维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2003)03－0319－03

P－gp 和 nm23、P53 在多原发乳腺癌组织的表达及意义

孙治君[1]，周　鑫[1]，姚榛祥[1]，管小琴[2]，李圆圆[2]

(1. 重庆医科大学临床学院普外科；2. 重庆医科大学基础医学院病理学教研室，重庆　400016)

【摘　要】目的：研究多原发乳腺癌组织 P－gp 和 nm23、P53 变化规律，探讨 P－gp 和 nm23、P53 与多原发癌发生的关系，方法：应用免疫组化检测 34 例良恶性乳腺组织中 P－gp、nm23、P53 的表达，并比较其阳性表达率和程度的差异。结果：多原发乳腺癌和无复发乳腺癌组织 P53 阳性表达率均较乳腺纤维腺瘤组织高，多原发乳腺癌 P53 阳性表达程度高于无复发乳腺癌结论：P53 可反映癌组织细胞增殖活性，P53 过表达预测第二原发癌发生具有一定价值。

【关键词】多原发乳腺癌；P－糖蛋白；癌转移抑制基因；癌基因表达；

【中国图书分类法分类号】R737.9　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2002－08－29

Expressions and significance of P－gp and nm23, P53 in multiple primary breast carcinoma tissues

SUN Zhijun, et al

(*Department of General Surgery, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the expression of P－gp and nm23, P53 in multiple primary breast carcinoma tissues and to evaluate the prediction significance in occurrence of the second primary carcinoma. *Methods*: Expression of P－gp, nm23, P53 in 34 benign and malignant breast paraffin－embedded specimens, the difference of the rate and the intensity of positive reaction of P－gp, nm23, P53 were checked. *Results*: The positive rate of P53 was significantly increased in malignant breast tissues compared with benign breast tissues, the positive intensity of P53 was significantly increased in multiple breast carcinoma tissues compared with the tissues of no occurrence of breast carcinoma. *Conclusion*: The expression of P53 may indicate the proliferating activity of carcinoma cell. The positive intensity of expression of P53 can be certain valuable in prediction of the occurrence of second primary carcinoma.

【Key words】Multiple primary breast carcinoma; P－gp; nm23; P53

恶性肿瘤的发生是多因素多步骤的病理过程，多原发癌是机体多个器官或同一器官多个部位同时或先后出现恶性肿瘤。目前尚不清楚多原发癌发生的原因，我们对比分析了乳腺良恶性病变组织 P－gp，nm23，P53 的表达，探讨其与多原发癌发生的关系。

1　材料与方法

1.1　一般资料

6 例多原发乳腺癌石腊包埋组织标本，取自曾治疗的乳腺癌病人手术切除的乳腺癌组织。其中 4 例为双侧原发乳腺癌。1 例为乳腺癌与恶性神经鞘瘤。1 例为乳腺癌与甲状腺癌。年龄 35～69 岁，平均 50 岁。18 例无复发乳腺癌石腊包埋组织标本。取自治疗后随访 3～5 年无复发的乳腺癌病人。临床分期 8 例为Ⅱa 期，10 例为Ⅱb 期。年龄 32～70 岁，平均 51 岁。10 例乳腺纤维腺瘤石腊包埋组织标本。病人年龄 28～52 岁，平均 40 岁，所有病人均为女性。

1.2　诊断标准

乳腺癌和乳腺纤维腺瘤的病理诊断参照肿瘤病理学[1]的标准。多原发癌根据第 1、2 原发癌病理形态不同为标准。双侧乳腺癌病理形态相同时，根据术前的临床检查和术后切除标本无区域淋巴结和远隔器官转移为双侧原发乳腺癌标准[2]。术前临床检查和术后切除标本有区域淋巴结和远隔器官转移为双侧转移乳腺癌。

1.3　免疫组化

5μm 连续切片用于 HE 染色及免疫组化染色，采用 SP 法作 P－gp，nm23，P53 染色，各批处理均设阳性对照和阴性对照。试剂为福州迈新生物技术公司购买。SP 染色基本步骤：石腊切片脱蜡至水；加过氧化酶阻断溶液(试剂 A)；加非

作者介绍：孙治君(1962－　)，男，副教授，博士，

主要研究方向：乳腺、甲状腺、胰腺外科及普外器官移植。

维普资讯 http://www.cqvip.com

免疫性动物血清(试剂 B);加抗 P-gp,nm23,P53 抗体;加生物素标记第二抗体(试剂 C);加链霉菌素抗生物素蛋白一过氧化物酶溶液(试剂 D);加 DAB 溶液,苏木素复染,中性树胶封图。每步骤间 PBS 冲洗 3 次。

1.4 判断标准

细胞核呈棕黄色或褐色为阳性 P53 表达,细胞核和细胞膜棕黄色染色为 P-gp,nm23 阳性表达,无阳性细胞记为(-),阳性细胞数在 100 个瘤细胞<25% 记为(+);25~50% 为(++)。>50% 为(+++)。

1.5 统计学处理

采用 χ^2 检验比较各组 P-gp,nm23,P53 阳性表达率,t 检验比较阳性染色细胞半定量值。$P<0.05$ 为有显著性差异。

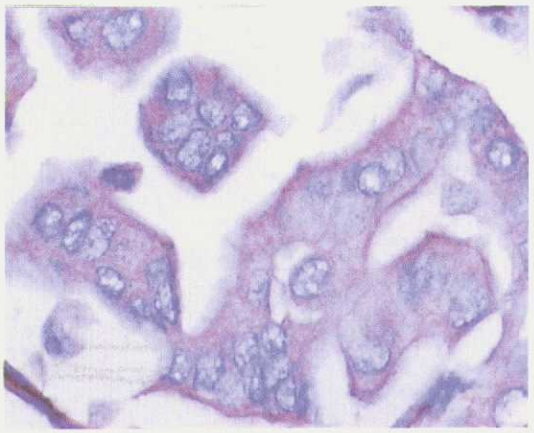


图 1 乳腺癌组织 P-gp 阳性表达 SP×400

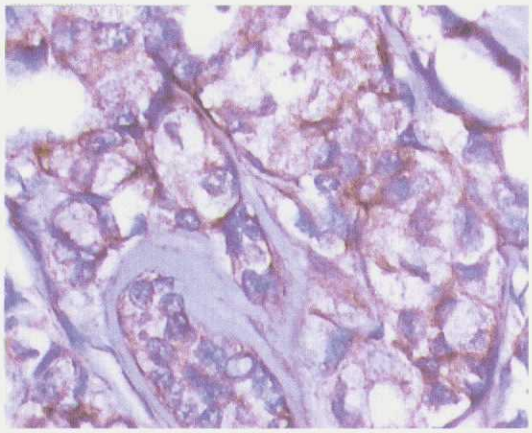


图 2 乳腺癌组织 nm23 阳性表达 SP×400

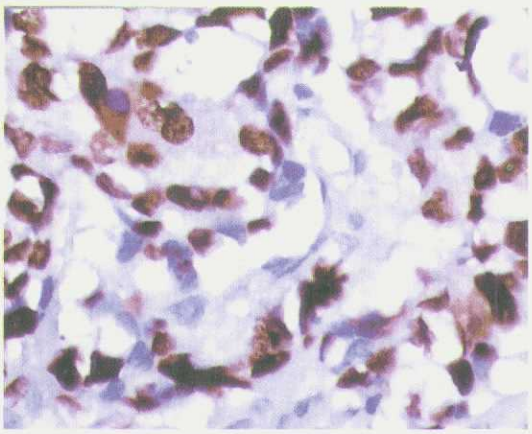


图 3 乳腺癌组织 P53 阳性表达 SP×400

2 结 果

2.1 P-gp 表达

P-gp 免疫组化染色结果见图 1,表 1。多原发乳腺癌组 P-gP 阳性表达率(83%)和无复发乳腺癌组阳性表达率(83%)与乳腺纤维腺瘤组(90%)比较,$P>0.05$。多原发乳腺癌组和无复发乳腺癌组 P-gp 阳性表达程度较乳腺纤维腺瘤组低 $t=2.68$,$P<0.05$;$t=2.27$,$P<0.05$。多原发乳腺癌组与无复发乳腺癌组 P-gp 表达程度无显著差异,$P>0.05$。

2.2 nm23 和 P53 基因蛋白表达

nm23,P53 基因蛋白免疫组化染色结果见图 2、图 3、表 1。无复发乳腺癌组(77%)和多原发乳腺癌组(83%)nm23 阳性表达率较乳腺纤维腺瘤组(100%)无显著差异,$P>0.05$。多原发乳腺癌组与无复发乳腺癌组 nm23 阳性表达程度也无显著差异,$P>0.05$。无复发乳腺癌组(67%)和多原发乳腺癌组(100%)P53 阳性表达率较乳腺纤维腺瘤组(20%)高,有显著差异,$\chi^2=5.7$,$P<0.05$;$\chi^2=9.6$,$P<0.05$。多原发乳腺癌组 P53 表达程度较无复发乳腺癌组强,有显著差异。$t=3.32$,$P<0.05$。

表 1 各组良恶性乳腺病变组织 P-gp、nm23、P53 表达

	例数	P-gp					nm23					P53				
		-	+	++	+++	阳性率	-	+	++	+++	阳性率	-	+	++	+++	阳性率
乳腺纤维腺瘤组	10	1	2	3	4	90		4	2	4	100	8	2			20
无复发乳腺癌组	18	3	12	2	1	83	4	7	2	5	77	6	9	3		67
多原发乳腺癌组	6	1	4	1		83	1	2	1	2	83		2	2	2	100

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 讨 论

P-糖蛋白(p-gp)是细胞膜蛋白质,在正常细胞也可表达,其正常生理功能与内分泌调节及解毒有关。当化学毒物等异物进入细胞后,P-gp 可将这些异物排出细胞外,使细胞免受毒害[3],多药耐药(MDR)是肿瘤化疗的主要障碍之一,MDR 的产生与 P-gp 的过表达有关,MDR 基因编码 P-gp 蛋白。P-gp 为一能量依赖型药泵,可将多种结构和作用机制迥异的药物排出细胞外,因而产生 MDR[4],本实验乳腺纤维腺瘤组 P-gp 阳性表达率较无复发乳腺癌组和多原发乳腺癌组均无显著差异,但表达程度显著增高。其原因不十分清楚,可能与 P-gp 的正常生理功能如解毒和内分泌调节有关,多原发乳癌组与无复发乳腺癌 P-gp 阳性表达率及表达程度没有显著差异,提示多原发癌的发生与 MDR 无关。

nm23 基因定位于 17q21.3,转录产物片断约 0.8kb,由于发现在低转移的 K-1735 黑色素瘤细胞株的 nm23 表达水平比高转移细胞株高,因而认为 nm23 是一种抑制转移的基因。Royds 对比了乳腺导管原位癌与浸润性癌 nm23 蛋白表达,发现 nm23 低表达与淋巴结转移密切相关[5]。本实验无复发乳腺癌和多原发乳腺癌 nm23 阳性表达率及表达程度较乳腺纤维腺瘤组均无显著差异,表明 nm23 的表达与多原发乳腺癌的发生无关。但这一结果也表明 nm23 阳性表达与乳腺癌的低复发、低转移有关。

P53 基因分为野生型及突变型、野生型 P53 基因是一种肿瘤抑制基因,能抑制细胞的恶性转化,控制细胞的增长,是细胞增长的负性调节因子。突变型 P53 蛋白则能促进细胞的恶性转化,正常细胞中 P53 含量极低,一般不能测出。但肿瘤细胞明显增多,主要为突变型 P53 蛋白。P53 基因突变是乳腺癌发生的早期信号,并贯穿于乳腺癌发展演变过程中,Thor 等观察到乳腺癌 P53 蛋白过表达与癌组织分化程度低、晚期、扩散转移及 ER(-)有关,P53 阳性病例无瘤生存期和总生存期较短[6]。Silvestrini 报告 P53 过表达是腋淋巴结阴性乳腺癌的独立预后因素,本实验无复发乳腺癌组和多原发乳腺癌组 P53 阳性表达率较乳腺纤维腺瘤组显著增高。且多原发乳腺癌组 P53 的阳性表达程度较无复发乳腺癌组强,有显著差异,表明多原发癌的发生与 P53 基因蛋白过表达有一定关系。P53 过表达对预测多原发癌第二原发癌的发生有一定价值。

参 考 文 献

[1] 刘复生,刘彤华. 肿瘤病理学[M]. 第 1 版,北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1997:1599-1663.

[2] Leis HP Jr. Bilateral breast cancer[J]. Surg Clin N Amer 1987,58:833-837.

[3] Arceci RJ, Stieglitz K, Bras J, et al. Monoclonal antibody to an external epitope of the human mdrl p-glycoprotein[J]. Cancer Res, 1993, 53310-371.

[4] Ling V. P-glycoprotein and resistance to anticancer drugs[J]. Cancer, 1992, 69:2603-2609.

[5] Royds J. A, Cross S. S, P. B silcodks. J. H, et al. nm23 'anti-metastation' Gene product expression in breast cacinoma [J]. J Pathol 1994;172;261-266.

[6] Thor AD, Moore DH, Edgerton Sm, et al. Accumulation of P53 tumor suppressor gene protein: an independent marker of prognostic in breast cancer[J]. J. Natl. Cancer Inst. 1992, 84; 845-855.