

## HER2 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达及其临床意义

### Expression of MICA/B in HER2-positive breast cancer and its clinical significance

李景艳,梅家转,赵继智,刘桂举(南方医科大学附属郑州人民医院 肿瘤内科,河南 郑州 450003)

**[摘要]** 目的:通过检测 MHC-I 类分子链相关蛋白 A/B(MHC class I chain-related protein A/B, MICA/B)在 HER2 阳性乳腺癌组织中的表达水平,探讨其与患者临床病理特征的关系。方法:收集 2009 年 1 月至 2010 年 6 月在南方医科大学附属郑州人民医院乳腺外科手术切除的 HER2 阳性乳腺癌标本 62 例及其临床资料,免疫组化法检测乳腺癌组织中 MICA/B 的表达水平,分析其与患者临床病理特征的关系。结果:MICA/B 表达率为 90.32%,高表达为 64.52%。MICA/B 的表达与患者的临床分期、ER、PR 表达有关(均  $P < 0.05$ ),与绝经、淋巴结转移、组织学分级无关(均  $P > 0.05$ )。结论:MICA/B 的表达可能与 HER2 阳性乳腺癌的发生发展有关,有望成为免疫治疗的新靶点。

**[关键词]** 人表皮生长因子受体 2;MHC-I 类分子链相关蛋白 A/B;乳腺癌;NKG2D

**[中图分类号]** R737.9;R730.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2017)05-0544-03

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率在我国呈逐年上升的趋势,其中 HER2 阳性的乳腺癌所占比例为 15%~20%<sup>[1]</sup>。虽然针对 HER2 的靶向治疗中,曲妥珠单抗(trastuzumab)明显延长了 HER2 阳性乳腺癌患者的生存期<sup>[2]</sup>,但是目前尚缺乏能预测曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌患者获益情况的生物标志物。有研究<sup>[3]</sup>表明,曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的疗效和患者体内 NK 细胞的功能密切相关,而 NK 细胞的作用发挥主要依靠其表面的免疫活化性受体 NKG2D 及肿瘤细胞表面的 NKG2D 配体,特别是 MHC-I 类分子链相关蛋白 A/B(MHC I class chain-related protein A/B, MICA/B)。由此推测 HER2 阳性乳腺癌细胞表面 MICA/B 的表达和曲妥珠单抗的疗效有关。乳腺癌患者 MICA/B 表达越高,其预后越好<sup>[4]</sup>,但该研究中包含 HER2 阳性乳腺癌的例数较少。本课题通过检测 MICA/B 在 HER2 阳性乳腺癌组织中的表达水平,探讨其与 HER2 阳性乳腺癌患者临床病理特征的关系及其临床意义。

### 1 资料与方法

#### 1.1 标本来源

收集 2009 年 1 月至 2010 年 6 月在南方医科大学附属郑州人民医院乳腺外科手术切除的 HER2 阳性乳腺癌标本 62 例及临床资料。患者年龄 31~76 岁,中位年龄 54 岁。所有患者经病理证实为 HER2 阳性乳腺癌,术前未接受放化疗、内分泌及靶向治疗;

排除肿瘤转移、双侧乳腺癌及合并其他部位肿瘤的病例。临床样本的获取术前告知患者并签署知情同意书,研究方案经医院伦理学委员会批准。

#### 1.2 主要试剂

鼠抗人 MICA/B 单抗购自美国 R&D 公司,Max-VisionTM3/HRP 兔抗鼠二抗购自福州迈新公司,EDTA 抗原修复液及 Ultra DAB 显色剂由本实验室提供。

#### 1.3 IHC 法检测乳腺癌组织中 MICA/B 的表达

切片常规脱蜡及 EDTA 修复后,3%过氧化氢消除内源性过氧化物酶活性,滴加 1:70 的一抗鼠抗人 MICA/B IgG 抗体,室温下孵育 60 min,按说明书滴加二抗兔抗鼠溶液,室温下孵育 30 min,PBS 冲洗,Ultra DAB 显色剂显色,苏木素复染,PBS 返蓝,常规制片,光镜下观察。用 PBS 代替一抗作为阴性对照。MICA/B 蛋白染色阳性信号位于细胞膜和(或)细胞质,以着色强度及阳性细胞的百分比作为 IHC 染色分级标准。(1)着色强度评分:未着色 0 分,淡黄色 1 分,黄色 2 分,黄棕色或黄褐色 3 分;(2)阳

**[基金项目]** 郑州市科技局普通项目(No. 郑科技[2014]2号)。  
Project supported by the Science and Technology Bureau Ordinary Program of Zhengzhou City (No. Zheng Technology[2014]No.2)

**[作者简介]** 李景艳(1991-),女,硕士生,主要从事临床肿瘤免疫治疗研究,E-mail:695632167@qq.com

**[通信作者]** 梅家转(MEI Jiazhan, corresponding author),博士,主任医师,硕士生导师,主要从事临床肿瘤免疫治疗研究,E-mail: mjzhan@163.com

性细胞百分比评分:视野中无染色细胞为 0 分,染色细胞占视野细胞的 1%~9% 为 1 分,10%~25% 为 2 分,25%~50% 为 3 分,50%~75% 为 3 分,>75% 为 4 分。着色强度评分和阳性细胞百分比得分相乘作为最终评分,<6 分为低表达,≥6 分为高表达。

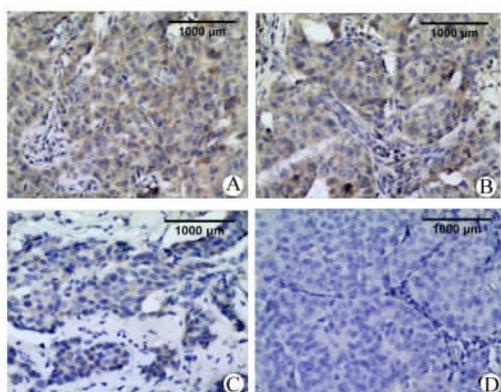
#### 1.4 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理,采用卡方检验分析 MICA/B 与临床病理特征之间的关系,以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MICA/B 在 HER2 阳性乳腺癌组织中高表达

免疫组化染色结果(图 1)显示,MICA/B 表达于细胞膜和细胞质,MICA/B 在 HER2 阳性乳腺癌组织表达率为 90.32%,高表达为 64.52%。



A,B:MICA/B 高表达; C: MICA/B 低表达; D: 阴性对照  
图 1 MICA/B 在 HER2 阳性乳腺癌中的表达  
(免疫组化染色, ×200)

### 2.2 MICA/B 表达水平与 HER2 阳性乳腺癌患者临床病理特征的关系

MICA/B 的表达水平与乳腺癌肿块大小、临床分期以及 ER、PR 的表达有关( $P < 0.05$ ),与绝经、淋巴结转移、组织学分级无关( $P > 0.05$ )。见表 1。

## 3 讨论

NKG2D-NKG2D 配体信号通路在肿瘤的监控及编辑中起着非常重要的作用。MICA/B 是 NKG2D 受体最重要的活化性配体,其在卵巢癌、结肠癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、肺癌以及黑色素瘤等上皮或非上皮来源的肿瘤中均有表达或表达上调<sup>[4,10]</sup>,与肿瘤发生发展、预后密切相关。但在不同的肿瘤组织中,MICA/B 的表达差异较大,有研究<sup>[4]</sup>表明 50% 乳

腺癌组织表达 MICA/B,77% 的胰腺癌组织表达 MICA/B<sup>[11]</sup>。本研究检测 HER2 阳性乳腺癌组织中 MICA/B 的表达率为 90.32%,其中高表达为 64.52%。

表 1 MICA/B 的表达与 HER2 阳性乳腺癌患者临床病理特征的关系

临床病理特征	N	MICA/B 表达水平		$\chi^2$	P
		高表达	低表达		
绝经前后					
绝经前	17	11	6	0.103	>0.05
绝经后	45	29	16		
TNM 分期					
I	33	26	7	6.277	<0.05
II-IV	29	14	15		
T 分期					
T1	29	23	6	5.209	<0.05
T2-T4	33	17	16		
WHO 分级					
I-II	32	22	10	1.974	>0.05
III	30	18	12		
淋巴结转移					
N0	26	15	11	0.911	>0.05
N1-2	36	25	11		
ER 和 PR					
≥1%	21	9	12	6.507	<0.05
<1%	41	31	10		
ER					
≥1%	27	13	14	5.597	<0.05
<1%	35	27	8		
PR					
≥1%	23	10	13	7.069	<0.05
<1%	39	30	9		

MICA/B 的表达与患者临床病理特征之间关系的研究结果并不一致。一项针对 HER2 阴性乳腺癌的研究<sup>[4]</sup>发现,MICA/B 的表达水平与组织学分级有关。胰腺癌组织中 MICA/B 表达水平越高,其分化越差,且更容易发生淋巴结转移<sup>[11]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>发现,在卵巢癌组织中 MICA/B 的表达水平与患者临床分期有关。本研究结果表明 MICA/B 的表达水平与肿瘤大小、临床分期以及 ER、PR 的表达有关,与绝经、淋巴结转移、组织学分级无关。

现有研究<sup>[5,6,11-12]</sup>表明,MICA/B 的表达水平与

子宫颈癌、胰腺癌、卵巢癌及结肠癌等患者的预后密切相关,其表达水平是否对 HER2 阳性乳腺癌患者的预后具有参考价值,还需进一步研究。

慢性粒细胞白血病的断裂点簇集区/艾贝尔逊白血病病毒融合基因(BCR/ABL)影响 MICA 的表达<sup>[13]</sup>;驱动基因 *EGFR* 可能参与调控 MICA/B 的表达<sup>[14]</sup>;癌基因 *HER2* 也可以通过 PI3K/AKT 途径上调乳腺癌细胞系 MICA/B 的表达<sup>[15]</sup>。上述研究表明,肿瘤驱动基因可能在调控 MICA/B 表达的过程中起着非常重要的作用。有研究<sup>[16]</sup>报道癌基因 *HER2* 过表达可以通过下调 MHC-I 类分子的表达损害 CTL 通过 MHC-I 类分子限制性识别靶细胞的能力,从而介导肿瘤发生免疫逃逸。MHC-I 类分子的下调又可能通过 NK-肿瘤细胞的相互作用或 NK 细胞介导的抗体依赖的细胞毒作用,使肿瘤细胞更易成为免疫细胞攻击的靶点<sup>[15]</sup>。肿瘤细胞表面 MHC-I 类分子丢失或变异,使得特异性 MHC 限制的 CTL 细胞不能发挥作用,此时识别非 MHC-I 类分子的 NKG2D 在介导 NK 细胞杀伤肿瘤细胞的免疫反应中发挥关键作用。本实验显示 HER2 阳性乳腺癌组织 MICA/B 的表达率高达 90.32%,由此推测 HER2 在下调 MHC-I 类分子表达的同时可能上调 MICA/B 的表达,研究结果与 Riki 等<sup>[15]</sup>的观点相符。

## [参考文献]

- [1] ZHOU P, JIANG Y Z, HU X, et al. Clinicopathological characteristics of patients with HER2-positive breast cancer and the efficacy of trastuzumab in the People's Republic of China[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9(7): 2287-2295. DOI: 10.2147/OTT.S97583.
- [2] ARIFE U, TUGBA K, NILUFER A, et al. Patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab: clinicopathological features, efficacy, and factors affecting survival[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(4): 1643-1649. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.4.1643.
- [3] ALESSANDRA B, ELENA S, ANDREA E, et al. Correlation between NK function and response to trastuzumab in metastatic breast cancer patients[J/OL]. *J Trans Med*, 2008, 6: 25[2016-11-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2415031/>. DOI:10.1186/1479-5876-6-25.
- [4] DE KRUIJF E M, SAJET A, VAN NES J G, et al. NKG2D ligand tumor expression and association with clinical outcome in early breast cancer patients: an observational study[J/OL]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 24[2016-11-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3292504/>. DOI:10.1186/1471-2407-12-24.
- [5] ROGER W, ROBERT A, ROLLAND P, et al. ULBP2 and RAET1E NKG2D ligands are independent predictors of poor prognosis in ovarian cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(9): 1412-1420. DOI:10.1002/ijc.25156.
- [6] MCGILVRAY R W, EAGLE R A, WATSON N F, et al. NKG2D ligand expression in human colorectal cancer reveals associations with prognosis and evidence for immunoediting[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(22): 6993-7002. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0991.
- [7] ZHANG J, XU Z D, ZHOU X, et al. Loss of expression of MHC class I-related chain A (MICA) is a frequent event and predicts poor survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 3123-3131.
- [8] DAMBRAUSKAS Z, SVENSSON H, JOSHI M, et al. Expression of major histocompatibility complex class I-related chain A/B (MICA/B) in pancreatic carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(1): 99-104. DOI: 10.3892/ijo.2013.2156.
- [9] GUMA S R, LEE D A, YU L, et al. Natural killer cell therapy and aerosol interleukin-2 for the treatment of osteosarcoma lung metastasis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(4): 618-626. DOI:10.1002/pbc.24801.
- [10] PASCHEN A, BAINGO J, SCHADENDORF D. Expression of stress ligands of the immunoreceptor NKG2D in melanoma: regulation and clinical significance[J]. *Eur J Cell Biol*, 2014, 93(1/2): 49-54. DOI:10.1016/j.ejcb.2014.01.009.
- [11] ZILVINAS D, HELENA S, MEGHNAD J, et al. Expression of major histocompatibility complex class I-related chain A/B (MICA/B) in pancreatic carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(1): 99-104. DOI:10.3892/ijo.2013.2156.
- [12] CHO H, CHUNG J Y, KIM S, et al. MICA/B and ULBP1 NKG2D ligands are independent predictors of good prognosis in cervical cancer[J/OL]. *BMC Cancer*, 2014, 14(21): 957-965 [2016-11-26]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-957>. DOI:10.1186/1471-2407-14-957.
- [13] BOISSEL N, REA D, TIENG V, et al. BCR/ABL oncogene directly controls MHC class I chain-related molecule A expression in chronic myelogenous leukemia[J]. *J Immunol*, 2006, 176(8): 5108-5116. DOI:10.4049/jimmunol.176.8.5108.
- [14] 赵继智, 梅家转, 宋玮, 等. 可手术肺腺癌主要组织相容性复合体-I类分子链相关蛋白 A 和 B 的表达及临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(26): 2081-2085. DOI:10.3760/cmmj.issn.0376-2491.2016.26.009.
- [15] RIKI O, DIMITRIOS M, TAKASHI A, et al. HER2/HER3 signaling regulates NK cell-mediated cytotoxicity via MHC class I chain-related molecule A and B expression in human breast cancer cell lines[J]. *J Immunol*, 2012, 188(5): 2136-2145. DOI:10.4049/jimmunol.1102237.
- [16] PIER-LUIGI L, GIORDANO N, LORENA L, et al. Down regulation of major histocompatibility complex class I expression in mammary carcinoma of HER-2/neu transgenic mice[J]. *Int J Cancer*, 1998, 77(6): 937-941. DOI:10.1002/(SICI)1097-0215(19980911)77:6<937::AID-IJC24>3.0.CO;2-X.

[收稿日期] 2017-12-25

[修回日期] 2017-02-18

[本文编辑] 党瑞山