

乳腺癌 HER2 过度表达预后相关因素研究

付 强,于世英,许三鹏

Prognostic Correlation of HER2 Over-expressions in Breast Cancer

FU Qiang, YU Shi-ying, XU San-peng

Cancer Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding Author: YU Shi-ying E-mail: syyu@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract :Objective To research the correlations between HER2 overexpression and other prognostic factors that are assessed in clinical practice and the influence on prognosis of HER2 overexpression with breast cancer. **Methods** The authors evaluated HER2 status in 176 surgical specimens of patients with breast cancer in Tongji Hospital from Jan. 2002 to Dec. 2003, and correlations were evaluated with the other prognostic factors. And the prognosis was compared between the HER2 overexpression and negative expression. **Results** HER2 overexpression was negative correlated with ER status ($P=0.031$) and PR status ($P=0.002$), while not correlated with the other prognostic factors. Multivariate analysis showed that HER2 is an independent prognostic factor for DFS ($P=0.018$). **Conclusion** HER2 overexpression may be considered a independent prognostic marker and directed in the treatment in primary breast cancer.

Key words :Breast cancer; HER2; Prognosis

摘 要:目的 研究乳腺癌患者 HER2 过度表达与其他临床预后因素的相关性及对预后的影响。方法 收集我院 2002 年 1 月~2003 年 12 月乳腺癌 ~ 期患者共 176 例,检测 HER2 表达,与其他临床预后因素进行相关分析;同时比较 HER2 过度表达和阴性表达患者的预后。**结果** 本组患者 HER2 过度表达与 PR ($P=0.002$)、ER ($P=0.031$) 表达呈负相关,而与其他预后因素无相关性。多因素分析表明 HER2 是无病生存时间的独立预后因素 ($P=0.018$)。**结论** HER2 过度表达可作为乳腺癌无病生存时间的独立预后因素并指导乳腺癌的治疗。

关键词:乳腺癌;HER2;预后

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)增刊-0009-03

0 引言

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤之一,我国发病率逐年上升,目前上海发病率高达 30/10 万,在女性恶性肿瘤中居第 1 位。大量研究表明 HER2 过度表达在乳腺癌细胞增殖方面起重要作用,表现为病情进展,易发生转移,生存期短,并对化疗及内分泌治疗耐药,是独立的不良预后因素,然而 HER2 过度表达与其他乳腺癌预后因素是否相关尚未完全阐明,本研究旨在通过对 HER2 过度表达与乳腺癌其他预后因素进行相关性分析,探讨 HER2 过度表达乳腺癌的有效治疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本组 176 例来自 2002 年 1 月至 2003 年 12 月

我院行乳腺癌根治术或改良根治术的 ~ 期女性乳腺癌患者,经病理学确诊为浸润性乳腺癌 173 例,原位癌 3 例,全组平均年龄 48.0 岁(29~75 岁),中位年龄 48.0 岁。临床分期 ~ 期 38 例, ~ 期 111 例, ~ 期 27 例。

所有标本均经免疫组化法(IHC)检测判断 HER2 受体状况,HER2 过度表达患者 95 例,阴性表达 81 例,手术时有同侧腋窝淋巴结转移 79 例,无淋巴结转移者 97 例,均接受术后化疗 4~6 周期, ~ 期和(或)腋淋巴结 3 个的患者(低危组)以 CMF 方案为主, ~ 期和(或)腋淋巴结 > 3 个的患者(高危组)以 AC(EC)或 FAC(FEC)方案为主;有 75 例患者行术后辅助放疗,放疗标准为肿瘤直径 > 4 cm 和(或)腋窝淋巴结 4 个;有 125 例患者行术后内分泌治疗,标准为 ER 阳性和(或)PR 阳性;有 22 例 HER2 阳性患者接受了辅助曲妥珠单抗 1 年或 2 年治疗。为排除曲妥珠单抗的干预效果,154 例患者进行生存期随访,随访截止日期为 2007 年 1 月

收稿日期:2007-12-07

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心

通讯作者:于世英, E-mail: syyu@tjh.tjmu.edu.cn

31 日,随访期 12~61 个月,平均随访 45.3 个月,中位随访 44.0 个月,其中完成 4 年随访以上 50 例,完成 5 年以上随访 19 例。154 例患者有 13 人失访,随访率 91.6%。在随访期间,有 6 例(4.0%)患者死于乳腺癌疾病进展,1 例(0.6%)猝死,19 例(12.3%)出现复发转移。随访期间非肿瘤进展死亡、失访或研究时间截止者,均计为删失数据。

1.2 检测方法

免疫组织化学检测法(Envision 二步法)进行 HER2 检测,一抗为 Dako AO485(鼠抗人),二抗为 EnVision。

1.3 结果判定

HER2 结果:“-”肿瘤组织无细胞膜染色或 10%细胞膜染色,“+”>10%肿瘤组织细胞膜部分染色,“++”>10%肿瘤细胞膜弱至中度完全染色,“+++”>10%肿瘤细胞膜高度完全染色;HER2 “++”和“+++”为过度表达,“-”和“+”为阴性表达。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 12.0 软件包进行统计分析,HER2 与其他预后因子相互关系用 Spearman 相关分析。HER2 过度表达与阴性表达两组患者用寿命表法估计 5 年生存率,两组间无病生存时间(DFS)和总生存时间(OS)比较单因素分析用 Kaplan-Meier 法并经 Log rank 检验,多因素分析用 COX 比例风险模型。

2 结果

2.1 HER2 表达与乳腺癌其他预后因子的相关性

176 例患者中,HER2 表达与年龄、肿瘤大小、淋巴结转移数目、病理类型、ER 和 PR 等预后因子分层分析显示:HER2 表达仅与 ER 表达($P=0.031$)和 PR 表达($P=0.002$)呈负相关,而与其他预后因素无相关性,见表 1。

2.2 HER2 表达与 5 年生存率,无病生存时间和总生存时间的关系

因 176 例患者有 22 例接受赫赛汀(曲妥珠单抗)辅助治疗,对生存分析有影响,故剔除。余 154

例患者中,HER2 过度表达 81 例,阴性表达 73 例,两组年龄、淋巴结状况、分期、肿瘤直径、病理类型和 ER 状况行卡方检验, $P>0.05$,具有可比性。两组 5 年无病生存率分别为 77%和 93%,($P=0.019$),5 年总生存率分别为 93%和 100%($P=0.017$),中位无病生存时间分别为 53.2 月和 58.5 月($P=0.012$);从 Kaplan-Meier 生存曲线中可看出,相比 HER2 阴性表达患者,无论是 DFS($P=0.012$)还是 OS($P=0.017$),HER2 过度表达患者均明显降低,见图 1, 2。

COX 比例风险模型多因素分析显示 HER2 过度表达是 DFS 的危险因素,且是独立预后因素($P=0.018$),但不是 OS 的独立预后因素,见表 2。

表 1 HER2 过度表达与其他预后因子相关因素分析表

预后因子	HER2 阴性表达	HER2 过度表达	Spearman 值	P
年龄(岁)				
45	31	33		
>45	50	62	0.037	0.629
分期				
	15	23		
a	33	36		
b	9	19		
	24	17	-0.001	0.988
淋巴结数目(个)				
0	45	52		
1~3	30	30		
>3	6	13	0.052	0.493
肿瘤最大径(cm)				
2	20	34		
2~5	54	53		
>5		8	-0.096	0.203
病理类型	7			
浸润性导管癌	69	81		
浸润性小叶癌	6	8		
髓样癌	2	3		
导管内癌	2	1		
其他	2	2	-0.050	0.507
ER				
阴性	20	38		
阳性	61	57	-0.162	0.031
PR				
阴性	22	47		
阳性	59	48	-0.228	0.002
合计	81	95		

表 2 154 例乳腺癌 OS 及 DFS 多因素 COX 模型分析结果

预后因素	回归系数	标准误	Wald 值	P	相对危险度	95.0 % 可信区间	
						下限	上限
总存活							
ER	- 3.025	1.340	5.099	0.024	0.049	0.004	0.671
PR	0.526	0.618	0.723	0.395	1.692	0.504	5.687
HER2	14.025	161.550	0.008	0.931	1.182	0.000	4.143
无病存活							
ER	- 0.864	0.377	5.256	0.022	0.422	0.202	0.882
PR	0.025	0.275	0.008	0.928	1.025	0.598	1.756
HER2	1.335	0.566	5.574	0.018	3.801	1.255	11.514

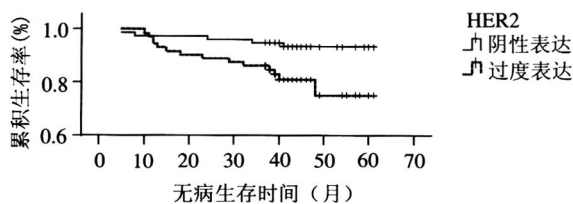


图 1 HER2 表达对无病生存时间的影响

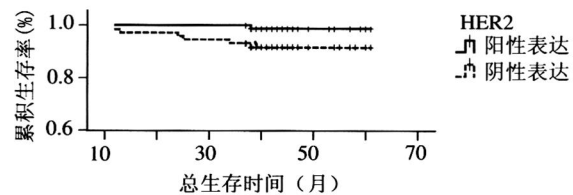


图 2 HER2 表达对总生存时间的影响

3 讨论

HER2 基因又称 *c-erbB2* 基因或 *neu* 癌基因, 它位于人染色体 17q21 上, 编码 185kd 的跨膜糖蛋白(p185^{HER2}), 其胞内区域具有酪氨酸激酶活性, 约有 25 % ~ 30 % 的乳腺癌有 HER2 基因扩增或过度表达, 本研究 176 例乳腺癌病例中, HER2 过度表达(++++)占 54.0 % 高于上述比例, 这是因为研究采用的免疫组化法主要检测细胞膜表面的 HER2 蛋白表达, 而 p185^{HER2} 过度表达不一定都有 HER2 基因扩增。

在乳腺癌预后相关因素中, HER2 过度表达与 ER、PR 表达呈负相关已为国内外多个研究所证实^[1,2]。本研究 176 例乳腺癌患者中亦发现其与 ER、PR 表达呈负相关, 而与患者年龄、肿瘤大小、淋巴结数目及病理类型无显著相关, 符合 Chong 等人报道^[3]。同时 Al-Kuraya 等^[4]在基因水平研究亦发现 HER2 表达与肿瘤大小及分级无相关性, 可独立指导预后。本研究 154 例患者生存分析中 HER2 过度表达者 5 年总生存率、5 年无病生存率和中位无病生存时间均明显低于 HER2 阴性表达者, 与当前临床研究结果一致^[5]。Slamon 等^[6]最先提出 HER2 过度表达是乳腺癌独立预后指标, 其意义不亚于淋巴结转移情况对乳腺癌预后的影响。Ross 等^[7]综合了 47 项研究结果分析得出, 大约 60 % 的研究认为 HER2 可作为乳腺癌无病生存时间的独立预后指标。本研究结果也证实该观点。

文献报道 HER2 过度表达使 ER 阳性表达的乳腺癌患者对激素治疗耐药, 三苯氧胺的有效率由 48 % 降至 20 %, 但对含阿霉素的化疗敏感^[8], 显示出在 ER 和 HER2 信号转导通路间有“cross-talk-ing”, 细胞培养和动物实验表明联合应用三苯氧胺和 HER2 抑制剂引起 MAPK 活性下降, 其协同作用可有效抑制肿瘤生长^[9], 本研究发现 HER2 过度表达与 ER、PR 阳性表达呈负相关, 亦提示在信号

转导通路上存在某些联系, Ropero S 等人通过三苯氧胺和曲妥珠单抗对 ER、HER2 表达均阳性的乳腺癌细胞进行了分子水平上研究, 发现联合用药可放大 HER2 信号转导通路上的拮抗作用, 而这些作用是通过调节 ER 和 HER2 的蛋白, mRNA 水平以及 HER2 磷酸化水平实现的^[10]。最近有研究显示, 孕激素受体 (PR) 在乳腺癌患者无病生存期和总生存时间方面的预测比雌激素受体 (ER) 更有优势^[11], 本研究中 HER2 过度表达与 PR 表达呈显著负相关, 可能提示两者之间存在着更重要的联系, 有待研究进一步证实。

因此, HER2 过度表达乳腺癌患者无病生存时间短, 术后应加强综合治疗力度, 可选用含蒽环类, 紫杉类药物的化疗方案, 并严密监测有无淋巴结及血行转移, 同时在内分泌治疗联合生物靶向治疗中进行更进一步的探索。

参考文献:

[1] Tancher S, Rudas M, Mader RM, et al. Do we need HER2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma[J]. Cancer, 2003, 98(12): 2547-2553.

[2] 刘静贤, 高琨, 刘毅强, 等. 乳腺癌 C-erbB-2、P53、ER 和 PR 表达及意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2003, 10(1): 15-16.

[3] Chong D, Cooke TG, Reeves JR, et al. Quantitation of EGFR and c-erbB-2 expression in preinvasive compared to invasive breast cancer[J]. Eur J cancer, 1999, 35(suppl. 4): S203(abstract 792A).

[4] Al-Kuraya K, Schraml P, Torhorst J, et al. Prognostic relevance of gene amplifications and coamplifications in breast cancer [J]. Cancer Res. 2004 Dec, 64(23): 8534-8540.

[5] Kostopoulos I, Arapantoni-Dadioti P, Gogas H, et al. Evaluation of the prognostic value of HER2 and VEGF in breast cancer patients participating in a randomized study with dose-dense sequential adjuvant chemotherapy [J]. Breast Cancer Res Treat. 2006, 96(3): 251-261.

[6] Slamon DJ, Leyland Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. N Eng J Med, 2001, 344(11): 783-792.

[7] Ross JS, Fletcher JA. The HER2/neu oncogene: prognostic factor, predictive factor and target for therapy [J]. Semin Cancer Biol, 1999, 9(2): 125-138.

[8] Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer[J]. N Engl J med, 1994, 330(18): 1260-1266.

[9] Kurokawa H, Lenferink AE, Simpson JF, et al. Inhibition of HER2/neu and mitogen-activated protein kinases enhances tamoxifen action against HER2 overexpressing, tamoxifen-resistant breast cancer cells [J]. Cancer Res, 2000, 60(20): 5887-5894.

[10] Ropero S, Menendez JA, Vazquez-Martin A, et al. Trastuzumab plus tamoxifen: anti-proliferative and molecular interactions in breast carcinoma[J]. Breast Cancer Res Treat. 2004, 86(2): 125-137.

[11] Costa SD, Lange S, Klinge K, et al. Factors influencing the prognostic role of estrogen and progesterone receptor levels in breast cancer: results of the analysis of 670 patients with 11 years of follow-up [J]. Eur J Cancer, 2002, 38(10): 1329-1334.

[编辑: 贺文; 校对: 周永红]