

乳腺癌标本中 BRCA-1 蛋白表达与 HER-2 基因的临床意义

黄承乐(广西壮族自治区百色市人民医院检验科 533000)

【摘要】 目的 探讨乳腺癌标本中乳腺癌易感基因 1(BRCA-1)和原癌基因人类表达生长因子受体 2(HER-2)与疾病的相关性。**方法** 选择百色市人民医院 2013 年 1~12 月乳腺外科手术切除患者 85 例, BRCA-1 采用免疫组化法检测, HER-2 采用荧光原位杂交检测。比较 BRCA-1 基因和 HER-2 在不同病理类型和是否有淋巴结转移患者中的差异。**结果** BRCA-1 基因在 85 例乳腺癌病理标本中, 导管内癌阳性率为 62.3%(5/8), 浸润性导管癌阳性率为 77.3%(54/70), 乳腺髓样癌阳性率为 71.4%(5/7), 差异无统计学意义($P>0.05$)。BRCA-1 基因在有淋巴结转移患者中阳性率为 62.9%(22/35), 无淋巴结转移患者阳性率为 82.5%(33/40), 差异有统计学意义($P<0.05$)。HER-2 基因在 85 例乳腺癌病理标本中, 阳性检出率为 48.2%(41/85); 有淋巴结转移患者阳性率为 88.6%(31/35)例, 无淋巴结转移患者阳性率为 25.0%(10/40), 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** BRCA-1 基因、HER-2 基因与乳腺癌的发生、发展有密切的关系, 对早期预防、诊断、治疗乳腺癌有重要意义。

【关键词】 乳腺癌; 乳腺癌标本中乳腺癌易感基因 1; 原癌基因人类表达生长因子受体 2; 手术标本

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.031 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)19-2718-02

Clinical value of expression of BRCA-1 protein and HER-2 gene in breast cancer HUANG Cheng-le (Department of Clinical Laboratory, the Guangxi Zhuang Autonomous Region Baise People's Hospital, Baise, Guangxi 53300, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the expression of breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA-1) and human growth factor receptor 2 (HER-2) gene and the breast cancer. **Methods** Data of 85 patients with mastectomy therapy from January to December in 2013 were studied. BRCA-1 immunohistochemistry method was used to monitoring the hybridization, HER-2 was detected by fluorescence restoration hybridization. Compared the differences of BRCA-1 and HER-2 gene in different pathological types and whether patients with lymph node metastasis or not. **Results** The positive rate of BRCA-1 in intraductal carcinoma, infiltrating ductal carcinoma and medullary carcinoma of breast were 62.3%(5/8), 77.3%(54/70), 71.4%(5/7) respectively, the differences among the three types were significant ($P<0.05$). The positive rate of BRCA-1 in patients with lymph node metastasis and no lymph node metastasis were 88.6%(31/35), 25.0%(10/40) respectively, the difference between them was not significant ($P<0.05$). **Conclusion** BRCA-1 gene, HER-2 gene has close relationship with the occurrence and development of breast cancer, which is important for early prevention, diagnosis, treatment of breast cancer.

【Key words】 breast cancer; breast cancer susceptibility gene 1; human growth factor receptor 2; operation specimens

乳腺癌是我国妇女常见的恶性肿瘤, 发病率呈逐年上升趋势, 其病死率占女性恶性肿瘤病死率的 20% 左右^[1]。乳腺癌的主要发病部位在腺泡上皮及乳腺导管, 根据不同的组织结构和病理特点可分为导管内原位癌、浸润性导管癌、小叶原位癌、浸润性小叶癌等多种类型, 临床中常见的为浸润性导管癌。有文献报道显示, 乳腺组织因为负调控因子失控, 导致肿瘤细胞形成, 为肿瘤细胞提供生长需要的营养物质^[2]。肿瘤细胞在生长的同时释放表皮生长因子促进肿瘤生长区淋巴的形成, 而且还释放血管内皮生长因子促进血管生成。乳腺浸润性导管癌早期发生淋巴结转移的概率高, 且预后差。及早诊断并治疗乳腺癌成为医务人员的重要研究课题。随着分子生物学的不断发展, 乳腺癌生物学行为得到更深层次的研究, 发现乳腺癌特异性标志物, 对早期预防、诊断、治疗乳腺癌具有重要意义^[3]。本文通过研究原癌基因人类表达生长因子受体 2(HER-2)和乳腺癌易感基因 1(BRCA-1), 探讨其与乳腺癌发生、发展的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2013 年 1~12 月乳腺外科手术切

除的病理标本 85 例, 病理明确诊断为乳腺癌病变患者, 其中 70 例乳腺浸润性导管癌、8 例乳腺导管内癌、7 例乳腺髓样癌。研究对象均为女性, 年龄 28~76 岁, 平均 45.34 岁。患者均无乳腺癌家族史, 实施乳腺癌根治性切除手术, 术前未接受放疗治疗。

1.2 试剂与方法

1.2.1 试剂 BRCA-1 鼠抗单克隆抗体试剂盒、HER-2 基因扩增检测试剂盒, 所有检验操作均按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 检测方法 BRCA-1 采用免疫组化法检测^[4]。先将标本固定进行包埋切片处理, 采用氧化物酶复合法进行检测, 用微波进行热修复抗原, 待冷却后采用磷酸盐缓冲液冲洗 3 次, 再用过氧化氢阻断内源性氧化物酶, 用正常山羊血清进行封闭孵化。滴加一抗过夜后, 滴加二抗, 每次滴加后用磷酸盐缓冲液冲洗 3 次, 再次滴加过氧化物酶复合物溶液, 用 DAB 显色, 苏木素染色, 烤片中性树胶封片。用一抗作为阴性对照, 与已知 BRCA-1 阳性标准片为阳性对照。HER-2 采用荧光原位杂

交检测^[5]。先将标本固定进行包埋切片处理,将组织切片烤片过夜,组织切片脱蜡,脱水,浸入蛋白酶 K 工作液中,漂洗 2 次。将组织切片再次进行脱水,干燥玻璃片,与探针杂交过夜,洗片后染色加盖玻片。

1.3 结果判定 免疫组化法检测结果判定:400 倍视野下清晰见棕黄色颗粒为阳性,表达不清晰为阴性^[6]。荧光原位杂交结果判定:计数细胞集合中各信号清晰可见,细胞核清晰无重叠现象,统计细胞中红信号数/细胞中绿信号数比值,比值小于 1.8 为阴性,比值大于 2.2 为阳性^[7]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 BRCA-1 基因检出结果比较 BRCA-1 基因在导管内瘤阳性率为 62.3%(5/8),浸润性导管瘤阳性率为 77.3%(54/70),乳腺髓样瘤阳性率为 71.4%(5/7),差异无统计学意义($P>0.05$)。BRCA-1 基因在有淋巴转移患者阳性率为 62.9%(22/35),无淋巴转移患者阳性率为 82.5%(33/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 HER-2 基因阳性检出结果比较 在 85 例乳腺癌病理标本中,其阳性检出率为 48.2%(41/85);有淋巴转移患者阳性率为 88.6%(31/35)例,无淋巴转移患者阳性率为 25.0%(10/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

乳腺癌是复杂的恶性疾病,其发病率呈逐年上升趋势,严重影响女性健康及生活质量。现阶段对乳腺癌的治疗主要采用外科手术、辅助药物及放化疗治疗,但其预后效果并不理想。早期预防和诊断乳腺癌,采取合理的基因靶向治疗是延长患者生存时间,提高预后的有效方法。乳腺癌的发生、发展由多种基因参与完成,在这一复杂的病理过程中,对蛋白质表达的深入了解可进一步了解基因的变化和其发病机制。BRCA-1 基因是与乳腺癌发生相关的抑癌基因,可作为辅助诊断、预防、治疗乳腺癌的重要生物学标志物。检测乳腺癌手术病理组织中的 BRCA-1 和 HER-2 情况,可分析两个基因表达与乳腺癌病理特征之间的关系。

BRCA-1 为一种肿瘤抑制基因,其抑癌作用主要呈隐性,在细胞增殖时 BRCA-1 可抑制细胞分裂,诱发细胞凋亡,是一种重要的细胞周期负调控因子^[8]。当 BRCA-1 发生基因突变后,其丧失调控能力,细胞失去正常分化、增殖作用,导致细胞发生恶变。BRCA-1 基因为乳腺癌的易感基因,具有修复 DNA、调节细胞周期、转录激活基因等功能。有文献报道显示,家族性乳腺癌患者的 BRCA-1 基因突变,导致 BRCA-1 蛋白表达丧失或功能改变,从而使家族性乳腺癌的发病率明显升高。

HER-2 基因是人类原癌基因的一种,定位在人染色体上,

本身具有刺激生长性,是一种跨膜酪氨酸激酶受体,功能区主要包括细胞内区、细胞外区和跨膜区,对细胞的增殖、分化、转化、凋亡起到重要的调控作用。正常状态下 HER-2 基因处于非激活状态,参与细胞的正常分化、生长。HER-2 是乳腺癌重要的预测和预后标志物。当其因外界某种刺激过度表达时,会导致细胞无节制生长,细胞发生癌变。有文献报道显示^[8],大部分乳腺癌患者均存在 HRE-2 基因扩增。HER-2 的扩增不但与乳腺癌的发生、发展有相关性,也是制定有效治疗方案的重要参考指标。

学者发现 BRCA-1 的类型和病理特征与 3 阴性乳腺癌间存在某种联系。本研究结果显示,BRCA-1 基因与 HER-2 基因在导管内癌、浸润性导管癌和乳腺髓样癌之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而在有淋巴转移和无淋巴转移患者中的阳性率分别为 62.9%、82.5%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。同时,BRCA-1 检出阳性的乳腺癌病理检查中 HER-2 阳性率较低,说明 HER-2 阳性率可作为 BRCA-1 乳腺癌相对独立的预后指标。

综上所述,BRCA-1 蛋白、HER-2 基因在乳腺癌中发挥了无法替代的作用,与乳腺癌的发生、发展有密切关系。

参考文献

[1] 利基林,唐艳萍,梁新强,等. 乳腺癌患者 BRCA-1 蛋白表达与 HER-2 基因扩增的相关性[J]. 广西医学,2013,35(4):396-398.

[2] 孟荣荣,应明真,王雅杰. BRCA 基因相关散发性乳腺癌研究进展[J]. 医学研究杂志,2012,41(4):4-7.

[3] 阮建波,康东平. 乳腺癌手术标本 BRCA-1 蛋白表达与 HER-2 基因扩增的临床意义[J]. 求医问药:学术版,2011,9(3):36.

[4] 赵善鹏,于泽平,顾军,等. 乳腺癌组织中 BRCA1 的蛋白表达与乳腺癌的相关性分析研究[J]. 医学研究生学报,2011,24(10):1049-1053.

[5] 吴涛,欧江华,哈布拉提·吾甫尔. 新疆遗传性乳腺癌 BRCA-1/2 基因突变检测的研究[J]. 新疆医科大学学报,2013,36(10):1442-1446.

[6] 陈亚民. 乳腺癌相关基因表达及其临床意义[J]. 中国现代医药杂志,2011,13(4):132-136.

[7] 解云涛. 家族性乳腺癌 BRCA1、2 基因突变检测及临床应用[J]. 中国实用外科杂志,2013,33(3):233-235.

[8] 任婕,魏敏杰,金锋,等. 散发性乳腺癌中影响 BRCA1 蛋白失表达的参数分析[J]. 中国肿瘤临床,2008,35(2):99-103.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-06-24)

(上接第 2717 页)

IL-6 及 PCT 对新生儿脓毒症早期诊断的意义[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(3):212-213.

[9] 臧金萍. 动态监测重症肺炎并休克患儿血清降钙素原(PCT)水平的临床意义[J]. 中国社区医师:医学专业,2011,13(22):255-256.

[10] 李真玉,刘毅,柴艳芬. 血清降钙素原、C 反应蛋白、乳酸、细胞因子及危重疾病评分对脓毒症预后分析[J]. 临床荟萃,2011,26(16):1381-1384.

(收稿日期:2014-03-22 修回日期:2014-06-03)