

乳腺癌 pS2、PSA 表达与 ER、PR 的关系及预后意义

刘铁成¹, 鲁智², 陶仪声³, 余明金¹, 王勤¹

[摘要] 目的: 探讨 pS2、PSA 在乳腺癌中的表达与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)关系及预后的意义。方法: 应用免疫组织化学 SP 法检测 52 例乳腺癌中 pS2 和 PSA 的表达, 并对 52 例进行了 5 年随访。结果: pS2 总阳性表达率为 65.38%, 在 ER(+), ER(-) 中的阳性表达率分别为 78.57% 和 50.00%, 差异有显著性($P < 0.05$), 在 PR(+), PR(-) 中分别为 84.21% 和 54.55%, 差异有显著性($P < 0.05$); PSA 总阳性表达率分别为 61.54%, 在 ER(+), ER(-) 中阳性表达率分别为 57.14% 和 66.67%, 差异无显著性($P > 0.05$), 在 PR(+), PR(-) 中分别为 84.21% 和 48.48%, 差异有显著性($P < 0.05$)。pS2(+), pS2(-) 两组中, 5 年生存率分别为 85.29% 和 50.00%, 差异有显著性($P < 0.05$); PSA(+), PSA(-) 组中, 5 年生存率分别为 84.38% 和 55.00%, 差异有显著性($P < 0.05$)。结论: pS2 与 PSA 均可作为乳腺癌的预后因素, 若联合检测激素受体(ER、PR), 对判断预后将更有帮助。

[关键词] 乳腺肿瘤; 雌激素受体; 孕激素受体; 雌激素调节蛋白; 前列腺特异性抗原; 免疫组织化学

[中国图书资料分类法分类号] R 737.9 [文献标识码] A

乳腺癌是女性主要的恶性肿瘤, 发病率正逐年上升。乳腺是性激素的靶器官, 激素受体是乳腺癌独立的预后因素。雌激素调节蛋白(pS2)和前列腺特异性抗原(PSA)分别为雌激素、雄激素调节产物, 在乳腺癌组织中有表达, 在与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)关系和预后判断上尚有争议^[1~3]。雌激素与 ER 结合后通过信号传导使静止期的细胞分裂增殖。此效应与激素水平无关, 与受体状况(量和敏感性)有关, 雌激素与失活的 ER 结合是不会产生效应的。Fuqua 等^[4]研究证明, ER 基因 A908G 突变会导致表达受体对雌激素的敏感性大大加强, 从而促进细胞增殖, 并极有可能进一步导致乳腺癌的发生。PR、pS2、PSA 均为激素受体的调节产物, 阳性表达正反映了受体(ER 或 PR)的敏感性, 因此, 检测 pS2、PSA 可能有一定意义。

1 材料与方法

1.1 材料 取自蚌埠医学院附属医院 1996 年 6 ~ 12 月间的女性乳腺癌根治术切除标本存档石蜡块, 共 52 例, 均被随访 5 年, ER、PR 等病理资料齐全。

[收稿日期] 2004-07-30

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院 1. 肿瘤内科, 2. 肿瘤外科, 安徽蚌埠 233004; 3. 蚌埠医学院病理学教研室, 安徽蚌埠 233003

[作者简介] 刘铁成(1972-), 男, 安徽霍邱县人, 硕士, 住院医师。

1.2 方法 应用免疫组化 SP 法检测普通切片中 pS2、PSA 的表达^[3], 均以福州迈新公司提供的 pS2 和 PSA 阳性表达作对照。

1.3 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

pS2、PSA 在 ER(+), ER(-) 与 PR(+), PR(-) 中阳性表达率见表 1。pS2 和 PSA 的表达对 5 年生存率的影响见表 2。

表 1 ER、PR 与 pS2、PSA 表达相互关系(n)

受体	分组	n	pS2(+)			PSA(+)		
			n	χ^2	P	n	χ^2	P
ER	(+)	28	22	4.66	< 0.05	16	0.50	> 0.05
	(-)	24	12			16		
PR	(+)	19	16	4.69	< 0.05	16	6.50	< 0.05
	(-)	33	18			16		

表 2 pS2、PSA 表达与 5 年生存率关系

分组	n	5 年生存		χ^2	P
		n	生存率		
pS2 (+)	34	29	85.29	5.77	< 0.05
	(-)	18	9		
PSA (+)	32	27	84.38	4.01	< 0.05
	(-)	20	11		

3 讨论

pS2 为 60 个氨基酸组成的分泌型肠外多肽, 在溃疡周边组织中表达较高, 促进黏膜细胞的移动, 有利于损伤的修复; 胃黏膜细胞癌变时, pS2 的表达消失, 说明 pS2 蛋白对胃黏膜有保护和修复的功能, 因此有学者认为 pS2 是一种抑癌蛋白^[5], 但后来又有学者研究并动摇了此观点^[6]。本实验证实, pS2 的总阳性表达率为 65.38% (34/52), 略低于 Rio 等^[7]报道 (76%)。pS2 在 ER(+), ER(-) 中的阳性表达率分别为 78.57% 和 50.00%, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 提示 ER 影响 pS2 的阳性表达, 但没有 Rio 等^[7]的报道明显 [ER(+), pS2(+)] 者为 96%。pS2 在 PR(+), PR(-) 中的阳性表达率分别为 84.21% 和 54.55%, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 二者均为雌激素调节的最终产物, 阳性表达呈一致性。pS2(+) 组 5 年生存率 (85.29%) 与 pS2(-) 组 (50.00%) 差异有显著性 ($P < 0.05$), 证明 pS2(+) 者比 pS2(-) 者预后好, pS2 是独立的预后因素。本次实验免疫组化测定 pS2 蛋白时意外发现残存的正常细胞中 pS2 的阳性表达明显高于癌细胞, 提示乳腺组织中 pS2 蛋白可能具有抑癌功能。由于缺少正常组织作对照, 未能进一步研究。

PSA 是丝氨酸蛋白酶家族中的一员, 有胰蛋白酶和糜蛋白酶的类似酶活性, 能分解胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3), 后者又能通过与 IGF 结合, 负调节 IGF 的功能^[8]; 还能特异性酶解纤溶酶原生成血管抑素, 明显抑制肿瘤血管的形成^[9]。另外, PSA 能有效地刺激雌二醇 (E_2) 向雌酮 (E_1) 转变, 但对 E_1 向 E_2 转变无影响, 且剂量愈小影响愈大, 因为 E_2 的促癌作用较 E_1 强^[3], 所以 PSA 对乳腺癌的生长有负调节作用。PSA 与 ER, PR 的关系各家报道不一, 本实验证实, PSA 的总阳性表达率分别为 61.54%; 在 ER(+), ER(-) 中阳性表达率分别为 57.14% 和 66.67%, 差异无显著性 ($P > 0.05$)。这与 Hall 等^[10]的报道一致: PSA 表达率为 61% ($> 30%$), 与 ER 无关。本实验还得出: PR(+) 中 PSA 阳性表达占 84.21%, PR(-) 中 PSA 阳性表达仅为 48.48%, 差异有显著性 ($P < 0.05$); 这些结论又支持了 Yu 等^[11]报道。PSA(+) 组 5 年生存率 (84.38%) 高于 PSA(-) 组 (55.00%), 差异

有显著性 ($P < 0.05$), 说明 PSA(+) 者比 PSA(-) 者预后好, 支持 PSA 也是独立的预后因素。

[参 考 文 献]

- [1] Thompson AM, Elton RA, Hawkins RA, *et al.* PS2 mRNA expression adds prognostic information to node status for 6 year survival in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(3): 492 ~ 496.
- [2] Lai LC, Erbas H, Lennard TW, *et al.* Prostate-specific antigen in breast cyst fluid; Possible role of prostate-specific antigen in hormone dependent breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 1996, 66(6): 743 ~ 746.
- [3] Detre S, King N, Salter J, *et al.* Immunohistochemical and biochemical analysis of the oestrogen regulated protein pS2, and its relation with oestrogen receptor and progesterone receptor in breast cancer [J]. *J Clin Pathol*, 1994, 47(3): 240 ~ 244.
- [4] Fuqua SA, Wiltschke C, Zhang QX, *et al.* A hypersensitive estrogen receptor-alpha mutation in premalignant breast lesions [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(15): 4 026 ~ 4 029.
- [5] Hauser F, Hoffmann W. xP1 and xP4, P-domain peptides expressed in *Xenopus laevis* stomach mucosa [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(31): 21 306 ~ 21 309.
- [6] Wright NA, Poulson R, Stamp GW, *et al.* Epidermal growth factor (EGF/URO) induces expression of regulatory peptides in damaged human gastrointestinal tissues [J]. *J Pathol*, 1990, 162(4): 279 ~ 284.
- [7] Rio MC, Bellocq JP, Gairard B, *et al.* Specific expression of the pS2 gene in sub classes of breast cancers in comparison with expression of the estrogen and progesterone receptors and the oncogene ERBB2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(24): 9 243 ~ 9 247.
- [8] Yu H, Levesque MA, Khosravi MJ, *et al.* Associations between insulin-like growth factors and their binding proteins and other prognostic indicators in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 1996, 74(8): 1 242 ~ 1 247.
- [9] Zatterstrom UK, Felbor U, Fukai N, *et al.* Collagen XVIII/ endostatin structure and functional role in angiogenesis [J]. *Cell Struct Funct*, 2000, 25(2): 97 ~ 101.
- [10] Hall RE, Clements JA, Birrell SN, *et al.* Prostate-specific antigen and gross cystic disease fluid protein-15 are coexpressed in androgen receptor-positive breast tumours [J]. *Br J Cancer*, 1998, 78(3): 360 ~ 365.
- [11] Yu H, Giai M, Diamandis EP, *et al.* Prostate-specific antigen is a new favorable prognostic indicator for women with breast cancer [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(10): 2 104 ~ 2 110.