DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.23.014

论著

文章编号:1000-5404(2003)23-2094-03

乳腺癌pS2蛋白表达的临床意义

杨新华[1],姜 军[1],卞修武[2] (第三军医大学附属西南医院:[1]乳腺疾病中心,[2]病理学研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨乳腺癌pS2蛋白表达与临床病理因素的关系,评估其作为乳腺癌预后判断和内分泌治疗指标的价值。方法 采用免疫组化法检测75例乳腺癌组织中pS2蛋白及雌激素受体(Estrogen receptor, ER)、孕激素受体(Progesterone receptor, PR)的表达,分析pS2蛋白阳性表达与病人年龄、月经状况、肿瘤大小、腋窝淋巴结转移、病理类型和ER、PR的关系。结果 pS2蛋白表达阳性率为33.3%,其表达与病人年龄和病理类型有关,与肿瘤大小无关,绝经前较绝经后、腋窝淋巴结有转移者较无转移者pS2阳性率高,但无统计学差异。pS2蛋白表达与ER、PR有关,但并不完全一致。结论 乳腺癌pS2蛋白的表达与部分临床病理因素有关,能在一定程度上反映病人的预后。pS2阳性表达可能是乳腺癌内分泌治疗的合理指征,但pS2不能取代ER、PR的检测。

关键词:乳腺癌;pS2;雌激素受体;孕激素受体
中图法分类号:Q51;R737.9;R730.2 文献标识码:A

Clinical significance of pS2 protein expression in breast cancer

YANG Xin-hua, JIANG Jun, BIAN Xiu-wu (Breast Disease Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the expression of pS2 protein and the clinicopathological parameters in breast cancer and to evaluate the value of pS2 as a prognostic factor for breast carcinoma and a predictive factor for response to endocrine therapy. **Methods** Expression levels of pS2 protein, estrogen receptor (ER) and progestogen receptor (PR) in tissues from 75 cases of breast cancer were detected by immunohistochemical assay. The relationship of pS2 protein expression with patient age, menopausal status, tumor size, metastasis to the axillary lymph nodes, pathological types, ER and PR was analyzed. **Results** pS2 protein, expressed in 33.3% of breast carcinomas, was correlated with patient age and pathological types, but was not correlated with tumor size. The positive rate of pS2 protein before menopause was higher than that after menopause, but no significant difference was found. Similarly, higher positive rate of pS2 protein was found in patients with metastasis to axillary lymph nodes than those without, but no significant difference was found. pS2 expression was correlated with ER and PR, but they were not perfectly consistent. **Conclusion** In breast cancer, pS2 protein expression, associated with some clinical factors and pathological features, is a good prognostic factor. pS2 expression may be a reasonable index for endocrinotherapy of breast carcinoma, but the detection of pS2 protein can not be employed in place of the detection of ER and PR.

Key words: breast cancer; pS2; estrogen receptor; progestogen receptor

雌激素受体α(Estresen receptor, ER)和孕激素受体(Progesterone receptor, PR)作为乳腺癌预后判断和内分泌治疗指标的价值已得到公认,但单独依据ER或PR来判断乳腺癌的预后和指导内分泌治疗并不十分精确,临床上大约1/3ER阳性和1/4ER、PR双阳性的病人对内分泌治疗无效且预后不良。pS2作为一种雌激素诱导蛋白,能够反应ER的功能状态,但是否能作为乳腺癌预后判断和选择内分泌治疗的有效指标,目前尚有争议。本研究为我院近两年来收治的乳腺癌手术病人pS2蛋白的表达情况与临床病理因素的关系,旨在探讨pS2在乳腺癌的预后判断和内分泌治疗方面的临床应用价值。

1 资料和方法

1.1 临床资料

75例病人均系我院2001年以来收治的部分乳腺癌手术病

作者简介:杨新华(1965-),男,湖北省天门市人,硕士,副主任医师,副教授,主要从事乳腺和甲状腺疾病方面的研究,发表论文9篇。电话:(023)65387389
通信作者:姜 军,电话:(023)68754160
收稿日期:2003-08-26;修回日期:2003-09-30

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

例, 患者均为女性, 年龄 29~76 岁, 平均年龄 47 岁, 其中≤ 47 岁 43 人, > 47 岁 32 人。绝经后病人 31 例, 未绝经 44 例。肿瘤最大直径 1~14 cm, 平均 4.3 cm, 其中≤2 cm 17 例, > 5 cm 16 例, 介于两者之间者 42 例。所有病人均行乳腺癌根治术或肿瘤局部切除加腋窝淋巴结清扫, 术后病理证实有腋窝淋巴结转移者 40 例, 病理类型有: 浸润性导管癌 59 例, 浸润性小叶癌 11 例, 导管内癌、癌肉瘤各 2 例, 腺鳞癌 1 例。

1.2　pS2、ER、PR 的检测

小鼠抗人 pS2、ER、PR 单抗为基因生物技术公司产品, EnVision™试剂盒为 DAKO 公司产品。常规石蜡制片, 厚度 5 μm, 切片经常规脱蜡、水化后, 进行热处理暴露抗原。采用 EnVision 两步法免疫组织化学方法染色, DAB 显色, 具体操作按说明书进行。结果判断: pS2 阳性染色定位于癌细胞胞质, ER、PR 阳性染色位于癌细胞胞核, 为棕黄色颗粒。阳性细胞占癌细胞的比率≥5%为阳性。

1.3　统计学处理

采用 χ^2 检验。

2　结果

2.1　pS2 蛋白表达与病人年龄、月经状况、肿瘤大小、淋巴结转移和病理类型的关系

其中 pS2 蛋白表达与病人年龄和病理类型有关 ($P<0.01$, $P<0.05$), 见表 1。

2.2　pS2 蛋白表达与 ER、PR 的关系

全组 75 例病人中, pS2 阳性表达 25 例, 阳性率 33.3%; ER 阳性表达 30 例, 阳性率 40%; PR 阳性表达 34 例, 阳性率 45.3%。在 pS2 阳性病人中, ER 和 PR 阳性率分别为 68%和 72%, ER、PR 均阳性的比例为 52%, 二者均阴性的比例为 12%; 在 ER 阳性和阴性病人中, pS2 阳性率分别为 56.7%和 17.8% ($P<0.01$), 在 PR 阳性和阴性病人中, pS2 阳性率分别为 52.9%和 17.1% ($P<0.01$), 在 ER、PR 均阳性的患者中, pS2 阳性比例为 56.5%, 在 ER、PR 均阴性的病例中, pS2 阳性占 8.8%。在所有 75 例病人中, pS2 和 ER 表达相一致 (均阳性或均阴性) 的比例 (符合率) 为 72%, pS2 和 PR 表达的符合率为 69.3%。在或者 ER 阳性或者 PR 阳性的 41 例病人中, pS2 阳性占 53.7%。见表 2。

表 1　**pS2** 蛋白表达与病人年龄、月经状况、肿瘤大小、淋巴结转移和病理类型的关系

Tab 1　Relationship of pS2 protein expression with patient age, menopausal status, tumor size, metastasis to lymph nodes and pathological types

Parameter	*n*	pS2(+)(%)
Age(years)		
≤47	43	21(48.8)
>47	32	4(12.5) **
Menopausal status		
Premenopausal	44	18(40.9)
Postmenopausal	31	7(22.6)
Tumor size(cm)		
≤2	17	6(35.3)
2~5	42	16(38.1)
>5	16	3(18.8)
Lymph node status		
Positive	40	17(42.5)
Negative	35	8(22.9)
Tumor type		
Infiltrating ductal carcinoma	59	17(28.8)
Infiltrating lobar carcinoma	11	8(72.7) *

*: $P<0.05$ *vs* negative;　**: $P<0.01$ *vs* age ≤47 years

表 2　**pS2** 蛋白表达与 **ER、PR** 的关系

Tab 2　Relationship of pS2 protein expression with ER and PR

pS2	*n*(%)	ER+(%)	ER−(%)	PR+(%)	PR−(%)	ER+PR+(%)	ER−PR−(%)	ER+PR−(%)	ER−PR+(%)
pS2(+)	25(33.3)	17/56.7 *	8(17.8)	18(52.9) #	7(17.1)	13(56.5)	3(8.8)	4(57.1)	5(45.5)
pS2(−)	50(66.7)	13(43.3)	37(82.2)	16(47.1)	34(82.9)	10(43.5)	31(91.2)	3(42.9)	6(54.5)
Total	75	30	45	34	41	23	34	7	11

*: $P<0.01$ *vs* ER−,　#: $P<0.01$ *vs* PR−

3　讨论

乳腺癌的预后与病人年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、组织类型、病理分级和 ER、PR 状况等因素有关。ER 的表达状况可以反映乳腺癌细胞对雌激素的依赖性和敏感性, ER 阳性的乳腺癌分化相对较高, 预后较好, 对内分泌治疗有效, 而 PR 能有效反映 ER 的状况, 因此临床上常用 ER 和 PR 作为乳腺癌内分泌治疗的指标, 而对 pS2 的临床意义尚有争议。

pS2 蛋白属三叶草因子 (Trefoil factor, TFF) 家族, 其分子结构类似三叶草, 又被称为 TFF1。pS2 蛋白正常表达于胃粘膜, 与粘蛋白的聚合有关, 具有维持胃粘膜完整性的作用。异常情况下, pS2 蛋白异位表达于胃肠道炎症性疾病和许多癌组织中, 尤其多见于乳腺癌。

由于检测方法、研究对象和采用的阳性阈值不同, 文献[1, 2] 报道的 pS2 蛋白在乳腺癌中的表达阳性率有一定差异, 其与病人的年龄、月经状况、肿瘤大小和淋巴结转移的关系也不尽相同[1~6]。我们采用免疫组化法, 以阳性细胞占癌细胞的比率≥5%为阳性阈值, 检测的本组病例 pS2 蛋白总体阳性率为 33.3%, 其中 47 岁以下的病人 pS2 蛋白阳性率显著高于 47 岁以上的病人, 表明 pS2 蛋白的表达与病人年龄有关, 年轻者

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

阳性率高。绝经前病人 pS2 蛋白表达阳性率虽然明显高于绝经后，但无统计学差异。上述现象可能与年轻女性及绝经前病人体内雌激素水平较高、乳腺癌组织 ER 阳性率高有关，因为在乳腺癌中，pS2 基因的表达是由雌激素通过雌激素反应元件(Estrogen response elements，ERE)在转录水平直接进行调节的。

本组结果显示，pS2 蛋白的阳性率与肿瘤最大直径无明显关系，有腋窝淋巴结转移者 pS2 蛋白的阳性率虽高于无淋巴结转移者，但无统计学差异。在病理类型方面，浸润性小叶癌 pS2 蛋白的表达阳性率高于浸润性导管癌，这可能与乳腺小叶和导管上皮细胞中 ER 的阳性强度差异有关。

pS2 蛋白与 PR 一样，同属雌激素诱导蛋白。雌激素与 ER 结合形成激素-受体复合物，后者再与被称为雌激素反应元件的特定 DNA 序列结合，启动一系列下游基因，从而发挥雌激素调节作用。在乳腺癌细胞系中，pS2 基因转录的激活是雌激素触发的首发事件[7]，pS2 蛋白的表达同 PR 一样也需要雌激素及其受体的参与，pS2 蛋白表达阳性表明 ER 处于有功能状态，因而可能是乳腺癌内分泌治疗的合理指征。

本组病例 pS2 蛋白总体阳性率为 33.3%，低于同组病人 ER 和 PR 的阳性表达率。在 pS2 阳性病人中，ER 和 PR 阳性率分别为 68%和 72%；ER 阳性病人的 pS2 阳性率显著高于 ER 阴性病人，同样，PR 阳性病人的 pS2 阳性率显著高于 PR 阴性病人，表明 pS2 的阳性表达与 ER、PR 的表达密切相关，与文献[2, 4, 6]报道一致，但 pS2 蛋白与 ER、PR 表达的一致性并不能令人满意。我们的结果显示，在所有 75 例病人中，pS2 和 ER 表达相一致(均阳性或均阴性)的比例(符合率)为 72%，pS2 和 PR 表达的符合率为 69.3%，在或者 ER 阳性或者 PR 阳性的 41 例病人中，pS2 阳性占 53.7%，在 ER、PR 均阴性的病例中，pS2 阳性占 8.8%，在 pS2 阳性病人中，ER、PR 均阴性的比例为 12%。这意味着，假使单独以 pS2 蛋白阳性作为内分泌治疗的选择指标，将有 12%的 pS2 蛋白阳性患者按照目前 ER 或者 PR 阳性需行内分泌治疗的标准是勿需内分泌治疗的，这部分病人占因 ER、PR 双阴性而被排斥在内分泌治疗之外的病人总数的 8.8%，同时将有 46.3%的 ER 阳性或者 PR 阳性需行内分泌治疗的病人得不到应有的治疗。可见，在乳腺癌内分泌治疗的选择上，pS2 是对 ER、PR 的补充，但不能取代 ER、PR。

有研究表明，pS2 阳性同有效的内分泌治疗反应有关，这部分病人具有较好的无病生存和总体生存[1, 3]。ER、PR 双阳性而 pS2 阴性者较 ER、PR 和 pS2 均阳性者复发率和死亡率要高，而 3 项均阴性者预后最差[8]。

综上所述，在乳腺癌中，pS2 的表达与部分临床病理因素有关，能够在一定程度上反映病人的预后，并可以帮助在 ER、PR 双阳性的亚群中进一步区分高危和低危病人。临床上，应将 pS2 与其它因素结合起来综合分析，才能更好地判断病人预后。pS2 表达阳性可能是乳腺癌病人采用内分泌治疗的合理指征，但 pS2 不能取代 ER、PR，而是对 ER、PR 的补充。在检测 ER、PR 的同时联合检测 pS2，可以减少因 ER、PR 双阴性而被排斥在内分泌治疗之外的病人数。

参考文献：

[1] Ribieras S, Tomasetto C, Rio M C. The pS2/TFF1 trefoil factor, from basic research to clinical applications[J]. Biochim Biophys Acta, 1998, 1378(1): F61—77.

[2] Looi L M, Azura W W, Cheah P L, *et al*. pS2 expression in infiltrating ductal carcinoma of the breast correlates with oestrogen receptor positivity but not with histological grade and lymph node status[J]. Pathology, 2001, 33(3): 283—286.

[3] Henry J A, Piggott N H, Mallick U K, *et al*. pNR-2/pS2 immunohistochemical staining in breast cancer: correlation with prognostic factors and endocrine response[J]. Br J Cancer, 1991, 63(4): 615—622.

[4] Luqmani Y, Temmim L, Memon A, *et al*. Immunoradiometric measurement of pS2 in breast cancer-correlation with steroid receptors and plasminogen activators[J]. Acta Oncol, 1999, 38(6): 805—814.

[5] Nikolic V D, Grujic A G, Jankovic R, *et al*. PS2 protein in breast carcinomas: cut-off value of estrogen-regulated expression[J]. Neoplasma, 2001, 48(1): 1—6.

[6] Gillesby B E, Zacharewski T R. pS2(TFF1) levels in human breast cancer tumor samples: correlation with clinical and histological prognostic markers[J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 56(3): 253—265.

[7] Brown A M, Jeltsch J M, Roberts M, *et al*. Activation of pS2 gene transcription is a primary response to estrogen in the human breast cancer cell line MCF-7[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81(20): 6344—6348.

[8] Henry J A, Nicholson S, Hennessy C, *et al*. Expression of the oestrogen regulated pNR-2 mRNA in human breast cancer: relation to oestrogen receptor mRNA levels and response to tamoxifen therapy[J]. Br J Cancer, 1990, 61(1): 32—38.

(编辑 刘洪娥)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net