

## FGFR1在乳腺浸润性小叶癌中的表达及意义

张弦, 丁莉利\*, 陈明净, 牟联军, 罗志飞

海南医学院病理学教研室, 海南 海口 571199

**摘要:**目的 探讨FGFR1在乳腺浸润性小叶癌中的表达及意义。方法 采用免疫组织化学染色检测FGFR1在45例乳腺浸润性小叶癌、40例乳腺浸润性导管癌中的表达, 比较FGFR1在浸润性小叶癌和浸润性导管癌中表达的差异, 分析浸润性小叶癌FGFR1的表达与临床病理参数的关系。结果 FGFR1在乳腺癌癌旁组织中均阴性表达。浸润性小叶癌FGFR1的阳性表达率比浸润性导管癌高( $P=0.048$ ), 其染色强度也比浸润性导管癌强( $P=0.044$ )。FGFR1的表达强度与乳腺浸润性小叶癌的肿块大小( $P=0.021$ )和TNM分期相关( $P=0.041$ )。结论 初步推测FGFR1的过表达参与乳腺浸润性小叶癌的发生、发展。

**关键词:** 乳腺; 小叶癌; 成纤维细胞生长因子 I 型受体

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-9727(2015)01-96-03

## Expression and significance of FGFR1 in invasive lobular breast cancer

ZHANG Xian, DING Li-li, CHEN Ming-jing, MOU Lian-jun, LUO Zhi-fei

Department of Pathology, Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan, P. R. China

Corresponding author: DING Li-li, E-mail: xybdl11@163.com

**Abstract:** Objective To investigate the expression and significance of FGFR1 in invasive lobular breast cancer. **Methods** The expression of FGFR1 was detected by immunohistochemistry staining in 45 cases of invasive lobular breast cancer, and 40 cases with invasive ductal breast cancer. The difference of FGFR1 between invasive lobular breast cancer and invasive ductal breast cancer was studied. The correlations of expression of FGFR1 in invasive lobular carcinoma with the clinicopathological parameters were also analyzed. **Results** The FGFR1 was expressed in pericarcinoma tissues of breast carcinoma. The positive rate of FGFR1 in invasive lobular breast cancer was higher than that in invasive ductal carcinoma ( $P=0.048$ ). The staining intensity of FGFR1 in invasive lobular breast cancer was stronger than that in invasive ductal carcinoma ( $P=0.044$ ). The staining intensity of FGFR1 in invasive lobular breast cancer was related with tumor size ( $P=0.021$ ) and TMN stage ( $P=0.041$ ). **Conclusion** The overexpression of FGFR1 may contribute to the development and progression of invasive lobular breast cancer.

**Key words:** Breast; Lobular carcinoma; Fibroblast growth factor receptors 1

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 并且是一组高度异质性的肿瘤, 其中浸润性小叶癌占浸润性乳腺癌的10%~15%。乳腺浸润性小叶癌和浸润性导管癌虽都起源于乳腺的终末导管小叶单位, 但它们的发生机制却有很大的差异。研究证实E-cadherin失活是乳腺浸润性小叶癌最常见的遗传学改变, 但肿瘤的发生是多基因参与事件, 因此在浸润性小叶癌的发生过程中也许还有其他分子的参与。

文献报道乳腺癌中不但存在成纤维细胞生长因子 I 型受体(fibroblast growth factor receptors 1, FGFR1)基因的扩增, 而且FGFR1的过表达与乳腺癌激素拮抗疗法和放化疗的抵抗有关<sup>[1-4]</sup>。在小样本研究中发现有约半数的浸润性小叶癌中存在FGFR1的过表达, 并且用干扰RNA下调FGFR1能抑制乳腺小叶癌MDA-MB-134细胞株的生长, 因此FGFR1被认为

是乳腺浸润性小叶癌靶向治疗的潜在位点<sup>[5]</sup>。本文着重讨论FGFR1基因在乳腺浸润性小叶癌中的表达情况及其与临床病理参数的关系。

### 1 材料与方法

1.1 标本来源 收集海南医学院附属医院2006~2012年手术切除并经病理确诊的乳腺浸润性小叶癌标本45例, 乳腺浸润性导管癌标本40例, 术前未作放疗和化疗。同时收集标本距肿瘤边界至少1 cm的癌旁组织作为对照。患者均为女性, 年龄28~76岁, 平均年龄53.2岁。

1.2 方法 标本经中性甲醛液固定、常规脱水、石蜡包埋后分别进行HE、FGFR1 Evison免疫组织化学染色。兔抗人FGFR1多克隆抗体(1:100)购自武汉博士德生物工程有限公司, 免疫组化PV-9000二步法检测试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。免

基金项目: 海南省教育厅高校科研资助项目(No.Hjkj2011-36)

作者简介: 张弦(1979~), 硕士, 讲师, 主治医师, 研究方向: 肿瘤病理学。

\*通讯作者: 丁莉利, E-mail: xybdl11@163.com

疫组织化学检测的具体操作方法严格按照试剂盒说明进行,以TBS缓冲液代替一抗作空白对照。

1.3 结果判断 FGFR1评分标准 无染色或 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色为0分; $> 10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整的、微弱的细胞膜染色为1分; $> 10\%$ 的浸润癌细胞呈现不完整和/或弱至中等强度的细胞膜染色,或 $< 10\%$ 的浸润癌细胞呈现强且完整的细胞膜染色为2分; $> 10\%$ 的浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色为3分<sup>[6]</sup>。FGFR1阳性判断标准: $\geq 2$ 分为阳性。

1.4 统计学处理 实验数据经SPSS17.0统计学软件进行分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,均数比较采用t检验,FGFR1表达与临床病理参数的相关性分析采用秩和检验。采用95%可信区间, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺浸润性小叶癌的HE形态特点 癌细胞小,

细胞境界清楚,细胞黏附性差,胞质少,核圆形或卵圆形,核分裂少见。癌细胞排列呈单行串珠状(列兵样、单行线状)或围绕残留的导管呈同心圆或靶环状浸润。

2.2 FGFR1在浸润性乳腺癌中的表达 FGFR1染色定位于细胞膜。癌旁组织均为阴性,浸润性小叶癌中FGFR1的阳性表达率为51.1%(23/45),浸润性导管癌中为30.0%(12/40),两者比较,差异有统计学意义( $\chi^2=3.90, P=0.048$ )。组织学评定FGFR1的表达强度,浸润性小叶癌组为 $1.31 \pm 0.30$ ,浸润性导管癌组为 $0.86 \pm 0.31$ ,浸润性小叶癌FGFR1的表达强度比浸润性导管癌强( $t=2.04, P=0.044$ )。

2.3 FGFR1在乳腺浸润性小叶癌中表达与临床病理参数的关系 FGFR1的表达强度与浸润性小叶癌的肿块大小和TNM分期相关,而与患者的年龄、淋巴结转移无关,见表1。

表1 FGFR1在乳腺浸润性小叶癌中表达评分与临床病理参数的关系

临床病理参数	例数	FGFR1				Z	P值
		0	1	2	3		
年龄(岁)							
< 55	31	9	7	12	3	0.27	0.805
$\geq 55$	14	4	2	7	1		
肿瘤直径(cm)							
< 5	32	12	7	11	2	2.31	0.021
$\geq 5$	13	1	2	8	2		
淋巴结转移							
有	25	6	5	11	3	0.07	0.942
无	20	5	4	9	2		
TNM分期							
I + II	30	12	6	10	2	2.04	0.041
III + IV	15	1	3	9	2		

3 讨论

FGFR1是属于酪氨酸激酶受体家族的一种跨膜蛋白,并是bFGF的高亲和性受体,在甲状腺癌、前列腺癌、肺癌等多种肿瘤组织中存在基因扩增和高表达。因此FGFR1被认为是靶向治疗激素拮抗疗法失败的乳腺浸润性小叶癌的潜在位点。但也有文献报道FGFR1基因在乳腺癌中的扩增率只有7.5%~17%<sup>[7]</sup>,提示FGFR1在不同病理类型的乳腺癌中的扩增和表达情况可能存在差异。

FGFR1这种跨膜蛋白主要由细胞外段、跨膜区和细胞内段3部分组成。当配体与FGFR1细胞外段结合后,FGFR1才能发挥生物学作用。此次研究使用的兔抗人FGFR1多克隆抗体能与FGFR1的细胞外段结合,因此阳性着色定位于胞膜,能较客观的反映具有生物学活性的FGFR1蛋白的表达水平。有报道采用

$\geq 10\%$ 肿瘤细胞胞膜染色作为阳性判读标准,但没有提及判断染色强度的标准。因FGFR1是与HER2同属于酪氨酸激酶受体家族的一种跨膜蛋白,故此次FGFR1免疫组化检测染色强度的判读借鉴《乳腺癌HER2检测指南(2014版)》中HER2免疫组化检测的强度判读标准<sup>[6]</sup>。现研究发现FGFR1仅在少量乳腺癌周组织中有 $< 10\%$ 的微弱染色,均只能判为阴性,因此乳腺癌周组织可作为判读FGFR1免疫组化染色结果时的自身阴性对照。

因FGFR1在乳腺癌周组织中均为阴性,但在乳腺浸润性小叶癌和导管癌中都有一定比例的阳性表达,且FGFR1在乳腺浸润性小叶癌与浸润性导管癌中的阳性表达率和染色强度都存在显著差异,这提示FGFR1的高表达不仅参与了部分乳腺癌的发生,而且FGFR1与乳腺浸润性小叶癌发生、发展的关系

比浸润性导管癌更密切。FGFR1在乳腺浸润性小叶癌中的表达强度虽与患者的年龄、淋巴结转移无关,但与肿瘤的大小和TNM分期相关。另有文献报道部分原发灶FGFR1基因拷贝数正常的乳腺浸润性小叶癌在转移灶中出现了FGFR1基因拷贝数的增加(4/15)<sup>[8]</sup>,因此FGFR1有可能通过基因扩增参与了部分乳腺浸润性小叶癌的发生、发展,并提示在中晚期乳腺浸润性小叶癌患者中更有FGFR1检测的意义。

乳腺浸润性小叶癌的发病率明显低于浸润性导管癌,此次试验和文献报道所研究的乳腺浸润性小叶癌病例数都不多,因此研究结果有待更多病例的证实。另一个值得关注的现象是采用免疫组化方法检测,FGFR1在乳腺浸润性小叶癌中的阳性率为51.1%(23/45),与文献报道的阳性率53.9%(7/13)虽接近<sup>[5]</sup>,但无论是在本次研究中乳腺浸润性小叶癌和浸润性导管癌的阳性率、还是文献报道的乳腺浸润性小叶癌的阳性率<sup>[5]</sup>都明显高于文献报道的乳腺癌FGFR1的扩增率<sup>[7]</sup>,这反映目前研究中采用的免疫组化阳性判断标准都不能准确反映FGFR1在乳腺癌中的表达情况,因此FGFR1在乳腺癌中的表达强度与扩增的关系也有待探讨。

## 参考文献

- [1] Elbauomy Elsheikh S, Green AR, Lambros MB, et al. FGFR1 amplification in breast carcinomas: a chromogenic in situ hybridisation analysis [J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(2):R23.
- [2] Pond AC, Herschkowitz JL, Schwertfeger KL, et al. Fibroblast growth factor receptor signaling dramatically accelerates tumorigenesis and enhances oncoprotein translation in the mouse mammary tumor virus-Wnt-1 mouse model of breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12):4868-4879.
- [3] Turner N, Pearson A, Sharpe R, et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(5):2085-2094.
- [4] Massabeau C, Sigal-Zafrani B, Belin L, et al. The fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), a marker of response to chemoradiotherapy in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(1):259-266.
- [5] Reis-Filho JS, Simpson PT, Turner NC, et al. FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(22):6652-6662.
- [6] 《乳腺癌HER2检测指南(2014版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2014版)[J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(4):262-267.
- [7] M Tenhagen, P J van Diest, I A Ivanova, et al. Fibroblast growth factor receptors in breast cancer: expression, downstream effects, and possible drug targets[J]. *Endocrine Related Cancer*, 2012, 19(4):R115-129.
- [8] Brunello E, Brunelli M, Bogina G, et al. FGFR-1 amplification in metastatic lymph-nodal and haematogenous lobular breast carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31(1):103.

收稿日期:2014-10-10 编辑:符式刚

(上接第95页)

因:该菌株表达Vi荚膜抗原;该菌株为粗糙型;或者菌株为黏液样,不与抗血清凝集。此次分离的沙门菌正是因为菌落呈黏液样不与抗血清凝集,因此给诊断血清分型带来很大的困难。为了解决由于黏液型菌落引起沙门菌诊断血清不凝集的问题,参考文献<sup>[4]</sup>通过多次传代将菌落回复到非黏液型,再进行血清凝集试验来解决。细菌在传代培养的过程中,往往会由于基因突变,染色体突变或者质粒丢失导致生化反应不典型或者菌落形态发生变异,最常见的变异就是S-R变异。经过反复传代培养后,菌落由黏液型回复到非黏液型,血清凝集试验出现阳性反应,将浓菌悬液煮沸后凝集更加明显。最终,血清凝集试验结果与多种鉴定方法鉴定结果符合。

黏液型沙门菌虽然在不利因素和环境生存能力很强,但是临床分离株却极为少见。黏液型沙门菌在挑取菌落时不容易达到要求的浓度,而且这些菌株往往生化反应不典型,加上菌株表面黏液状的物质会极大的干扰血清凝集实验<sup>[7]</sup>,可能会导致临床鉴定错误。因此临床遇见这些不常见的黏液型菌落时一定要谨慎处理,有条件的实验室最好用16S rRNA测序的方法进行更加准确的菌株鉴定<sup>[4]</sup>,或者通过一定的

方法将菌落回复至非黏液型后再进行鉴定和诊断血清分型。

## 参考文献

- [1] 周庭银. 临床微生物学诊断与图解 [M]. 第3版. 上海:上海科学技术出版社, 2012:179.
- [2] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-third Informational Supplement M100-S23 [S]. CLSI, 2013: 44-49.
- [3] 张磊,屈平华,朱庆义,等. 玫瑰单胞菌一株的鉴定与分析 [J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(1):1-5.
- [4] Teresa K. F. Wang, Wing-Cheong Yam, Kwok-Yung Yuen, et al. Mis-identification of a Mucoid Strain of *Salmonella enterica* Serotype Choleraesuis as *Hafnia alvei* by the Vitek GNI Card System [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(12): 4605 - 4608.
- [5] Edleman R, Levine MM. Summary of an international workshop on typhoid fever [J]. *Rev Infect Dis*, 1986, 8(3):329,349.
- [6] P.R.默里, E.J.巴伦, M.A.法革, 等著. 临床微生物学手册 [M]. 徐建国, 梁国栋, 邢来君, 等译. 第7版. 北京: 科学出版社, 2005:660-667.
- [7] Costa, C. S, D. N. Anton. Role of the *ftsA1p* promoter in the resistance of mucoid mutants of *Salmonella enterica* to mecillinam: characterization of a new type of mucoid mutant [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2001, 200(2):201-205.

收稿日期:2014-08-26 编辑:史金端