

# 乳腺癌中 p53、EGFR 表达及与病理分期、组织学分级的关系\*

乔子英<sup>1,2</sup> 苏蔚<sup>3</sup> 钟加滕<sup>1,3#</sup>

(1 新乡医学院基础医学院病理学系 河南新乡 453003; 2 河南省开封市妇产医院病理科 开封 475000; 3 新乡医学院第一附属医院病理科 河南卫辉 453100)

**摘要:**目的:研究乳腺癌中肿瘤抑制蛋白(p53)、表皮生长因子受体(EGFR)表达与病理分期、组织学分级的关系。方法:选取2018年1月~2020年7月开封市妇产医院病理科100例乳腺癌患者术后病理组织行免疫组化,观察组织内p53、EGFR表达情况;收集患者临床资料,采用Spearman相关性分析p53、EGFR表达与病理参数关系。结果:经Spearman相关性分析显示,p53突变型和EGFR阳性者与肿瘤大小、淋巴转移、病理组织学分级呈正相关( $P<0.05$ )。结论:p53、EGFR在乳腺癌中呈高表达,与患者病理组织学分级等病理特征呈正相关,可对患者预后提供一定判断。

**关键词:**乳腺癌;p53;EGFR;组织学分级;预后

中图分类号:R737.9

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.17.022

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤,激素受体依赖性、肿瘤大小、淋巴结转移、组织学分级等对患者的预后具有判断价值。原癌与抑癌基因的发现标志着肿瘤研究进入新时代,从分子水平研究可更精确观察临床疗效、监测肿瘤发生发展与归转情况,进而指导个体化治疗<sup>[1-2]</sup>。肿瘤抑制蛋白(p53)为抑癌基因,该基因突变与乳腺癌发生、病变有密切关系。野生型p53蛋白对修复DNA、调节细胞周期阻滞与细胞凋亡方面有重要作用,发生突变时有致癌风险。表皮生长因子受体(EGFR)为酪氨酸激酶跨膜受体蛋白,可促进癌细胞增殖、侵袭转移与抑制细胞凋亡。EGFR为表皮生长因子受体家族成员,EGFR突变与癌细胞增殖转移、血管生成等因素有关<sup>[3]</sup>。本研究对乳腺癌患者体内p53、EGFR表达情况及其与病理类型、组织学分级相关性进行分析。现报道如下:

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2018年1月~2020年7月开封市妇产医院病理科100例乳腺癌患者术后病理组织行免疫组化。病理类型包括:乳腺浸润性癌非特殊类型,乳腺浸润性癌伴基底细胞样分化,乳腺浸润性癌伴髓样分化,乳腺浸润性癌伴乳头Paget's病,乳腺混合型癌,高级别乳头状癌。纳入标准:符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015版)》<sup>[4]</sup>相关诊断标准,且经病理诊断确诊为乳腺癌;均为女性;术前无放化疗等干扰实验结果治疗;患者及其家属签署知情同意书。收集患者肿瘤大小、淋巴结转移、病理类型及组织学分级等资料。

**1.2 检查方法** 组织学及免疫组化:所有标本均经3.7%中性甲醛液固定,常规脱水、透明、浸蜡、包埋、3 μm切片,二甲苯和梯度乙醇脱水,苏木精对比染

色1~3 min,中性树胶封片,光镜观察。采用迈新全自动免疫组织化学染色机行免疫组化(IHC)染色。选用一抗包括p53、EGFR。

**1.3 判断标准** p53位于细胞核,EGFR位于细胞膜或细胞质,采用相同免疫组化方式,染色结果标准:阳性呈棕黄色,p53阳性<60%为野生型,标记阴性(-),0/≥60%为突变型,标记阳性(+)<sup>[5]</sup>;EGFR阳性数>5%为阳性(+),反之为阴性(-)<sup>[6]</sup>。见图1~图6。

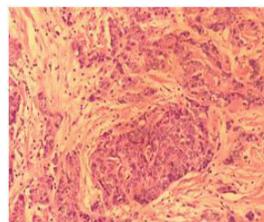


图1 HE染色:乳腺浸润性癌,非特殊类型,组织学II级

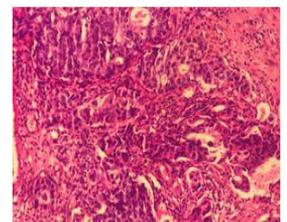


图2 HE染色:乳腺浸润性癌,非特殊类型,组织学III级

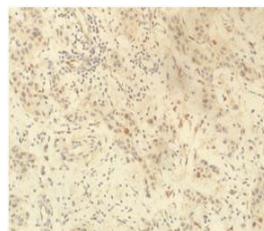


图3 IHC检查:p53野生型

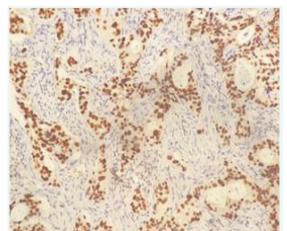


图4 IHC检查:p53突变型

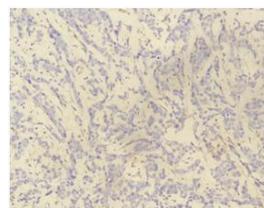


图5 IHC检查:EGFR(-)

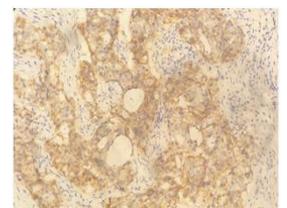


图6 IHC检查:EGFR(+)

**1.4 统计学方法** 采用SPSS20.0软件分析数据,

\* 基金项目:河南省自然科学基金(编号:202300410326);

河南省医学科技攻关计划项目(编号:LHGJ20190452)

# 通信作者:钟加滕,E-mail:jtzhong@xxmu.edu.cn

p53、EGFR 表达用%表示,进行  $\chi^2$  检验;两变量间相关性采用 Spearman 相关性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 组织内 p53、EGFR 表达情况比较 患者组织内 p53 野生型表达 38 例,突变型表达 62 例,阳性率为 62.00%;EGFR 阴性表达 55 例,阳性表达 45 例,阳性率为 45.00%。见表 1。

表 1 组织内 p53、EGFR 表达情况比较

指标	野生型 /(-) (例)	突变型 /(+)(例)	阳性率 (%)
p53	38	62	62.00
EGFR	55	45	45.00

2.2 p53、EGFR 表达与病理指标关系 乳腺癌患者 p53、EGFR 阳性表达与病理类型无显著关系 ( $P > 0.05$ ),与肿瘤大小、淋巴转移、病理组织学分级有关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 p53、EGFR 表达与病理指标关系(例)

病理参数	n	p53 阳性 (n=62)	P	EGFR 阳性 (n=45)	P	
肿瘤大小	≤2 cm	56	22	<0.05	8	<0.05
	>2 cm	44	40		37	
淋巴转移	无	58	23	<0.05	10	<0.05
	有	42	39		35	
病理类型	浸润性癌,非特殊类型	63	42	>0.05	30	>0.05
	其他	37	20		15	
病理组织学分级	I 级	27	5	<0.05	1	<0.05
	II 级	38	27		19	
	III 级	35	30		25	

2.3 相关性分析 经 Spearman 相关性分析显示, p53 阳性、EGFR 阳性表达与肿瘤大小、淋巴转移、病理组织学分级呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 相关性分析

病理指标	p53 阳性		EGFR 阳性	
	r	P	r	P
肿瘤大小	0.528	<0.001	0.696	<0.001
淋巴转移	0.541	<0.001	0.656	<0.001
病理组织学分级	0.527	<0.001	0.519	<0.001

## 3 讨论

乳腺癌为女性多发恶性肿瘤,随着临床对肿瘤基因学等研究不断深入,分子病理诊断对癌症早期诊断、预后评估具有重要价值。p53 为乳腺癌的抑癌基因,与细胞周期调控、细胞凋亡与 DNA 修复等密切相关。通过诱导细胞周期阻滞,提高 DNA 修复力并抑制新生血管形成发挥增殖抑制作用。该基因在突变时对细胞失去监视功能,抑制细胞凋亡,对机体有致癌作用,为乳腺癌发生发展的常见突变基因<sup>[7]</sup>。野生型 p53 为抑癌基因,等位基因发生突变可形成突变型 p53,对细胞恶性转化有促进作用。p53 在正

常细胞中含量极低,但突变型 p53 产生蛋白的半衰期较长,免疫组化中可被检测,认为 p53 过度表达提示原癌基因扩增,导致肿瘤转移与浸润,肿瘤恶性程度高、预后差。EGFR 为人表皮生长因子受体家族成员,未激活时以单体形式存在,为糖蛋白,位于细胞膜中,为原癌基因表达产物。EGFR 信号通路为整合素、细胞因子受体、G 蛋白等多信号通路交汇处,活化可介导细胞生长增殖分化等,对机体具有重要作用。EGFR 基因过度表达与细胞恶变密切相关,宋成等<sup>[8]</sup> 研究中发现 EGFR 高表达患者易发生淋巴转移,且复发率高、存活率低。刘现义等<sup>[9]</sup> 发现乳腺癌中 EGFR 阳性表达率为 70%,阳性表达者淋巴结转移率高且生存率低。EGFR 与乳腺癌发生发展密切相关,从作用机制方面看,可能与 EGFR 作用有关,EGFR 过度表达能抑制细胞凋亡,且促进肿瘤血管生成,故 EGFR 能促进癌症发生发展、浸润转移情况<sup>[10-11]</sup>。

综上所述,p53、EGFR 在乳腺癌中呈高表达,与患者病理分期、组织学分级等病理特征呈正相关,对患者预后提供一定判断并指导治疗。当 p53 突变和 / 或 EGFR 阳性时,乳腺癌病理分级多为高级别,且更易发生淋巴结转移,预后相对较差。近年来,针对该类型的靶向治疗药物逐渐成熟,特别是对 EGFR 受体靶向药物的研究,对提高该类抗体阳性的乳腺癌患者,特别是激素受体阴性或三阴性乳腺癌的临床治疗及预后提供了更广泛的诊疗途径和方向。

### 参考文献

- [1] Bilinski M, Lanari C, Fabris VT. Centrosome Abnormalities and Polyploidy in Murine Mammary Carcinomas with Different Degrees of Hormone Responsiveness[J]. Cancer Invest, 2020, 38(5): 300-309.
- [2] Shull JD, Dennison KL, Chack AC, et al. Rat models of 17 $\beta$ -estradiol-induced mammary cancer reveal novel insights into breast cancer etiology and prevention [J]. Physiol Genomics, 2018, 50(3): 215-234.
- [3] 王新云, 尹迎春, 韩红梅. 三阴性乳腺癌组织中 p53、Ki-67、EGFR 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(46): 68-69.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
- [5] 杨文涛, 步宏. 第 5 版 WHO 乳腺肿瘤分类解读[J]. 中华病理学杂志, 2020, 49(5): 400-405.
- [6] 李新军, 付丽梅, 付明霞, 等. 联合检测乳腺癌组织中 PTEN、p53 和 EGFR 表达的临床病理意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(9): 986-990.
- [7] 韩亮, 孟艳艳, 张丽荣, 等. 转录因子特异性蛋白 1 对三阴乳腺癌 HCC1806 细胞增殖凋亡的影响及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(7): 1201-1204.
- [8] 宋成, 赵华, 陈道植, 等. 卵巢上皮性癌中 IDO1 和 p53 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(12): 1479-1481.
- [9] 刘现义, 李中, 王晓春, 等. 雄激素受体、肿瘤抑制蛋白 p53 在三阴性乳腺癌中的表达及其与预后的关系[J]. 重庆医学, 2019, 48(8): 1412-1415, 1419.
- [10] 赖明华, 杨岚崧. 靶向抑制乳腺癌细胞 GLS1 基因表达对癌细胞凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(3): 634-636.
- [11] 姬静, 张蕊, 许萍, 等. p53 凋亡刺激蛋白 2 在四氯化碳诱导的小鼠急性肾损伤中的表达[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(8): 596-602.

(收稿日期: 2021-04-25)