

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.05.011

HER3 在乳腺癌中的表达及临床意义

张挺丽¹,王 彬¹,吴锦昌²,周俊东²,张 玲³

Expression and Clinical Significance of HER3 in Breast Carcinoma

Zhang Tingli¹,Wang Bin¹,Wu Jinchang²,Zhou Jundong²,Zhang Ling³

1. Department of Oncology, East District of Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215001, China, 2. Department of Radiotherapy, 3. Laboratory of Tumor

Abstract: Objective To investigate the relationships between the expression of HER3, HER2, ER and PR, and their effects on the clinical prognosis of human breast carcinoma. **Methods** The expressions of HER3, HER2, ER and PR were studied in 136 cases with breast carcinoma by using SP immunohistochemistry. The endpoint was overall survival (OS). **Results** HER2, HER3, ER and PR expression was detected in 136 cases with positive rates of 50%, 41.18%, 60.9% and 27.21%, respectively. The expression intensity of HER3 in breast carcinoma had no significant correlation with the age, lymph node metastasis, pathological types, TNM stage, chemotherapy of the patients ($P>0.05$). Compared with those patients with HER3-negative profiles, the patients with HER3-positive profiles had significantly lower OS ($P=0.015$). The patients with HER3(+)HER2(+) expression profiles had significantly lower OS ($P=0.047$) than other groups. There is no interaction between HER3 and PR expression ($P=0.214$), but HER3 have a inverse relationship with ER expression ($P=0.001$). Overexpression of HER2 and HER3 was highly correlated ($P=0.000$). **Conclusion** HER3 expression is an independent predictor of breast cancer. Patients with HER3-negative have a longer OS.

Key words: HER3; HER2; Breast carcinoma; Immunohistochemistry

摘 要:目的 探讨乳腺癌患者 HER3 与 HER2、ER 和 PR 之间的关系及其对乳腺癌预后的影响。**方法** 采用免疫组织化学 SP 法检测癌组织中 HER3、HER2、ER 和 PR 蛋白的表达,对患者随访,随访终点为总生存时间(overall survival, OS)。**结果** HER2、HER3、ER 和 PR 在 136 例乳腺癌患者中的阳性表达率分别为:50%、41.18%、60.9%和 27.21%。HER3 与年龄、淋巴结转移、分期、肿瘤类型以及化疗状态的差异无统计学意义($P>0.05$)。HER3 阳性与阴性患者 OS 差异有统计学意义($P=0.015$)。HER3(+)HER2(+)组乳腺癌患者较其他组 OS 明显缩短($P=0.047$)。HER3 的表达与 PR 表达无明显关系($P=0.214$),但可抑制 ER 产生($P=0.001$)。HER2 阳性和 HER3 的过度表达高度相关($P=0.000$)。**结论** HER3 可作为独立的临床预后因子,HER3 阴性患者 OS 较长。

关键词: HER3; HER2; 乳腺癌; 免疫组织化学

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)05-0538-04

0 引言

乳腺癌是严重威胁妇女健康的一种恶性肿瘤。近年来,我国妇女乳腺癌的发病率以每年 3% 的速度逐年递增^[1]。因此迫切需要一种可以准确预测乳腺癌生存的分子标志物。HER 酪氨酸受体家族包括 HER1/EGFR (epidermal growth factor receptor)/c-erbB1、HER2/c-erbB2、HER3/c-erbB3 和 HER4/c-erbB4。目前由于靶向抗肿瘤措施的推广

应用,HER 家族作为抗癌靶标,备受关注。HER2 是 HER 家族中研究较为广泛的成员之一,HER2 的过度表达与患者预后不良、早期复发、内分泌治疗抵抗、ER 表达量低有关^[2-3]。而目前关于 HER3 的临床预后仍有争议,本文选取 136 例乳腺癌术后患者,旨在研究 HER3 与 HER2、ER 和 PR 之间的关系及对乳腺癌临床预后等的影响。

1 资料和方法

1.1 标本来源及分析

选择 2003 年 1 月—2004 年 4 月我院收治的、资料完整的、经病理确诊为乳腺癌的 136 例女性患者为研究对象。年龄 22~85 岁,中位年龄 55 岁,患者均

收稿日期:2011-08-01;修回日期:2011-12-23
作者单位:1. 215001 江苏苏州,苏州市立医院东区肿瘤内科,2. 放疗科,3. 肿瘤实验室
作者简介:张挺丽(1975-),女,学士,主治医师,主要从事肿瘤内科治疗的研究

行手术切除治疗。对患者进行随访,随访终点为 OS。

136 例乳腺癌患者中接受蒽环类药物化疗者 98 例(72.05%),未接受化疗者 38 例(27.95%);浸润性导管癌 102 例(75%),导管内癌 16 例(11.76%),其他类型癌 18 例(13.24%);腋淋巴结转移 72 例(52.94%),无腋淋巴结转移 64 例(47.06%);死亡 40 例(29.41%),中位生存时间 26 月,转移 8 例(5.9%),中位转移时间 35 月。

将 136 例乳腺癌患者按 HER2 与 HER3 状态分为四组,其中 HER2(+)HER3(+)组 48 例(35.29%),HER2(+)HER3(-)组 20 例(14.71%),HER2(-)HER3(+)组 32 例(23.53%),HER2(-)HER3(-)组 36 例(26.47%)。

1.2 检测试剂

HER3、HER2、ER、PR 抗体 SP 试剂盒及浓缩型 DAB 显色试剂盒,均购于江苏希望生物技术有限公司。

1.3 检测方法

标本经 10% 福尔马林固定,常规脱水,石蜡包埋,制成 4 μm 厚切片,采用常规免疫组织化学 SP 法进行 HER3、HER2、ER 和 PR 免疫组织化学染色。对照染色:以 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。

1.4 结果判定标准

(1)HER-3:免疫组织化学(IHC)结果判定参照 Barnes 等^[4]制定的标准,将显色强度(A 项)及显色细胞数(B 项)综合评分。A 项:阴性记为 0 分,浅黄色记为 1 分,棕黄色记为 2 分,棕褐色记为 3 分。B 项:阳性细胞数≤5%为 0 分,5%~25%为 1 分,>25%~50%为 2 分,>50%~75%为 3 分,>75%为 4 分。每例标本积分为 A×B 定为最终评分。A×B<3 为 0 分,3≤A×B≤6 为 1 分,6<A×B<9 为 2 分,A×B≥9 为 3 分,最终评分≥2 计为高表达。(2)HER2/neu 以细胞膜出现棕黄色颗粒为判断标准。ASCO/CAP 评分系统:+:<10%,++:10%~30%,+++:>30%的浸润性肿瘤细胞呈强且完整胞膜着色;+ 为阴性,++ 为可疑,+++ 为阳性。(3)ER/PR 棕色颗粒在细胞核,以单个细胞的染色深浅及阳性细胞数量进行判断:阳性细胞数≤10%为(-)、10%~25%为(+),>25%~50%为(++),>50%为(+++)。

1.5 统计学方法

实验结果用 SPSS11.5 软件进行卡方检验、精确概率法及 Kaplan-Meier 生存分析,以 α=0.05 为

假设检验标准, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HER3 与临床病理因素的关系

HER3 在 136 例乳腺癌患者中的表达率为 41.18%。HER3 的表达与年龄、淋巴结转移、分期、肿瘤类型差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。HER3 阳性与阴性患者 OS 差异有统计学意义($P=0.015$),见图 1。HER3 状态在化疗与否间差异无统计学意义($P=0.414$),见表 2。

表 1 HER3 蛋白表达与乳腺癌临床、病理因素之间的关系
Table 1 Expression of HER3 and its relationship with clinicopathologic factors

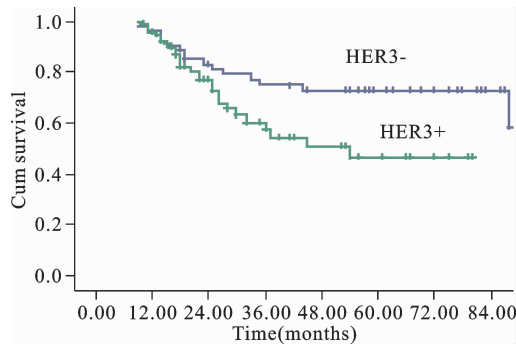
Clinical pathologic factor	Characters n(%)	HER3 Positive(%)	χ^2	P
Total	136	56(41.18)		
Age(years)				
≤50	47(34.56)	20(42.55)		
>50	89(65.44)	36(40.45)	0.056	0.813
Lymphatic metastasis				
-	64(47.06)	22(34.38)		
+	72(52.94)	34(47.22)	2.309	0.129
Pathologic type				
Infiltrating ductal carcinoma	102(75.00)	43(42.16)		
Ductal carcinoma <i>in situ</i>	16(11.76)	7(43.75)	0.541	0.763
Other types carcinoma	18(13.24)	6(33.33)		
TNM stage				
I	33(24.26)	12(36.36)		
II	94(69.12)	37(39.36)	5.421	0.066
III	9(6.62)	7(77.78)		

表 2 HER3 状态与化疗关系
Table 2 The relationship between expression of HER3 and chemotherapy

Chemotherapy state	HER3 positive	Disease-free survival(%)	Metastasis or death(%)	χ^2	P
With chemotherapy	46	27(58.69)	9(41.31)		
Without chemotherapy	34	23(67.64)	11(32.35)	0.668	0.414

2.2 HER3 与 HER2、ER、PR 的关系

HER2、ER、PR 在 136 例乳腺癌患者中的表达率分别为 50%、60.9%、27.21%。HER3(-)时 ER 表达量为 72.50%,当 HER3(+)时,ER 的表达量下降到 42.86%,两组比较差异有统计学意义($P=$



Survival curves(Kaplan-Meier) demonstrating cumulative differences between HER3-positive and HER3-negative

图 1 HER3 阴性与 HER3 阳性患者 OS 比较

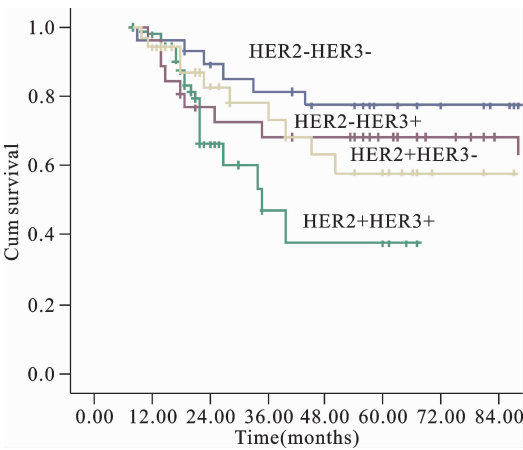
Figure 1 Comparison of the overall survival between HER3-positive and HER3-negative

0.001),说明 HER3 可抑制 ER 的表达。但在 PR 的表达中未出现这种抑制作用($P = 0.214$)。HER3 (+)时 HER2 表达量达 73.21%,二者的表达高度相关($P = 0.000$),见表 3。Kaplan-Meier 生存分析显示 HER3(+)HER2(+)患者较其他组 OS 明显缩短($P = 0.047$),见图 2。

表 3 HER3 与 HER2、ER、PR 之间的关系

Table 3 The relationships between HER3 and HER2,ER and PR

	HER3-(%)		HER3+(%)		χ^2	P
	Receptor +	Receptor -	Receptor +	Receptor -		
ER	58(72.50)	22(27.50)	24(42.86)	32(57.14)	12.091	0.001
PR	28(35.00)	52(65.00)	14(25.00)	42(75.00)	1.543	0.214
HER2	27(33.75)	53(66.25)	41(73.21)	15(26.78)	18.973	0.000



Survival curves(Kaplan-Meier) demonstrating cumulative differences between four subgroups

图 2 四组患者 OS 比较

Figure 2 Comparison of the overall survival between the four subgroups

3 讨论

c-erbB-3 基因定位于染色体 12q13 上,其 c-DNA 全长 6 kB,c-erbB-3 基因编码的蛋白为 HER-3,其相对分子质量为 160 000,由胞外配体结合区、跨膜区和胞内区三部分组成,HER-3 的结构与 I 型酪氨酸激酶家族的其他成员 EGFR 和 HER-2 有较高的同源性。在浸润性乳腺癌中,HER3 过表达者占 20%~30%左右^[2],本研究 HER3 的表达量达 41.18%,可能是未将所有同期乳腺癌患者纳入研究有关。但 HER3 本身缺乏内在的催化激酶,需与 HER 家族其他成员结合成异源二聚体后活化^[5]。其中最常与 HER3 结合的成员是 HER2^[6]。

目前对 HER3 在临床预后方面的作用仍有争议,在一项对 220 例乳腺癌患者的研究中,HER3 阳性患者总生存时间显著下降^[7]。另外一项研究中,对 130 例乳腺癌患者进行 RT-PCR 分析 HER 家族 mRNA,结果显示,HER3 阳性患者复发率升高^[8]。但也存在相反的报道, Lee 等^[9]报道 HER3 的表达一般伴有 ER、PR 表达量升高,且远处转移时间延长。本文得出与 Witton 等^[7]相同的结论:HER3 阴性患者的总生存时间明显延长($P = 0.015$),且 HER3 可抑制 ER 的表达($P = 0.001$)。对于 HER3 在乳腺癌临床预后的不同结果,目前尚无明确解释。尚待进一步的研究。

细胞实验表明,HER3 是 HER2 形成异源二聚体及致癌作用的重要辅助因子之一,在 HER2 阳性的乳腺癌细胞系中,当 HER3 表达阳性时,细胞大量增殖。而 HER3 阴性的细胞则未出现这种结果。同时此文章进一步证实在 HER2 阴性的细胞中,HER3 的磷酸化水平明显下降^[10]。HER2 与 HER3 的表达高度相关,一般来说 HER3 阳性的乳腺癌患者,HER2 阳性的比例较高^[7]。本文中 HER3(+)时 HER2 表达量达 73.21%,两者的表达高度相关($P = 0.000$)。在临床试验中,Barnes 等^[11]研究 850 例乳腺导管内癌患者示 HER2(+)HER3(+)的患者总生存时间明显缩短($P = 0.014$)。本实验中同样显示 HER2(+)HER3(+)组乳腺癌患者的总体生存时间明显短于其他三组($P = 0.047$)。同时,有研究称当 HER3、HER2 同为阳性时,乳腺癌患者对 HER2 的靶向药物曲妥珠单抗的反应效果不佳^[12]。以上都说明 HER3 在 HER2 的致癌作用中扮演着重要的角色。

目前,针对 HER 家族的分子靶向药物很多,如

吉非替尼、曲妥珠单抗等,但有报道称这些药物对 HER3 阳性患者的有效率不高,原因可能与 HER3 在细胞内的重新分布有关^[13]。本实验中所有患者均未接受靶向治疗药物,也未得出 HER3 与蒽环类药物化疗之间的明显关系($P>0.05$)。

总体来说,HER3 可作为一独立的乳腺癌临床预后因子,HER3 过表达不仅使患者 OS 缩短,还可与 HER2 协同作用,影响患者的预后。但 HER3 的作用机制,尚待进一步的研究。

参考文献:

[1] Zeng YX. Oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 1130. [曾益新. 肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1130.]

[2] Karamouzis MV, Badra FA, Papavassiliou AG. Breast cancer: The upgraded role of HER-3 and HER-4[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(5): 851-6.

[3] Soltoff SP, Carraway KL 3rd, Prigent SA, et al. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor[J]. Mol Cell Biol, 1994, 14(6): 3550-8.

[4] Barnes DM, Harris WH, Smith P, et al. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor comparison of different methods of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer[J]. Br J Cancer, 1996, 74(9): 1445-51.

[5] Gullick WJ. The type 1 growth factor receptors and their ligands considered as a complex system[J]. Endocr Relat Cancer, 2001, 8(2): 75-82.

[6] Holbro T, Beerli RR, Maurer F, et al. The ErbB2/ErbB3 het-

erodimer functions as an oncogenic unit; ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(15): 8933-8.

[7] Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, et al. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer[J]. J Pathol, 2003, 200(3): 290-7.

[8] Bièche I, Onody P, Tozlu S, et al. Prognostic value of ERBB family mRNA expression in breast carcinomas[J]. Int J Cancer, 2003, 106(5): 758-65.

[9] Lee Y, Cho S, Seo JH, et al. Correlated expression of erbB-3 with hormone receptor expression and favorable clinical outcome in invasive ductal carcinomas of the breast[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 128(6): 1041-9.

[10] Lane HA, Beuvink I, Motoyama AB, et al. ErbB2 potentiates breast tumor proliferation through modulation of p27(Kip1)-Cdk2 complex formation; receptor overexpression does not determine growth dependency[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(9): 3210-23.

[11] Barnes NL, Khavari S, Boland GP, et al. Absence of HER4 expression predicts recurrence of ductal carcinomas in situ of the breast[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(6): 2163-8.

[12] Narayan M, Wilken JA, Harris LN, et al. Trastuzumab-induced HER reprogramming in "resistant" breast carcinoma cells[J]. Cancer Res, 2009, 69(6): 2191-4.

[13] Sergina NV, Rausch M, Wang D, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3[J]. Nature, 2007, 445(7126): 437-41.

[编辑: 刘红武; 校对: 黄国玲]

• 简讯 •

本 刊 启 事

《肿瘤防治研究》杂志为进一步扩大学术影响,更好地服务于广大作者,经研究决定,从 2012 年 1 月 1 日起,所有来稿均不再收取论文审稿费,专家审稿费由本刊独立承担。

《肿瘤防治研究》编辑部