

免疫组化园地

最新试剂

2010年第三期



免疫组化方法用于乳腺癌分子分型

乳腺癌是一组异质性很高的肿瘤，近十余年来乳腺切片筛查技术的提高和更有效的化疗方案（特别是针对ER和HER2的内分泌治疗和靶向治疗的应用），已经降低了乳腺癌的病死率。然而，病人更适用哪种疗法以及识别易复发人群却进展甚微。现在临床医生面临的主要挑战是如何更好的评估和预测肿瘤的临床过程和患者的临床结局。在临床实践中，辅助性治疗的制定需要权衡复发风险和疗效、副作用及费用之间的关系。临床病理特征是目前用于确定患者治疗方案的主要依据。然而这些类型的评估还不够精准，易导致过度治疗或治疗不足。现在乳腺癌的治疗方案复杂多样，包括多种形式新的辅助治疗和靶向治疗方案。乳腺癌个性化治疗方案的决定建立在对每一位患者肿瘤的生物行为评估上，这样也迫使发展新的方法来描述乳腺癌的特性并对其进行分类。

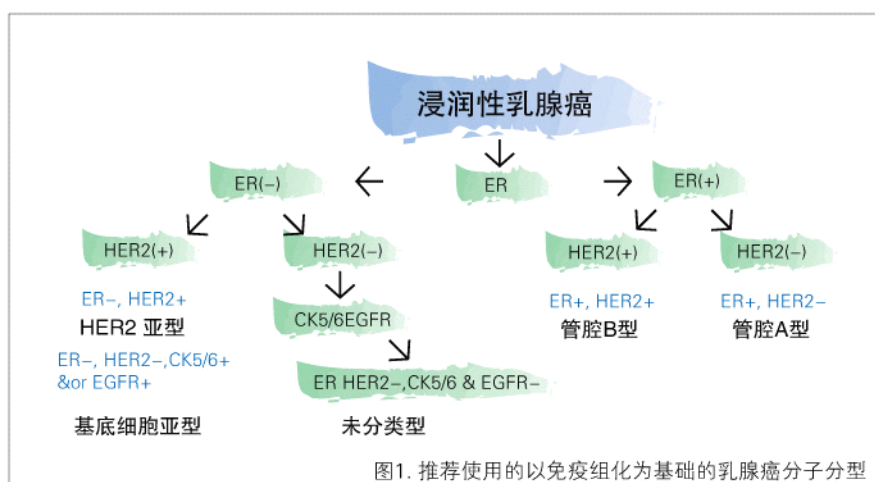
乳腺癌基因分型：2000年Perou等人根据cDNA芯片分析结果把乳腺癌分为5型，即管腔A型、管腔B型、基底细胞样型、HER2型和正常乳腺样型，这5种乳腺癌基因亚型有各自的特征（见下表1）。

虽然乳腺癌基因分型的金标准是基因表达芯片分析，但在临床应用上有很大限制。这些限制包括组织样本（新鲜/冰冻组织）、检测费用，操作复杂性等。

为了建立具有临床意义、技术简便、可重现且快速的分子分型，研究者一直在探讨基于免疫组化基础上，以基因表达谱数据为来源，与临床结果相关且可提供更多肿瘤预后和预测信息的分子分型方法。

以免疫组化为基础的乳腺癌基因分型：常见的免疫组

化乳腺癌分子分型有三种：细胞角蛋白（CK）分型、三联阴（TN）分型和联合细胞角蛋白（CK）/三联阴（TN）分型。特别是Nielsen等人提出联合细胞角蛋白（CK）/三联阴（TN）对乳腺癌分型，这种分型方法与由基因表达谱定义的类型密切相关。使用四种抗体，它们定义基底亚型为ER和HER2阴性，CK5/6和/或表皮生长因子受体（EGFR）阳性。这与由基因表达谱定义的基底亚型相比，分别有76%的敏感性和100%特异性。Abd El-Rehim等对超过1000例浸润性乳腺癌用26种IHC标记物进行研究，并识别出6种类型。其中有5种与早期定义的5种亚型相对应，剩下的一组只有4个病例。这些不同



肿瘤类型中显著不同的关键性免疫组化标记包括ER，AR,HER2,CK5/6,CK18,p53,MUC1,核表达BRCA1以及E-cadherin。临床资料显示基底样亚型有很差的临床结果，同遗传性乳腺癌（BRCA1变异）相关，而且具有不同的肿瘤转移模式，但可能受益于EGFR靶向治疗。但是

以IHC为基础的乳腺癌基因分型也有它的限制性，包括各种分型的定义、患者群体、组织固定、肿瘤级别，抗体克隆、标准化免疫组化操作以及各标记阳性结果的定义等，所有这些因素会导致分型结果的不同。例如，CK阳性表达的定义是一个肿瘤细胞阳性还是所有肿瘤细胞阳性？而ER和PR阳性的定义是>0%肿瘤细胞阳性，还是>10%的肿瘤细胞阳性？显然这些标准要相对固定才有利于分型。

乳腺癌分子分型的治疗学意义

人们证实分子亚型对乳腺癌的治疗反应有重要的预测价值，管腔型乳腺癌大多是激素受体阳性且适用于内分泌治疗。HER2亚型适用于如曲妥珠单抗的靶向治疗。基底细胞样亚型现在还为发行任何治疗靶点，但对EGFR的靶向治疗可能有效。研究证实，ER阴性的肿瘤化疗受益是ER阳性肿瘤的两倍，而且ER阳性的肿瘤对新辅助化疗较不敏感。Rouzier等评估82例乳腺癌患者对标准的新辅助化疗

的完全病理反应，发现对基底细胞样亚型和HER2亚型的完全病理反应率为45%，对管腔亚型仅为6%。Goldstein等人的研究也证实不同亚型存在不同的化疗敏感性：基底细胞样亚型和HER2型对化疗反应敏感性更强，管腔A型乳腺癌对化疗耐受性更强，管腔B型乳腺癌对化疗反应性中等。Carey等人的研究显示，与管腔型乳腺癌相比，基底细胞样亚型和HER2亚型乳腺癌对以蒽环霉素为基础的新

辅助化疗更敏感。目前，最大的挑战是确定那些ER和HER2阴性的基底细胞样亚型乳腺癌的靶向分子。一些基底细胞样亚型乳腺癌的可能性分子靶点已经被提出，它们包括EGFR（表皮生长因子受体）和VEGF（血管内皮生长因子）。有研究表明相同的化疗药物在不同分子亚型乳腺癌中作用机制可能不同。

表格1. IHC为基础的乳腺癌各分子亚型的临床和病理学特征

	管腔型	HER2型	基底细胞样型
特征基因表达模式	ER表达，基因伴随着ER活性，CK8/18	ER阴性，HER2过表达，GRB7(ERBB2扩增)，增殖基因	ER阴性，HER2阴性，基底角蛋白(CK5,6,14,17)，增殖基因
病理学	1-2级	2-3级	3级 挤压式生长 核分裂象多 地图样坏死 同髓样癌和化生癌相关
IHC标记物	管腔A型 ER+,PR+,HER2- 管腔B型 ER+,PR+,HER2+	ER-,PR-,HER2+	ER-,PR-,HER2-,CK5/6+伴有或不伴有EGFR+
临床特性	50%-70%的肿瘤预后良好(管腔A型好于管腔B型) 患者可应用内分泌疗法 对化疗反应差(管腔B型比管腔A型反应好)	15%-20%肿瘤预后最差 患者使用曲妥珠单抗治疗 对新型辅助化疗较好的反应。	10%-15%肿瘤(总人数) 无治疗靶点 对新型辅助化疗良好反应 与BRCA1相关肿瘤有关

EGFR: 表皮生长因子受体; ER: 雌性激素受体; PR: 孕激素受体, 以上统计人群是基于美国的研究

正常乳腺样亚型

Sorlie等人最初用cDNA芯片的基因表达研究中85个病例有13例（6例恶性肿瘤、3例良性肿瘤和4例正常乳腺组织）被归入正常乳腺样亚型。因为脂肪组织和其他非上皮细胞被表达的缘故，这组病例呈现出许多基因的极高表达，同时它们也表现出基底上皮标记强表达以及管腔细胞标记弱表达。因为它表达模式复杂，所以大部分以免疫组化为基础的研究不包括该亚型。

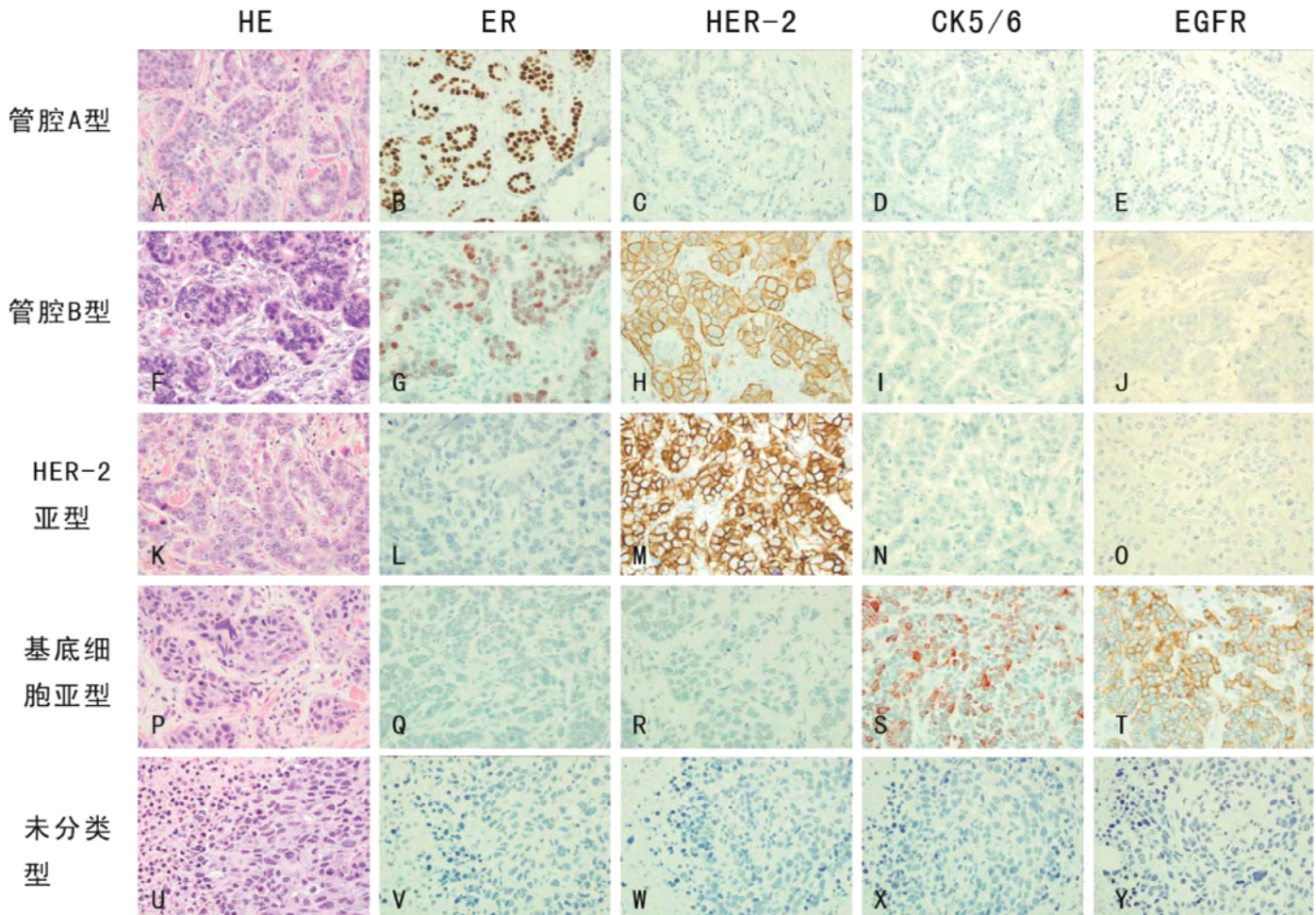


图2.各分子亚型的代表性病例。对管腔A型（A-E），管腔B型（F-J），HER2亚型（K-O），基底细胞亚型（P-T）和未分类亚型（U-Y）HE染色以及ER、HER2、CK5/6和EGFR免疫组化染色（×400）。

总结

基因表达谱分析已经开始为乳腺癌的异质性提供分子理论基础，并且显示了分子分离能够提供指导临床决策等重要的信息。但基因表达谱研究因为其条件的复杂性，对大量研究有一定的限制性。将免疫组化应用于乳腺癌的分子分型、预测肿瘤预后和治疗效果是很有吸引力的：因为免疫组化条件成熟，还可以对被分析的组织进行形态学确认。为了后续的研究更加标准化，作者提供了一个以免疫组化为基础的分子分类图（图1）采用了大家接受的4个标记，它结合了CK和三联阴分类的特点。当然这些抗体组合必须基于认真、严谨的研究，排除免疫组化的局限性（组织预处理、实验操作重现性和结果判读主观

性），并要有阳性和阴性组织对照及在不同实验室内可重复的、客观的判读标准。

现在对新诊断的乳腺癌患者使用免疫组化抗体组合进行病理评估的大门已经开启，它将有更有利于更好地界定乳腺癌的临床过程，指导制定合适的治疗方案。

本文摘译于唐平博士的《使用免疫组化方法进行乳腺癌分子分型》，我们是否准备好了？（2009年发表于《诊断分子病理学杂志》）

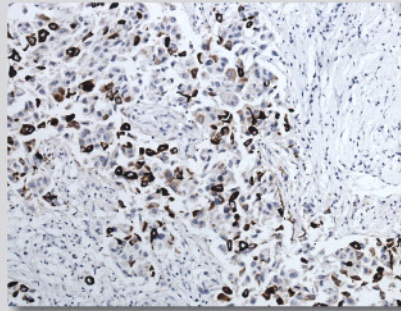
未知原发部位转移癌使用的乳腺癌标记物

在日常的病理诊断中发现一个转移性肿瘤，在怀疑是否为乳腺来源的肿瘤时，您会如何用免疫组化抗体组合来证实呢？先选择ER/PR？

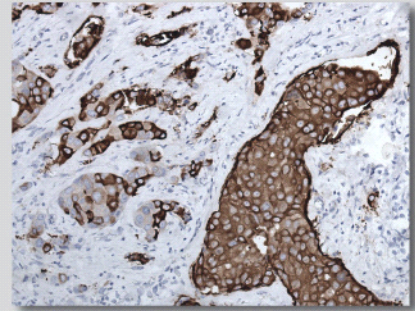
ER在检测转移癌的来源时会很有作用，ER表达于许多乳腺癌（48-77%的阳性率）和女性生殖道来源的肿瘤（包括上皮和间质来源）。但是它在许多其他肿瘤也会表达，如：甲状腺瘤、唾液腺瘤、汗腺、7%类癌、4-15%的肺癌（Dabbs，等人有报告文献称67%的肺癌表达ER）、部分肝肿瘤、80%的侵袭性血管粘液瘤等。但在小细胞癌和胃肠道肿瘤为阴性。据报道PR会表达于一些甲状腺髓样癌、黑色素瘤、脑膜瘤、20%小细胞癌、20%类癌等。所以雌激素和孕激素受体对乳腺癌不具有特异性，因而不能用作支持乳腺原发肿瘤的首选标记物。

毛囊液蛋白15（GCDFP-15；BRST-2），也称为泌乳素诱导蛋白，是一种存在于各种体液包括唾液、乳汁和精液的糖蛋白。它在存在于乳腺、生殖器皮肤大汗腺腺体、唾液腺中，在皮肤Paget病中的汗腺细胞中有表达。对于一个转移性腺癌而言，临床上排除其它相关部位后，GCDFP-15对乳腺原发肿瘤有高特异性（>95%）。然而这个标记物的效用多少会受其较低的敏感率（62% - 77%）所限制。因此GCDFP-15的阴性染色并不能排除乳腺原发肿瘤的可能性。

乳腺球蛋白（Mammaglobin）在乳腺癌中48%到85%过度表达的标记物。它比较敏感但是在乳腺原发肿瘤的诊断上特异性不如GCDFP-15。所以在怀疑是否为乳腺来源的未知原发部位的转移癌时，我们首选GCDFP-15和Mammaglobin可以配合ER来证实。



MAB-0230 GCDFP-15 在乳腺导管浸润癌，肿瘤细胞胞质表达，X200

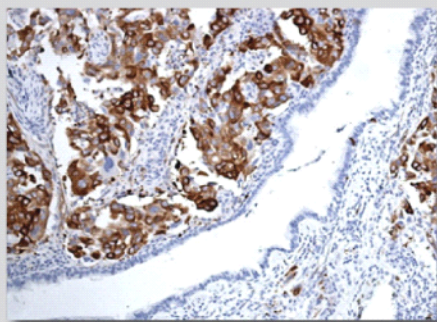


MAB-0561 Mammaglobin在乳腺导管浸润癌，肿瘤细胞胞质表达，X200

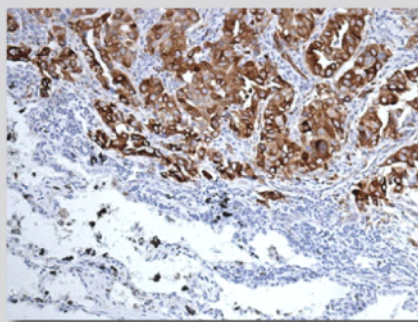
新即用型抗体发布通知

MAB-0636 β -Tubulin III(β -微管蛋白3)

- 鼠抗人：单克隆抗体
- 克隆号：TUJ1
- 适用组织：石蜡切片
- 预处理：高温修复（柠檬酸）
- 阳性组织：肺腺癌
- 阳性部位：胞浆



MAB-0636 β -Tubulin III 在肺鳞癌中表达，肿瘤细胞胞浆阳性



MAB-0636 β -Tubulin III 在肺腺癌中表达，肿瘤细胞胞浆阳性

微管由两种结构性的微管亚单位蛋白—— α -和 β -tubulin构成。TUBB3是一个神经元特异性标记物，在乳腺癌和一些恶性的上皮肿瘤中有发现。一些研究显示，在组织级别高的恶性非神经性肿瘤中也存在TUBB3的表达，而且一些研究显示TUBB3是癌细胞对紫杉烷类药物耐药性的标记。Kang CH等对接受铂类药物和紫杉烷类药物为基础的新型的辅助性化疗后才采用外科切除的NSCLS患者的研究发现，低表达TUBB3是一个对总体存活良好的预后标记（ $P < 0.05$ ）。

规格	1.5ml	3.0ml	6.0ml	0.2ml (浓缩)	阳性对照片 (3片/盒)
价格	285.00	547.00	1050.00	1083.00	25.00