

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.04.02

❖ 基础研究 ❖

GATA-3 和 EGFR 在乳腺癌中表达的相关性及其与分子亚型、临床病理资料的关系

李星枝, 王舰梅, 肖秀丽, 苏亭, 叶入裴, 龙汉安

(西南医科大学附属医院病理科, 四川 泸州 646000)

【摘要】目的: 探究 GATA-3 与表皮生长因子受体(EGFR)在乳腺癌中表达的相关性及其与乳腺癌分子亚型、临床病理资料的关系。**方法:** 免疫组化 EnVision 两步法检测 215 例乳腺癌患者 GATA-3 和 EGFR 的表达水平, 分析 GATA-3 和 EGFR 在乳腺癌中的表达相关性, 比较两者的表达与分子亚型、临床病理资料的关系。**结果:** GATA-3 和 EGFR 在乳腺癌组织中阳性表达率分别为 96.2% (207/215)、45.6% (98/215), 且 GATA-3 与 EGFR 在乳腺癌中的表达呈负相关 ($r = -0.215, P = 0.002$)。不同分子亚型中 GATA-3、EGFR 的表达差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。GATA-3 在 Luminal A 型中的阳性率最高, 在三阴性乳腺癌中阳性率最低 ($P = 0.004$)。EGFR 在 HER-2 过表达型中阳性率最高, 在 Luminal A 型中阳性率最低 ($P < 0.001$)。GATA-3 的表达与 ER、PR 表达相关 ($P < 0.05$), 且与 WHO 分级、Ki-67 表达高低无关 ($P > 0.05$); EGFR 的表达与 ER、PR、HER-2 表达相关 ($P < 0.001$), 且与 WHO 分级、Ki-67 表达高低相关 ($P < 0.05$)。GATA-3 和 EGFR 的表达与乳腺癌患者年龄、肿瘤直径、淋巴结转移、有无脉管或神经侵犯、病理类型及 P53 表达水平无明显相关性。**结论:** GATA-3 与 EGFR 在乳腺癌组织中的表达呈负相关, 且在不同分子亚型间的表达有差异, 有可能作为乳腺癌分子分型及预后评估的重要依据。

【关键词】 乳腺癌; GATA-3; 表皮生长因子受体(EGFR)

【中图分类号】 R365 **【文献标志码】** A

Correlation between the expression of GATA-3 and EGFR in breast cancer and its relationship with molecular subtypes and clinicopathological data

LI Xing-zhi, WANG Jian-mei, XIAO Xiu-li, SU Ting, YE Ru-pei, LONG Han-an

(Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between the expression of GATA-3 and epidermal growth factor receptor (EGFR) in breast cancer, and its relationship with molecular subtypes and clinicopathological data. **Methods:** The expression of GATA-3 and EGFR of 215 cases with breast cancer were detected by immunohistochemical methods. The correlation between the expression of GATA-3 and EGFR in breast cancer was analyzed, and the relationship between the expression of GATA-3 and EGFR and molecular subtypes and clinicopathological data was compared. **Results:** The positive rate of GATA-3 and EGFR were 96.2% (207/215) and 45.6% (98/215), respectively. There was a negative correlation between GATA-3 and EGFR ($r = -0.215, P = 0.002$). The expression differences of GATA-3 and EGFR in different subtypes were statistically significant ($P < 0.001$). The expression rate of GATA-3 was highest in the Luminal A type, and the lowest in the Triple-negative type ($P = 0.004$). EGFR expressed the highest rate in HER-2 over expression type, and the lowest in the Luminal A type ($P < 0.001$). The expression level of GATA-3 was related to ER, PR ($P < 0.05$), but not with WHO grade and Ki-67 expression ($P > 0.05$). The expression level of EGFR was related to ER, PR and HER-2 ($P < 0.001$), and correlated with WHO grade and Ki-67 expression ($P < 0.05$). There was no correlation between the expression of GATA-3 and EGFR with the age, tumor size, lymph node metastasis, vascular and nerve invasion, pathological type, and the expression of P53. **Conclusion:** The expression of GATA-3 is negatively correlated with EGFR, there are significant differences in the expression of GATA-3 and EGFR in different molecular subtypes, GATA-3 and EGFR may be used as important basis for molecular classification and prognosis assessment of breast cancer.

【Key words】 Breast cancer; GATA-3; Epidermal growth factor receptor (EGFR)

2018 年全球癌症统计报告^[1]显示, 目前乳腺癌 的发病率和死亡率均居女性癌症发病和死亡的首

位,且其发病率呈上升趋势。GATA-3 属于锌指结构转录因子 GATA 家族,参与人体多种组织的形态发生和分化,与膀胱癌、涎腺癌的发展相关^[2]。在乳腺组织中,GATA-3 不仅参与调节导管的发生和腺泡的分化,而且对乳腺腔上皮细胞的分化至关重要,有研究^[3]表明,在正常乳腺腔上皮细胞及乳腺癌中 GATA-3 都表现出与雌激素受体(ER)高度相关。研究^[4]表明,表皮生长因子受体(EGFR)在调节细胞功能的信号转导途径中起着重要作用,其中包括肿瘤细胞的增殖、分化及合成代谢的调节。EGFR 靶向治疗已被应用在肺癌和结肠癌的治疗标准中,有许多研究长期致力于 EGFR 是否能作为乳腺癌的有效治疗靶标,但目前仍未达到理想结果。尽管有较多研究评价 GATA3 和 EGFR 在乳腺癌中的表达情况,但 GATA3 和 EGFR 在乳腺癌中的相关性尚不明确,同时两者与乳腺癌形态特征、分子亚型的研究仍较少。本研究主要通过免疫组化检测 GATA-3 和 EGFR 在乳腺癌中的表达情况,分析两者在乳腺癌中表达的相关性,并探讨其与分子亚型、临床病理资料之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集西南医科大学附属医院病理科 2017 年 1 月至 2018 年 12 月浸润性乳腺癌石蜡标本 215 例,所有标本均经两位高年资病理诊断医师盲法确诊。215 例患者均为女性,年龄 26 ~ 84 岁,中位年龄为 51 岁。其中肿瘤直径 ≤ 2 cm 者 65 例, > 2 cm 者 150 例;有淋巴结转移者 112 例,无淋巴结转移者 103 例;非特殊型浸润性癌 202 例,特殊型浸润性癌 13 例。所有患者术前均未行放、化疗、激素及中药等治疗。从病理科档案室提取蜡块对应的 HE 染色、GATA-3、EGFR、ER、PR 及 HER-2、Ki-67 和 P53 免疫组化切片。根据 2019 年版中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范^[5]分子亚型标准进行分型,215 例标本中 Luminal A 型 46 例(21.4%)、Luminal B 型 103 例(47.9%)、HER-2 过表达型 49 例(22.8%)、三阴性 17 例(7.9%)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组化检测 所有标本均经 10% 中性福尔马林固定,常规石蜡包埋,连续 4 μm 切片,采用 EnVision 两步法对每例标本进行 GATA-3、EGFR、ER、PR 及 HER-2、Ki-67 和 P53 的免疫组化检测。用已知阳性的乳腺癌组织切片为阳性对照,磷酸盐缓冲液(PBS)代替第一抗为阴性对照。所用抗体 GATA-3、EGFR、ER、PR、HER-2、Ki-67 及 P53 均购

自福州迈新公司。

1.2.2 结果判读 GATA-3 阳性标准为任何数量的肿瘤细胞核着色,EGFR 阳性标准为任何数量的肿瘤细胞胞膜着色^[6](图 1)。ER 和 PR 阳性判读标准为阳性部位定位于核且着色细胞 $\geq 1\%$ ^[7]。HER-2 的免疫组化染色评价采用 0 ~ +++ 评分系统^[8],染色强度 +++ 者为阳性,其中染色强度 ++ 者需进一步进行 FISH 检测明确是否有 HER-2 基因的扩增。Ki-67 的判读以肿瘤中 $\geq 14\%$ 的肿瘤细胞核着色为高表达水平,P53 阳性标准为任何数量的肿瘤细胞核着色^[9]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件对数据进行分析与处理。GATA-3 与 EGFR 在乳腺癌中表达的相关性采用 Spearman 相关分析法;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,GATA-3 与 EGFR 在不同分子亚型及临床病理资料间的表达差异比较采用 χ^2 检验、连续性校正 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 GATA-3 与 EGFR 在乳腺癌中的表达相关性

在 215 例浸润性乳腺癌中,GATA-3 与 EGFR 的表达呈负相关($r = -0.215, P = 0.002$)。见表 1。

表 1 GATA-3 与 EGFR 在乳腺癌中表达的相关性分析 $[n(\%)]$

GATA-3	EGFR		合计	r 值	P 值
	阴性(-)	阳性(+)			
阴性(-)	0	8	8(3.8)	-0.215	0.002
阳性(+)	117	90	207(96.2)		
合计	117(54.4)	98(45.6)	215(100)		

2.2 GATA-3、EGFR 的表达与乳腺癌分子亚型之间的关系

在 215 例浸润性乳腺癌组织中 GATA-3 的阳性率为 96.2% (207/215),EGFR 的阳性率为 45.6% (98/215)。不同分子亚型中 GATA-3、EGFR 的表达差异有统计学意义($P < 0.05$),且 GATA-3 在 Luminal A 型中的阳性率最高,在三阴性乳腺癌中阳性率最低($P < 0.05$),EGFR 在 HER-2 过表达型中阳性率最高,在 Luminal A 型中阳性率最低($P < 0.05$)。见表 2、图 1。

2.3 GATA-3、EGFR 的表达与乳腺癌临床病理资料之间的关系

GATA-3 的表达与 ER、PR 表达相关,ER、PR 阳性者 GATA-3 阳性率高于 ER、PR 阴性者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EGFR 的表达与 ER、PR、HER-2 表达相关,ER、PR 阳性者 EGFR 阳性率低于

ER、PR 阴性者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); HER-2 阳性者 EGFR 阳性率高于 HER-2 阴性者,且 EGFR 的表达与 WHO 分级、Ki-67 表达高低相关,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。GATA-3、EGFR 的表达与乳腺癌患者年龄、肿瘤直径、淋巴结转移、有无

脉管或神经侵犯、病理类型和 P53 表达无明显相关性,GATA-3 的表达与非特殊型浸润性癌 WHO 分级、HER-2、Ki-67 表达无明显相关性 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 GATA-3、EGFR 在乳腺癌的表达及与分子亚型的关系 [n(%)]

分子分型	例数	GATA-3(阳性)	χ^2 值	P 值	EGFR(阳性)	χ^2 值	P 值
Luminal A 型	46(21.4)	46(100.0)*			11(23.9)#		
Luminal B 型	103(47.9)	102(99.0)*			36(35.0)#		
HER-2 过表达型	49(22.8)	46(93.9)	23.360	<0.001	39(79.6)	40.535	<0.001
三阴性	17(7.9)	13(76.5)			12(70.6) Δ		
合计	215(100.0)	207(96.2)			98(45.6)		

* $P < 0.05$,与三阴性相比;# $P < 0.05$,与 HER-2 过表达型相比; $\Delta P < 0.05$,与 Luminal A 型相比。

表 3 GATA-3、EGFR 的表达与乳腺癌临床病理资料的关系

临床病理资料	例数(n=215)	GATA-3			χ^2 值	P 值	EGFR			χ^2 值	P 值
		阳性(n=207)	阴性(n=8)	阳性率(%)			阳性(n=98)	阴性(n=117)	阳性率(%)		
年龄(岁)					2.116	0.170				1.067	0.302
≤51	108	106	2	98.1			53	55	49.1		
>51	107	101	6	94.4			45	62	42.1		
肿瘤直径(cm)					1.539	0.396				0.472	0.492
≤2	65	61	4	93.8			31	32	47.7		
>2	150	146	4	97.3			67	85	44.7		
淋巴结转移					2.444	0.157				0.068	0.795
有	112	110	2	98.2			52	60	46.4		
无	103	97	6	94.2			46	57	44.7		
脉管/神经侵犯					0.381	0.715				2.203	0.138
是	130	126	4	96.9			65	66	50.0		
否	85	81	4	95.3			33	51	38.8		
病理类型					0.448	1.000				0.381	0.537
非特殊型	202	194	8	96.0			91	111	45.0		
特殊型	13	13	0	100.0			7	6	53.8		
WHO 分级					0.239	1.000				6.590	0.032
I 级	7	7	0	100.0			3	3	42.8		
II 级	182	175	7	96.2			76	105	41.7		
III 级	26	25	1	96.2			19	9	73.1		
ER					14.892	<0.001				50.584	<0.001
-	77	69	8	89.6			60	17	77.9		
+	138	138	0	100.0			38	100	27.5		
PR					10.372	0.004				34.131	<0.001
-	74	67	7	90.5			54	20	72.9		
+	141	140	1	99.2			44	97	31.2		
HER-2					0.046	1.000				12.593	<0.001
-	154	148	6	96.1			58	95	37.7		
+	61	59	2	96.7			40	22	65.6		
Ki-67					1.958	0.347				6.089	0.014
≤14%	41	41	0	100.0			12	30	29.3		
>14%	174	166	8	95.4			86	87	49.4		
P53					0.192	0.958				0.249	0.619
-	69	67	2	97.1			32	42	46.4		
+	146	140	6	95.9			66	75	45.2		

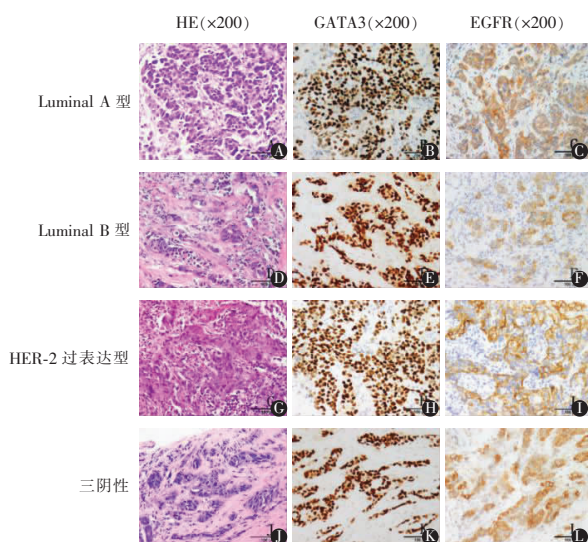


图1 不同分子亚型乳腺癌的 HE 染色及 GATA3、EGFR 的表达(×200)

A-C. Luminal A 型乳腺癌的 HE 染色、GATA-3 和 EGFR 的表达;D-F. Luminal B 型乳腺癌的 HE 染色、GATA-3 和 EGFR 的表达;G-I. HER-2 过表达型乳腺癌的 HE 染色、GATA-3 和 EGFR 的表达;J-L. 三阴性乳腺癌的 HE 染色、GATA-3 和 EGFR 的表达。

3 讨论

2015 年 St. Gallen 国际乳腺癌会议明确提出,根据分子亚型不同对患者进行分类治疗是目前乳腺癌的基本治疗原则,根据个体化对患者行辅助化疗和或内分泌治疗能够降低肿瘤复发率、提高总生存率^[5,10]。而乳腺癌是一种异质性肿瘤,不同分子亚型之间患者的临床表现、治疗反应和预后都存在着显著差异^[5,10-11]。

锌指结构 GATA 家族一共包括 GATA-1 至 GATA-6 六个转录因子,在人体多种组织中均有表达,其中 GATA-3 参与调节 T 细胞、交感神经系统、肾脏、乳腺等器官的发育,更有研究^[12-13]表明,GATA-3 的无效突变对胚胎具有致死性,因此其被认为是胚胎发育过程中的重要影响因素。目前研究^[14]表明,GATA-3 的突变与乳腺癌的发生有关,具有肿瘤抑制作用。大多数原发性和转移性乳腺癌均阳性表达 GATA-3 (80 ~ 90%),但在三阴性乳腺癌中其表达率较低(67%)^[15]。本研究 GATA-3 在乳腺癌中的阳性率为 96.2%,接近 Miettinen 等^[16]的报道。另外,GATA-3 可能是促进 ER 对激素反应的独立转录因子,它与 ER 的表达高度相关,但并不属于 ER 信号通路的一部分^[2-3]。本研究结果显示,GATA-3 在乳腺癌中的表达与 EGFR 呈负相关性($r = -0.215, P = 0.002$),这与 Cakir 等^[17]报道结果一致。本研究结果还显示,GATA-3 的表达与 ER、PR 表达均相关,且 ER、PR 阳性者 GATA-3 阳性率

(100%、99.2%) 高于 ER、PR 阴性者(89.6%、90.5%),与 Fang 等^[3]的报道结果接近,提示 GATA-3 与 ER 之间的高度相关性使其有很大可能性成为临床对激素治疗反应的预测指标。

研究^[18]表明,在很多乳腺癌亚型中发现有 EGFR 的过表达,其中三阴性乳腺癌和炎症性乳腺癌中约半数病例都过表达 EGFR。在本研究中,EGFR 在乳腺癌组织中的阳性率为 45.6%,且与 ER、PR、HER-2 表达相关,ER、PR 阳性者 EGFR 阳性率(27.5%、31.2%) 低于 ER、PR 阴性者(77.9%、72.9%),HER-2 阳性者 EGFR 阳性率(65.6%) 高于 HER-2 阴性者(37.7%)。有基因表达谱分析和免疫组化研究^[18-19]表明,在三阴性乳腺癌中 EGFR 的表达率为 50% ~ 70%,而且其低表达水平与转移率低相关。近 70% 的浸润性乳腺癌发生了骨转移,而转移的病例中大多数是 ER 阳性的肿瘤,这也提示 EGFR 和 ER 可能在乳腺癌骨转移中发挥了作用。在三阴性乳腺癌和炎症性乳腺癌中 EGFR 通过与凋亡信号之间的连接能够增强肿瘤细胞对化学药物的敏感性,因而 EGFR 有很大可能性成为化学药物的增敏剂应用于乳腺癌中,同时对防止肿瘤的转移可能有价值。

此外,本实验结果发现 GATA-3 和 EGFR 在乳腺癌四种分子亚型中的表达均有差异($P < 0.001$)。GATA-3 在 Luminal A 和 Luminal B 型中均高表达,在三阴性乳腺癌中表达率最低;EGFR 在 HER-2 过表达型中阳性率最高,在 Luminal A 型中阳性率最低。在 Tang 等^[14]的研究中,GATA-3 的表达与 Luminal 型乳腺癌相关,本研究结果一致。同时,GATA-3 的表达与 ER、PR 高度相关,这也可能是 GATA-3 在 Luminal 型乳腺癌中高表达的原因。在四种分子亚型中,Luminal A 型预后较其他亚型更好^[20],因此 GATA-3 也有望成为乳腺癌的预后指标之一。在 Cakir 等^[17]的研究中,GATA3 阳性者约 85.6% 都为非特殊型浸润性乳腺癌,其中 GATA3 阳性的乳腺癌通常分化较良好,较小可能性发生远处转移。在本研究中,EGFR 的表达与 WHO 分级、Ki-67 表达高低相关($P < 0.05$),但并未发现 GATA-3、EGFR 的表达与乳腺癌患者年龄、肿瘤直径、淋巴结转移、有无脉管或神经侵犯、病理类型和 P53 的表达具有明显相关性($P > 0.05$),这可能与本实验中的样本数量较少以及地域之间的差异相关,因此仍需继续增加样本量、综合多项因素分析以进一步探讨其差异。

综上,GATA-3 和 EGFR 在乳腺癌中存在负相关性,且两者在乳腺癌不同分子亚型之间的表达存在明显差异,但具体机制还有待进一步研究。GATA-3

的表达与 ER、PR 表达相关,EGFR 的表达与 ER、PR、HER-2、WHO 分级、Ki-67 表达高低相关,因此在乳腺癌的病理诊断中,除了必要的 ER、PR 及 HER-2 的检测,联合免疫组化检测 GATA-3、EGFR 也非常有意义,对于乳腺癌的分子分型和预测个体激素治疗反应有一定参考价值,亦有希望为乳腺癌患者的个体化治疗和预后评估提供更多的依据,以及寻求更多的治疗思路和方法。

参考文献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (6): 394 - 424.

[2] Asselin-labat ML, Sutherland KD, Barker H, *et al.* Gata-3 is an essential regulator of mammary-gland morphogenesis and luminal-cell differentiation [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9 (2): 201 - 209.

[3] Fang SH, Chen Y, Weigel RJ. GATA-3 as a marker of hormone response in breast cancer [J]. *J Surg Res*, 2009, 157 (2): 290 - 295.

[4] Liu X, Feng C, Liu J, *et al.* The importance of EGFR as a biomarker in molecular apocrine breast cancer [J]. *Hum Pathol*, 2018, 77: 1 - 10.

[5] 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 (2019 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29 (8): 609 - 680.

[6] Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, *et al.* Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14 (5): 1368 - 1376.

[7] Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC, *et al.* American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. *Journal of oncology practice*, 2010, 6 (4): 195 - 197.

[8] Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, *et al.* Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update [J]. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2014, 138 (2): 241 - 256.

[9] Pan Y, Yuan Y, Liu G, *et al.* P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple-negative breast cancer patients [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2): e0172324.

[10] 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 (2017 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27 (9): 695 - 759.

[11] Ihemelandu CU, Leffall LD, Dewitty RL, *et al.* Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival [J]. *J Surg Res*, 2007, 143 (1): 109 - 118.

[12] Viger RS, Guittot SM, Anttonen M, *et al.* Role of the GATA family of transcription factors in endocrine development, function, and disease [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22 (4): 781 - 798.

[13] Patient RK, Mcghee JD. The GATA family (vertebrates and invertebrates) [J]. *Current opinion in genetics & development*, 2002, 12 (4): 416 - 422.

[14] Tang SX, Yu BH, Xu XL, *et al.* Characterisation of GATA3 expression in invasive breast cancer: differences in histological subtypes and immunohistochemically defined molecular subtypes [J]. *Journal of clinical pathology*, 2017, 70 (11): 926 - 934.

[15] Cimino-mathews A, Subhawong AP, Illei PB, *et al.* GATA3 expression in breast carcinoma: utility in triple-negative, sarcomatoid, and metastatic carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2013, 44 (7): 1341 - 1349.

[16] Miettinen M, Mccue PA, Sarlomo-rikala M, *et al.* GATA3: a multi-specific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors [J]. *The American journal of surgical pathology*, 2014, 38 (1): 13 - 22.

[17] Cakir A, Isik Gonul I, Ekinci O, *et al.* GATA3 expression and its relationship with clinicopathological parameters in invasive breast carcinomas [J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213 (3): 227 - 234.

[18] Masuda H, Zhang D, Bartholomeusz C, *et al.* Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136 (2): 331 - 345.

[19] Foley J, Nickerson NK, Nam S, *et al.* EGFR signaling in breast cancer: bad to the bone [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21 (9): 951 - 960.

[20] Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review [J]. *The oncologist*, 2018, 23 (5): 556 - 565.

(收稿日期: 2020 - 07 - 30

修回日期: 2020 - 11 - 21)