维普资讯 http://www.cqvip.com

118-120 (2)

微血管密度及细胞增殖活性与乳腺癌预后相关性研究

R737.9

基础医学院病理学教研室 张 薇* 米 杲 李国园

提 要 采用FⅧ相关抗原及增殖细胞核抗原(PCNA)抗体对50例乳腺浸润性导管癌进行免疫组化研究。结果：癌组织内微血管密度(MVC)与肿瘤大小，组织学分级及腋窝淋巴结转移均无相关性($P<0.05$)。PCNA表达水平虽与肿瘤大小无关($P>0.05$)，但乳腺癌Ⅱ、Ⅲ级者其PCNA表达水平明显高于Ⅰ级，并有显著差异($P<0.05$)；腋窝淋巴结转移组其PCNA表达水平明显高于无淋巴结转移组，且有显著差异($P<0.05$)。结果提示乳腺癌组织内微血管密度对评估其预后实用价值不大。PCNA的表达水平与乳腺癌组织学分级及腋窝淋巴结转移均有密切关系，它可作为反映乳腺癌侵袭能力的一项重要指标，对评估乳腺癌的转移和预后有辅助意义。

关键词 乳腺癌；微血管；增殖细胞核抗原；免疫组织化学
中图分类号 R739.97

近年来，国内外一些文献报道肿瘤内微血管密度(Microvessel count，MVC)及瘤细胞增殖活性与乳腺癌的浸润，转移和复发有密切关系，并认为它们是反映乳腺癌预后的重要参数[1-3]。也有一些学者持相反观点[4,5]。本文用血管Ⅷ组因子相关抗原(FⅧ)及增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen，PCNA)对50例根治性乳腺癌组织进行免疫组化染色，观察乳腺癌中微血管密度及癌细胞PCNA表达，探讨它们与乳腺癌预后的关系。

1 材料与方法

50例根治性乳腺癌石蜡包埋组织，取自重庆医科大学病理学教研室(1990－1996)确诊的存档组织，均为浸润性导管癌，其中17例伴管内癌成分。23例伴腋窝淋巴结转移。每例5μm连续切片均做HE染色和LSAB免疫组化染色。第一抗体和工作浓度，血管Ⅷ因子相关抗原为单克隆抗体，1:50；PCNA为单克隆抗体，1:100。以上抗体及单抗LSAB试剂盒的为DAKO公司产品。每种染色均设阳性对照和阴性对照。PCNA免疫组化染色用微波炉对组织进行抗原修复处理。

肿瘤组织学分级：按Bloom－Richardson分级法，将50例浸润性导管癌分为Ⅰ级(高分化)，Ⅱ级(中分化)和Ⅲ级(低分化)。

微血管判断标准及计数：凡由内皮细胞形成的管状、腺状，簇状结构，染色呈棕黄色及有管腔者管腔小于8个红细胞大小的均作为微血管。在光镜放大200倍视野下分别计数三个微血管密度最高的区域，取其平均值作为统计值。

PCNA免疫组化染色细胞计数："－"：阳性细胞数<10%；"＋"：阳性细胞数11－25%；"＋＋"：阳性细胞数为26－50%；"＋＋＋"：阳性细胞数50%。

统计学处理：本文采用x^2检验和t检验及F检验进行统计学处理。

2 结果

2.1 微血管密度观察

表1 50例乳腺癌MVC与肿瘤大小，组织学分及腋窝淋巴结转移的关系

	例数	MVC $\bar{x}\pm s$	P值
肿瘤大小(cm)			
<3	22	25.97±6.93	
>3	28	30.91±17.78	>0.05
肿瘤组织学分级			
Ⅰ	17	22.62±7.30	
Ⅱ	15	31.20±12.00	>0.05
Ⅲ	18	32.46±18.78	
腋窝淋巴结转移			
LN(+)	23	30.80±16.87	
LN(－)	27	26.98±11.40	>0.05

癌组织内微血管形状不规则，部分血管无明显管腔。血管分布不均，在癌组织内及癌组织周围均可见微血管分布(图1)，以癌组织与正常组织交

* 男，1963－01出生，副教授

维普资讯 http://www.cqvip.com

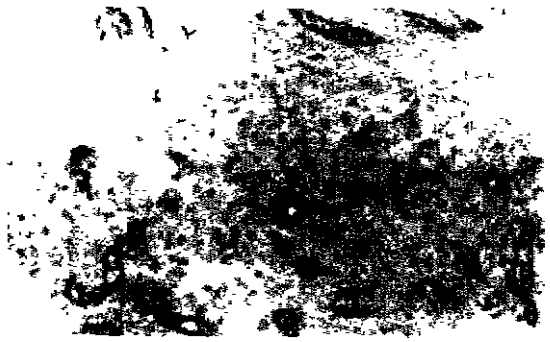


图1 血管FⅧ免疫组化染色，乳腺癌组织内微血管呈阳性染色 ×200



图2 血管FⅧ免疫组化染色，乳腺癌周围的微血管呈阳性反应 ×100

界处微血管密度最高(图2)。17例伴有管内癌成分的导管癌中，在原位癌组织周围出现微血管包绕。50例浸润性导管癌微血管密度与肿瘤大小，组织学分级及腋窝淋巴结转移的关系，结果见表1。

乳腺癌肿块>3cm组中MVC高于肿块≤3cm组，经统计学处理，两组间无显著差异$P>0.05$；肿瘤组织学级别增加其MVC亦增多，经统计学处理，各级别间MVC无显著差异$P>0.05$；乳腺癌发生腋窝淋巴结转移组LN(+)MVC也高于淋巴结阴性组LN(−)，经统计学处理，两组间无显著差异$P>0.05$。

2.2 PCNA的表达

乳腺癌癌细胞PCNA的表达均位于细胞核内，胞浆为阴性。结果示"−～+"19例(38%)；"++～+++"为31例(62%)(图3)。50例浸润性导管癌PCNA的表达与肿瘤大小、组织学分级及腋窝淋巴结转移的关系见表2。

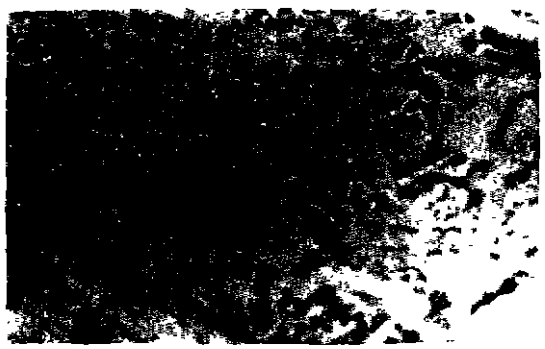


图3 PCNA免疫组化染色，乳腺癌细胞呈强阳性反应 ×200

乳腺癌肿块≤3cm和>3cm组，癌细胞表达PCNA"++～+++"的百分率分别为50%和60.7%，经统计学处理，两组间无显著差异$P>0.05$，癌组织Ⅰ，Ⅱ和Ⅲ级者其癌细胞表达PCNA"++～+++"的百分率分别为29.4%，80%和77.7%，统计学处理，各级别间有显著差异$P<0.05$、乳腺癌LN(+)和LN(−)组，癌细胞表达PCNA"++～+++"的百分率为78.2%和48.1%，统计学处理，两组间有显著性差异$P<0.05$。

3 讨论

目前有文献报道肿瘤的生长与瘤组织内微血管生成有关，肿瘤细胞可释放血管生长因子诱导肿瘤微血管生成，微血管内皮细胞亦能释放生长因子，刺激瘤细胞增生[6,7]。weidner等[2](1992)实验结果显示乳腺癌微血管密度与肿瘤大小有密

表2 50例乳腺癌PCNA表达与肿瘤大小，组织学分级及腋窝淋巴结转移的关系

	例数	PCNA −～+	PCNA ++～+++	P值
肿瘤大小(cm)				
≤3	22	11	11	
>3	28	8	20	>0.05
肿瘤组织学分级				
Ⅰ	17	12	5	
Ⅱ	15	3	12	<0.05
Ⅲ	18	4	14	
腋窝淋巴结转移				
LN(+)	23	5	18	
LN(−)	27	14	13	<0.05

维普资讯 http://www.cqvip.com

切关系，但也有的学者其实验结果并没有显示它们之间存在相关性[6]。本实验结果与后者一致。本实验结果显示浸润性乳腺癌随组织学级别的增加其MVC也相应的稍有增多，但各级别间无差异$P>0.05$，与文献报道一致[1,8]，表明MVC与乳腺癌组织学分级无相关性。Bosari和weidner等研究认为乳腺癌MVC与腋窝淋巴结转移有关[1,2]，但Ogawa等[8](1995)对155例乳腺癌的研究表明乳腺癌MVC与淋巴结转移无关，Visscher等[9](1993)的研究亦得到相同的结果。Hall等[4](1992)提出MVC不能预测乳腺癌的复发情况，Mehm等[10](1993)认为无淋巴结转移的乳腺癌MVC不能反映其预后。本实验结果亦有腋窝淋巴结转移组MVC稍多于无腋窝淋巴结转组，两组间无统计学差异$P>0.05$，与Ogawa和Visscher等的观察一致。我们认为浸润性乳腺癌MVC与腋窝淋巴结转移无关，把MVC作为预测浸润性乳腺癌预后的一项参数意文不大。

肿瘤的恶性程度主要是由肿瘤细胞增殖活性决定的。PCNA是一种DNA聚合酶的辅助蛋白，与细胞S期有关，它直接参与细胞增殖过程的DNA复制，其含量和表达反映细胞的增殖活性。目前多数学者的研究结果都表明PCNA的表达与乳腺癌组织学分级有一定关系，而与肿瘤大小无关[11,12]，Tahan等对82例乳腺癌研究结果显示18例伴腋窝淋巴结转移者PCNA指数为26.4，而原发性乳腺癌(包括18例有淋巴结转移者)癌细胞表达PCNA指数为23.7，经统计学处理$P>0.05$，并认为乳腺癌PCNA的表达与淋巴结转移无关，Haerslev等[3]对509例乳腺癌的研究结果显示178例伴腋窝淋巴结转移者PCNA指数明显高于331例无转移者($P>0.034$)，认为PCNA的高度表达与乳腺癌淋巴结转移有关。我们的实验结果示浸润性乳腺癌PCNA表达与乳腺癌组织学分级和肿瘤淋巴结转移密切相关，与肿瘤大小无明显关系。提示PCNA表达强的浸润性乳腺癌，其恶性程度较高，表明PCNA可作为反映乳腺癌侵袭能力的一项重要指标，对评估乳腺癌的转移和预后有辅助意义。

参考文献

1.Bosari S,Lee AKC,Delellis RA,et al.Human Pathol,1992;23:755
2.Weidner N,Folkman J,Pozza F,et al.J Natl Cancer Inst.1992;86:1875
3.Haerslev J,Jacobsen GK.Virchow Arch,1994;424:39
4.Hall NR,Fish DE,Hunt N,et al.Surg.Oncol,1992;1:223
5.Bianchi S,Paglierani M,Zampi G,et al. Cancer1993;72:120
6.Folkman J,Klagsbrun M.Science,1987;235:442
7.Folkman J.J Clin Oncol,1994;12:441
8.Ogawa Y,Chung YS,Nakata B,et al.Br J Cancer,1995;71:1297
9.Visscher DW,Smilanets S,Drozdowicz S,et al.Anal Quant Cytol Histol,1993;15:88
10.Mehm VH,Knox WF,Ohesi SS,et al.Eur J Cancer,1993;29A:1141
11.丁华野，辜良湘，吴霞等.中国肿瘤临床 1994;21:338
12.Tahan SR,Neuberg DS,Dieffenbach A,et al.Cancer 1993;71:3552

(收稿日期 1997－09－22)

Microvessel quantitation and proliferating activity of tumour cell in breast carcinoma with correlation to prognosis

Zhang Hui, et al

Department of pathology, College of Basic Medical Sciences

Factor Ⅷ－related antigen and proliferating cell nuclear antigen(PCNA)were examined by immunohistochemistry in 50 cases of invasive ductal carcinoma of breast.The result showed that microvessel counts (MVCs)in tumour tissue have no correlation with tumour size,histological grade and lymph node statue($P>0.05$), levels of PCNA expression have no correlation with tumour size($P>0.05$),but levels of PCNA expression in histological grede Ⅱ、Ⅲ demonstrated significantly higher than those in histological grade Ⅰ,with significant difference($P<0.05$),and node－positive carcinoma demonstrated significantly higher levels of PCNA expression than those in node－negative carcinoma with significant difference also($P<0.05$).Our data indicate that MVC have no useful value as a prognostic predictor.Levels of PCNA expression correlate with histological grade and lymph node statue,PCNA may be a potentially valuable indicator to predict invasive metastasis and prognosis in breast carcinoma.

KEY WORDS Breast carcinoma; Microvessel; Immunohistochemistry; Proliferating cell nuclear antigen