



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.026
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.026
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):746-748.

· 简要论著 ·

免疫组化和荧光原位杂交检测 HER-2 与乳腺癌病理参数的相关性

华勤学

(南阳医学高等专科学校第一附属医院 胸外科, 河南 南阳 473058)

摘要

目的: 探讨免疫组化和荧光原位杂交检测 HER-2 与乳腺癌患者病理参数的相关性。

方法: 采用免疫组化二步法和荧光原位杂交法检测 80 例乳腺癌组织中 HER-2 表达情况, 分析其与临床病理参数的关系。

结果: 乳腺癌组织中 HER-2 蛋白表达阳性率为 56.25% (45/80), 而基因扩增率为 30% (24/80)。HER-2 蛋白的表达和 HER-2 基因扩增均与乳腺癌组织学分级、淋巴结转移密切相关 (均 $P < 0.05$), 而与患者年龄、肿瘤大小无关 ($P > 0.05$)。

结论: 乳腺癌组织中 HER-2 蛋白表达和基因扩增与肿瘤分化程度密切相关, 具有重要的临床意义。

关键词

乳腺肿瘤; HER-2; 基因扩增; 预后
中图分类号: R737.9

乳腺癌是女性常见肿瘤, 针对新的肿瘤基因为治疗靶点的分子治疗措施得到广泛推广^[1]。HER-2 已被证实可作为判断乳腺癌患者预后的重要因素^[2], 但 HER-2 蛋白表达和基因扩增与乳腺

癌患者病理参数的相关性目前尚无明确研究报道, 本文将进一步探讨乳腺癌 HER-2 蛋白表达和基因扩增状态的与乳腺癌患者病理参数的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院乳腺癌石蜡标本 80 例, 均为女

收稿日期: 2014-10-24; 修订日期: 2015-04-17。

作者简介: 华勤学, 南阳医学高等专科学校第一附属医院主管护师, 主要从事胸外科方面的研究。

通信作者: 华勤学, Email: huaxueqin1212@163.com

转移的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45(11):891-894.

[12] Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, et al. Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography[J]. World J Surg, 2008, 32(11):2494-2502.

[13] Zetoune T, Keutgen X, Buitrago D, et al. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid cancer: a meta-analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12):3287-3293.

[14] So YK, Son YI, Hong SD, et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections[J]. Surgery, 2010, 148(3):526-531.

[15] 吴毅. 中央区淋巴结清扫术用于分化型甲状腺癌治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(10):898.

[16] Glover AR, Gundara JS, Norlén O, 等. 预防性中央区淋巴结清扫治疗甲状腺乳头状癌的利与弊[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5):567-574.

[17] 吴毅. 甲状腺癌根治术中甲状旁腺保护[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34(4):292-293.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 胡晓川, 吴文明, 胡勇. 颈淋巴结阴性的甲状腺乳头状癌中央区淋巴结清扫的临床意义[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):743-746. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.025

Cite this article as: HU XC, WU WM, HU Y. Clinical significance of central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma (cN₀) [J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(5):743-746. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.025

性,平均年龄(50.28±8.57)岁,肿瘤平均直径(3.54±0.21)cm。病理类型:乳腺浸润性导管癌46,乳腺小叶癌28例,乳腺髓样癌6例,所有患者术前均接受化疗或基因治疗。

1.2 HER-2 免疫组化

常规石蜡切片,二甲苯脱蜡后梯度酒精脱水,EDTA抗原修复后PBS冲洗3次5min,滴加HER-2抗体孵育1h,PBS冲洗,滴加广谱二抗常温下孵育30min,DAB显色,终止显色,苏木素复染。判断标准:HER-2阳性反应为细胞膜呈棕褐色,细胞膜未着色或阳性细胞数小于10%为阴性,细胞膜有完整或不完整着色或阳性细胞数大于10%为阳性。

1.3 HER-2 的荧光原位杂交

常规石蜡标本切片,脱蜡、水化,30%酸性亚硫酸×30min,SSC缓冲液冲洗3次各5min,蛋白酶K×5min,0.1MHCl×5min,酒精脱水,丙酮浸泡3min,片干后预热3~5min,将10μL变性的DNA探针混合物与样本杂交,盖玻片覆盖后置于42℃湿盒中孵育过夜,用50%甲酰胺和SSC缓冲液各冲洗3次5min,冲洗后滴加10μLDAPI复染细胞核,镜下观察。

1.4 判断标准

10×40倍镜下观察,正常细胞核存在1个绿色和1个红色信号若单个细胞核中红色≥2个,但红色信号/绿色信号比值(50个细胞核)<1.8;无HER-2基因扩增;>2.2:基因扩增阳性;1.8~2.2:增加计算细胞数。

1.5 统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件分析数据,两组计数资料比较采用χ²检验,相关分析采用四个表χ²检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌中HER-2蛋白表达和基因扩增情况

在乳腺癌中HER-2蛋白阳性率和基因扩增率分别为56.25%(45/80)和30.0%(24/80)。乳腺癌中HER-2蛋白表达和基因扩增镜下情况见图1。

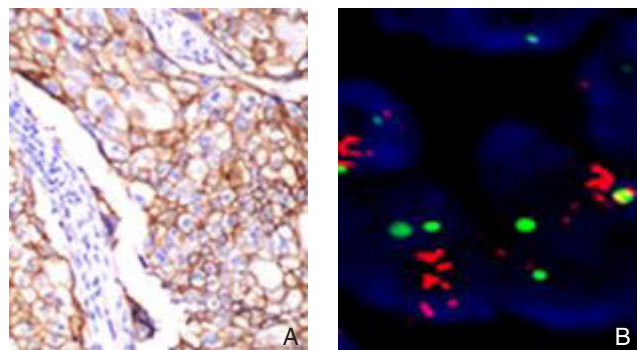


图1 乳腺癌中HER-2蛋白表达和基因扩增情况(×400)
A:乳腺癌中HER-2蛋白表达; B:乳腺癌中HER-2基因扩增

2.2 HER-2蛋白的表达和HER-2基因扩增与患者临床病理参数的关系

HER-2蛋白的表达和HER-2基因扩增均与乳腺癌组织学分级、淋巴结转移有关(均P<0.05),而与患者年龄、肿瘤大小无关(P>0.05)(表1)。

表1 乳腺癌中HER-2蛋白阳性率和基因扩增与患者临床病理参数的关系[n(%)]

病理参数	n	HER-2蛋白的表达		χ ²	P	HER-2基因扩增		χ ²	P
		阴性	阳性			阴性	阳性		
年龄(岁)									
≥55	42	22(52.38)	20(47.62)	0.187	0.451	14(33.33)	10(23.81)	1.510	0.311
<55	38	13(34.21)	25(65.79)			25(65.79)	14(36.84)		
肿瘤大小(cm)									
<2	45	22(48.89)	25(55.56)	0.021	0.312	30(66.67)	15(33.33)	1.700	0.411
≥2	35	15(42.86)	20(57.14)			26(74.29)	9(25.71)		
组织学分级									
I级	21	11(52.38)	10(47.62)	9.21	0.001	14(66.67)	7(33.33)	7.687	0.008
II~III级	59	24(40.68)	35(59.32)			42(71.19)	17(28.81)		
淋巴结转移									
无	30	19(63.33)	11(36.67)	0.851	0.035	22(73.33)	8(26.67)	7.269	0.041
有	50	16(32.00)	34(68.00)			34(68.00)	16(32.00)		

3 讨 论

HER-2 是参与细胞调控、凋亡、转移等过程的重要因子,大量研究证实了乳腺癌中存在 HER 的高表达,并参与肿瘤的增殖与凋亡^[3],但 HER-2 蛋白的阳性表达和 HER-2 的基因扩增是否存在一致性以及是否可作为指导临床用药,目前报道不一致。美国 NCCN 认为免疫组化中 HER-2 阴性或者 (1+) 者被认为 HER-2 基因无扩增,使用赫赛汀治疗的敏感性较低^[4]。免疫组化 HER-2 (2+) 或 (3+) 而 FISH 显示 HER-2 无基因扩增的可能原因是:HER-2 基因存在 17 号染色体的多倍体,导致细胞核内红绿信号达不到 2.2 的阈值,但此时免疫组化多已为阳性,另外由于免疫组化是定性判断,具有一定的主观性;肿瘤异质性的问题也是导致组织内蛋白和基因检测结果不一致的可能因素^[5]。研究也发现,随着免疫组化 HER-2 染色程度的增强,其基因扩增的可能性也越大,进一步采用 log-rank 检验也证实了两者存在较好的一致性^[6]。

大量研究发现采用免疫组化检测 HER-2 的表达只是从蛋白水平上做一初步筛查,而联合 FISH 检测才是检测有无 HER-2 基因扩增的金标准^[7]。本研究结果表明,在乳腺癌中 HER-2 蛋白阳性率和基因扩增率分别高达 56.25% (45/80) 和 30.0% (24/80),两者均与组织学分级和淋巴结转移有关,而与患者年龄、肿瘤大小无关。本研究结果为后续的进一步研究探讨其他肿瘤分子机制和临床用药提供了理论和实验依据。

目前很多学者对 HER-2 在乳腺癌中的表达以及与临床病理的相关性研究结果不相一致,HER-2 蛋白有调控肿瘤细胞的增殖和凋亡的功能,通过促进肿瘤细胞的快速增殖而逃避凋亡,并促进肿瘤的恶性生长,还有研究发现乳腺癌的 HER-2 状态可以促进微血管拟态血管的形成,通过体外实验证实,在 HER-2 基因存在的情况下,肿瘤细胞围绕形成血管样结果,而敲除 HER-2 基因后,肿瘤细胞相

关的微血管拟态则不能形成或形成能力较弱^[8]。本研究后续将从细胞学水平进一步研究,为临床治疗乳腺癌提高更新的诊疗思路。

参 考 文 献

- [1] 杜江,刘小超,康文婷,等. 乳腺癌HER2基因荧光原位杂交及其临床病理关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(1):48-51.
- [2] Zhang S, Zhang D, Sun B. Vasculogenic mimicry: current status and future prospects[J]. *Cancer Lett*, 2007, 254(2):157-164.
- [3] 李慧慧,马飞,曾瑄,等. 乳腺癌HER-2的表达与临床病理特征的关系[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(2):76-80.
- [4] Singhai R, Patil V, Patil A. Immunohistochemical (IHC) HER-2 / neu and fluorescent-in situ hybridization (FISH) gene amplification of breast cancer in Indian women[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(1):179-183.
- [5] Sharif MA, Mamoon N, Mushtaq S, et al. Morphological profile and association of HER-2 / neu with prognostic markers in breast carcinoma in Northern Pakistan[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009, 19(2):99-103.
- [6] Enholm B, Karpanen T, Jeltsch M, et al. Adenoviral expression of vascular endothelial growth factor-C induces lymphangiogenesis in the skin[J]. *Circ Res*, 2007, 88(2):623-629.
- [7] 杨志慧,李桂梅,曹晓卉,等. HER-2 基因在乳腺癌中临床意义的探讨[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(8):914-917.
- [8] 杨钱,陈洁,李宏江,等. 不同分子亚型乳腺癌的临床病理特征及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(1):42-46.

(本 文 编 辑 宋 涛)

本文引用格式: 华勤学. 免疫组化和荧光原位杂交检测HER-2与乳腺癌病理参数的相关性[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):746-748. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.026

Cite this article as: HUA QX. Immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization detection of HER-2 and the correlation with pathologic parameters of breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(5):746-748. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.026