的意见。究其原因,可能与各文所选用的病例组织学类型、抗体敏感性或阳性标准等的不同有关。本组 84

例均为浸润性导管癌,以阳性着色较强(++),着色细胞数占50%以上为阳性标准;结果C-erbB-2表达与肿瘤的TNM分期、复发/转移无关。

### 3.2 C-erbB-2表达与患者预后的关系

有人认为C-erbB-2表达阳性者肿瘤复发早、病人生存期短<sup>[2,5]</sup>,Wright等<sup>[2]</sup>推断阳性表达病例的2a生存率可能为零。但其它作者对大宗病例进行长期随访(10~12a)<sup>[6-10]</sup>,发现C-erbB-2阳性与阴性表达组之间,虽然2a左右的死亡率前者较高,有统计学意义;但长期生存率(5a,10a)则无差异,平均存活时间也无区别。本文阳性表达病例的2a死亡率(48.9%,23/47)虽高于阴性组(32.4%,12/37),但无统计学差异( $P>0.05$ ),5a生存率在两组之间也无差异( $P>0.075$ )。即使强阳性表达组与阴性表达组比较,5a生存率同样没有差异( $P>0.1$ );而仅2a死亡率的不同有统计学意义( $P<0.05$ )。作者同意Schroeter<sup>[7]</sup>的观点,认为C-erbB-2表达仅与术后1~2a的预后相关而与长期生存无关。看来,这可以解释为什么一些有长期随访资料报告多认为C-erbB-2表达与预后无关,而随访时间不足3a的则认为二者有关,并且各自得出不同的结论。

### 3.3 C-erbB-2表达可否作为腋淋巴结阴性病例的预后指标

无论C-erbB-2的表达如何,有腋淋巴结转移病例的预后均比较差,这在多数文献的观点较为一致,本文结果亦然。C-erbB-2表达能否作为无腋淋巴结转移病例的预后指标,文献有相反意见的报道。Paik<sup>[3]</sup>认为,在肿瘤细胞核分级低的腋淋巴结阴性病例,C-erbB-2表达阳性组比阴性组的死亡率高5倍( $P=0.0004$ )。但在核分级高的病例,则不管C-erbB-2表达如何,预后均差。Dykins等<sup>[4]</sup>报告随诊10a以上的乳腺癌187例,C-erbB-2阴性组的5a生存率为58%,而阳性组的只有15%,认为C-erbB-2表达对腋淋巴结阴性病例有很强的预后预测作用。但

同样是对较大宗(230例)腋淋巴结阴性、有长期随诊病例的研究,Bianchi等<sup>[8]</sup>则发现C-erbB-2表达与患者的长期生存(5a,10a)无关。国内王永胜等<sup>[9]</sup>报告100例腋淋巴结阴性的乳腺癌,C-erbB-2表达阳性与阴性组的10a生存率几乎相等(61.9%与62.7%)。本文腋淋巴结阴性的病例较少,只有18例,其C-erbB-2表达与5a生存率也没有相关性。

本文结果提示:C-erbB-2癌基因蛋白产物表达不宜单独作为乳腺浸润性导管癌的预后指标。但若结合其它的预后指标,如PCNA,ER PR P53<sup>[8]</sup>,NK细胞活性<sup>[10]</sup>等,则C-erbB-2表达对预后的估计可能有一定的辅助参考意义。

### 参 考 文 献

- 1 Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987, 235(4784): 177
- 2 Wright C, Augus B, Nicholson S, *et al.* Expression of C-erbB-2 oncoprotein: a prognostic indicator in human breast cancer. *Cancer Res*, 1989, 49(8): 2087
- 3 Paik S, Hagan R, Fisher ER, *et al.* Pathologic finding from the national surgical adjuvant breast and bowel project: prognostic significance of C-erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 1990, 8(1): 103
- 4 Dykins R, Corbett I, Henry J, *et al.* Long-term survival in breast cancer related to overexpression of the C-erbB-2 oncoprotein: An immunohistochemical study using monoclonal NCL-CB11. *J Pathology*, 1991, 163(1): 105
- 5 詹熔洲, 郑唯强, 龚志锦, 等. 乳腺肿瘤C-erbB-2表达及预后意义的研究. *诊断病理学杂志*, 1994, 1(1): 23
- 6 Bianchi S, Paglierani M, Zampi G, *et al.* Prognostic significance of C-erbB-2 expression in node negative breast cancer. *Br J Cancer*, 1993, 67(3): 625

- 7 Schroeter CA, DePotter CR, Kuthsmann K, *et al.* C-erbB-2 positive breast tumors behave more aggressively in the first years after diagnosis. *Br J Cancer* 1992, 66(4) : 728
- 8 Barbareschi M, Leonardi E, Mauri FA, *et al.* P53 and C-erbB-2 protein expression in breast carcinomas. *Am J Clin Path*, 1992, 98(4) : 408
- 9 王永胜, 郝兴培, 刘奇, 等. 腋淋巴结阴性乳腺癌 C-erbB-2 癌基因过度表达及其预后意义. 当代肿瘤杂志, 1994, 1(1) : 34
- 10 Wiltshcke C, Tyl E, Speiser P, *et al.* Increased natural killer cell activity correlates with low or negative expression of the HER-2/neu oncogene in patients with breast cancer. *Cancer*, 1994, 73(1) : 135
- (1995-08-28 收稿 1996-02-07 修回)

## THE PROGNOSTIC VALUE OF C-erbB-2 EXPRESSION IN INVASIVE DUCTAL CARCINOMA OF THE BREAST

Liang Xiaoman Cheng Jiexiang Lin Hanliang Hou Jinhui

(Department of Pathology, Tumor Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510060)

Using monoclonal antibody, the expression of C-erbB-2 oncoprotein was detected by immunohistochemistry in 84 cases of invasive ductal carcinoma of the breast. Through analysis on comparison of the C-erbB-2 expression and follow-up data, the results showed: (1) C-erbB-2 expression rate was 55.9%(47/84). (2) no relativity was found between C-erbB-2 expression and tumor's TNM stages, recurrence, distant metastases and the 5-year survival rate ( $P > 0.05$ ), C-erbB-2 expression was only related with metastasis of axillary lymphnodes and 2-year mortality. (3) C-erbB-2 expression was not related with the prognosis in cases both with positive or negative lymph nodes. The conclusion of this study is that C-erbB-2 expression could not be used as a prognostic predictor in invasive ductal carcinoma of the breast.

**Subject headings** carcinoma, ductal/pathology; breast neoplasms/pathology; neoplasm proteins; immunohistochemistry; prognosis