DOI: 10.16016/j.1000-5404.1998.01.031

p53蛋白在乳腺不典型增生和乳腺癌中的表达

姜 军* 陈意生** 马宏敏 詹新恩 柳凤轩*** (第三军医大学附属西南医院普通外科) 重庆,400038

提 要 目的: 探讨 p53基因产物在乳腺不典型增生和乳腺癌中的变化及其意义。方法: 用 ABC免疫组化法检测正常乳腺、乳腺囊性增生病不典型增生和乳腺癌细胞 p53基因产物表达。结果: 正常乳腺上皮细胞和乳腺囊性增生病上皮增生I 级者均无 p53蛋白表达。不典型增生II、III级和乳腺癌组织中 p53蛋白染色阳性率分别为 10%、30%和 35%。结论: 本研究结果提示该基因的异常改变可发生于正常细胞经不典型增生向癌细胞转化期中,是乳腺上皮细胞向恶性转化的标志之一。

关键词 肿瘤抑制基因;乳腺不典型增生;乳腺肿瘤
中图法分类号 R737.9

乳腺良性疾病癌变是乳腺癌发生的重要原因之一,其中很多机制仍有待进一步阐时。目前认为乳腺上皮细胞出现癌基因活化或抑癌基因失活是细胞癌变的基础。探讨乳腺良性疾病癌变过程中的各种癌基因和抑癌基因变化及其规律,对于加深乳腺良性疾病癌变机制的理解、预防和早期发现乳腺癌具有重要意义。已有较多文献报告在乳腺癌中常见 p53基因突变及其产物的过度表达。本研究探讨在乳腺癌前不典型增生细胞中 p53蛋白表达变化及其在乳腺癌发生中的意义。

1 材料与方法

1.1 材料来源

所有标本均系我院手术切除的女性乳腺标本。其中正常乳腺组织 5例,取自乳腺纤维腺瘤旁,经病理检查证实为正常乳腺组织,病人年龄 10~35岁,平均 24.2岁;乳腺囊性增生病 30例,其中不典型增生I、II、III级各 10例,病人年龄 20~52岁,平均 35.8岁;乳腺癌 40例,年龄 35~64岁,平均 46.8岁。

1.2 ABC免疫组化染色方法及阳性评定标准

手术切除标本经 10%甲醛固定,常规石蜡包埋连续切片、一张 HE染色、光镜观察,进行病理组织学诊断、分级,分类均按统一标准[1]。另一张切片经 ABC免疫组化染色检测突变型 p53蛋白。抗 p53蛋白单克隆抗体为 Santa Cruz Biotechnology Inc.产品,分别用 PBS和鼠血清代替第一抗体作为阴性对照和替代对照。光镜观察细胞核呈黄色到棕色染色为阳性;细胞膜、细胞浆无色仅细胞核蓝染为阴性。

1.3 统计方法

组间比较用 χ^2检验, $P < 0.05$为相差显著。

2 结果

p53蛋白表达结果: 在正常乳腺上皮细胞和乳腺囊性增生病上皮增生I 级无 p53蛋白表达,免疫组化染色阴性。不典型增生II、III级中分别有 1/10和 3/10例 p53蛋白表达阳性。乳腺癌 p53蛋白表达阳性率为 14/40(35%),见表 1 按组织分化程度分级,I、II、III级乳腺癌中 p53蛋白表达阳性率分别为 23.1%、35.7%和 46.2% ($P > 0.05$)。不同组织学类型的乳腺癌中,髓样癌阳性率达 60%,明显高于所检测的其它类型的乳腺癌 ($P < 0.05$),见表 2

表 1 不同乳腺组织中 p53蛋白表达结果

Tab 1 Expression of the p53 protein in different breast tissues

Group	*n*	Positive	%
Normal breast	5	0	0.0
Atypical hyperplasia gradeI	10	0	0.0
Atypical hyperplasia gradeII	10	1	10.0
Atypical hyperplasia gradeIII	10	3	30.0
Breast carcinoma	40	14	35.0

表 2 不同组织学类型乳腺癌中 p53蛋白表达结果

Tab 2 Expression of the p53 protein in different histological types of breast cancer

Histological types	*n*	Positive	%
Infiltrating ductal carcinoma	12	3	25.0
Medullary carcinoma	10	6	60.0
Simple carcinoma	10	3	30.0
Scirrhous carcinoma	8	2	25.0

3 讨论

抑癌基因 p53是最常见和研究最多的肿瘤抑制基因之一[2], p53蛋白是细胞增殖和分化的重要调控因子,在正常细胞中起阻滞细胞增殖、促进细胞分化的功能,在正常状态下能抑制肿瘤发生。此类基因的缺失或突变;或由于遗传性或获得性因素导致其蛋白质翻译

* 姜 军,男,42岁,副主任医师,副教授,博士
** 基础医学部病理学教研室 *** 西南医院病理科

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

减少;或编码突变型蛋白质时均可导致细胞的恶变[3,4]。

已有研究显示,在人乳腺癌常见 17号染色体上 p53基因特异位点的丢失和 /或点突变,同时有突变型 p53蛋白过度表达[7]。本组用免疫组化法检测突变型 p53蛋白,在 40例乳腺癌中阳性率为 35%,并以髓样癌阳性率最高。证实在部分乳腺癌中有 p53基因突变及其产物的过度表达。

在不同肿瘤发生过程中,发生抑癌基因 p53突变的时间可能不同。王东等[5]检测原发性肝细胞癌及癌旁标本时发现,在人原发性肝细胞癌中 43.8%有 p53蛋白表达,而在癌旁组织中无论正常肝组织、肝硬化组织和不典型增生肝细胞中均未见 p53蛋白表达。因此认为,p53基因的改变发生在肝癌启动阶段之后。在乳腺癌发生的研究中,有些作者发现抑癌基因 p53突变和 p53蛋白的过度表达可见于乳腺癌前阶段,是乳腺癌发生的早期事件[6,7]。本组在乳腺囊性增生病中发现,部分不典型增生上皮细胞中有不同程度的 p53蛋白的阳性表达。且Ⅲ级不典型增生中阳性率达 30%,与高分化乳腺癌的 p53蛋白表达阳性率无明显差别。说明在部分乳腺不典型增生阶段细胞中已有抑癌基因 p53突变和其蛋白的过度表达。其变化可能在不典型增生细胞向癌演变过程中起重要作用。一方面 p53原癌基因突变后失去了对细胞生长、分化的调控功能,而突变型 p53蛋白的过度表达可能促进细胞向恶性转化。因此在不典型增生细胞中出现 p53癌基因蛋白表达应被看作乳腺上皮细胞癌变的重要信号。

目前认为肿瘤发生可能是多种癌基因多次突变的结果。有研究发现抑癌基因 p53突变与 ras基因活化在细胞恶性转化中具有协同作用[8]。我们在研究乳腺不典型增生细胞 ras基因蛋白表达时发现,在乳腺癌前不典型增生阶段有 ras基因蛋白的过度表达[9]。结合本组观察结果,提示在乳腺囊性增生病不典型增生癌变过程中部分上皮细胞即有 ras癌基因活化,又有抑癌基因 p53的突变及其产物的过度表达。在乳腺上皮细胞癌变过程中癌基因和抑癌基因变化、相互作用及其变化规律等尚不清楚,值得进一步深入研究。

参考文献

1 李树玲.乳腺癌.见中华人民共和国卫生部医政司编.中国常见恶性肿瘤诊治规范.第八分册.北京:北京医科大学中国协和医科大学出版社,1991:24-58

2 Harris A L. Mutant p53-The commonest genetic abnormality in human cancer. J Pathol, 1990; 329: 219

3 Levine A J, Momand J, Finlay C A. The p53 tumour suppressor gene. Nature, 1991; 351: 453

4 Davidoff A M, Humphrey P A, Iglehart J D *et al*. Genetic basis for p53 overexpression in human breast cancer. Proc Natl Acad Sci USA, 1991; 88: 5005

5 王 东,史景泉,柳凤轩.人肝细胞癌 p53蛋白免疫组化研究.第三军医大学学报,1997; 19(2): 119

6 Millikan R, Hulka B, Thor A *et al*. p53 mutations in benign breast tissue. J Clin Oncol, 1995; 13(9): 2293

7 Rajan P B, Scott D J, Perry R H *et al*. p53 protein expression in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. Breast Cancer Res Treat, 1997; 42(3): 283

8 Slinger land J M, Benchimol S. Transforming activity of mutant p53 alleles. J Cell Physiol, 1991; 148(3): 391

9 姜 军,陈意生,柳凤轩等.乳腺不典型增生组织中 ras基因产物表达的意义.第三军医大学学报,1996; 18(3): 202

(收稿: 1997-09-25;修回: 1997-12-26)

(编辑 仇玉福)

Expression of p53 protein in atypical hyperplasia and carcinoma of the breast

Jiang Jun, Chen Yisheng, Ma Hongmin, Zhan Xinen, Liu Fengxuan (Department of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract Objective: To explore the significance of the changes of p53 protein in atypical hyperplasia and carcinoma of the breast. Methods: The expression of p53 protein in the tissues of the normal breast, atypical hyperplasia and carcinoma of the breast were determined with ABC immunohistochemical staining. Results: No expression of p53 protein was found in the normal breast tissue and cystic hyperplasia of the breast with epithelial proliferation grade I. The positive rate of the expression of p53 protein in the tissues of atypical hyperplasia grades II and III and carcinoma of the breast were 10%, 30% and 35% respectively. Conclusion: The abnormal changes of p53 protein might occur in the stage of carcinomatous transformation along with the changes from normal breast epithelial cell through atypical hyperplasia to breast carcinoma and they can be regarded as one of the markers of malignant transformation of the breast epithelium.

Key words tumor suppresser gene; atypical hyperplasia of the breast; breast neoplasm

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