

乳腺癌中 pS2、HSP27、Cath-D 的表达及临床意义

罗峻¹,熊永炎¹,林利²

Expression and Clinical Significance of pS2, HSP27, Cath-D in Breast Cancer

LUO Jun, XIONG Yong-yan, LIN Li

Department of Pathology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: Objective To study the clinical significance of estrogen regulated gene pS2, HSP27 and Cath-D in breast carcinoma. **Methods** By S-P immunohistochemical staining, the expression of ER, pS2, HSP27 and Cath-D were investigated in paraffin-embedded tissue from 50 patients with primary invasive ductal carcinoma of the breast. **Results** There was positive correlation between pS2 expression and ER expression ($P < 0.01$). There was negative correlation between pS2 expression and histological grade ($P < 0.05$). There was no correlation between HSP27 expression and lymph node metastases, histological grade, ER expression. In the tumors with lymph node (LN) metastasis, the high expressing rates of Cath-D in stromal cells was higher compared with that in these without LN metastasis ($P < 0.01$). **Conclusion** Expression of pS2 was correlated with ER expression of pS2 does reflect the integrity of the estrogen regulated system in breast carcinoma. Expression of Cath-D in stromal cells was correlated with lymph node involvement. Cath-D could be considered as a prognostic predictor for breast carcinoma.

Keywords: Breast carcinoma; pS2; Heat shock protein 27; Cathepsin D

摘要:目的 探讨乳腺癌雌激素调节基因 pS2、HSP27、Cath-D 表达的临床意义。方法 采用免疫组化 S-P 法检测 50 例原发性乳腺浸润性导管癌中 ER、pS2、HSP27、Cath-D 的表达。结果 pS2 的表达与 ER 呈正相关性 ($P < 0.01$)；与组织学分级呈负相关性 ($P < 0.05$)。HSP27 表达与淋巴结转移、组织学分级及 ER 状态无相关性。有淋巴结转移的乳腺癌,间质 Cath-D 高表达率显著高于无淋巴结转移者 ($P < 0.01$)。结论 pS2 表达与 ER 有关,pS2 确能反映乳腺癌雌激素调节系统的完整性。间质 Cath-D 表达与淋巴结转移有关,可作为判断乳腺癌预后的指标。

关键词: 乳腺癌;pS2; 热休克蛋白 27; 组织蛋白酶 D

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2004)02-0096-03

0 引言

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,影响其预后的因素诸多。雌激素受体(ER)作为乳腺癌内分泌治疗预测指标,在判定预后和激素治疗效果上并不完美。因此深入研究乳腺癌的雌激素调节系统,对评估患者的预后和制定合理、有效的治疗方案具有实际意义。本文旨在探讨乳腺癌雌激素调节基因 pS2、热休克蛋白 27(HSP27)、组织蛋白酶 D(Cath-D)的表达及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 病例来源 50 例乳腺癌组织均取自本科 1998~1999 年存档的手术切除组织标本蜡块。患者年

龄为 30~75 岁,平均年龄 50.8 岁。局部淋巴结转移者 24 例,无转移者 26 例。参照 Bloom 和 Richardson 的分级标准确定组织学分级。I 级 12 例,II 级 28 例,III 级 10 例。

1.2 试剂 ER、pS2、HSP27 鼠抗人单抗、Cath-D 兔抗人多抗及 S-P 试剂盒均为福州迈新公司的即用型产品。

1.3 免疫组织化学方法 免疫组化 S-P 法参照试剂盒说明书进行。染色过程中,以已知阳性片作为阳性对照,以 PBS 替代一抗作为阴性对照。

1.4 结果评估 ER、pS2、HSP27 染色的判断标准:背景清亮,细胞浆或细胞核染棕黄色者为阳性染色。每例随机计数 10 个高倍($\times 400$)视野,阳性染色的癌细胞 10% 定为阴性表达, $>10\%$ 定为阳性表达。ER 定位于细胞核;pS2 定位于细胞浆;HSP27 定位于胞浆和/或胞核。Cath-D 染色的判断标准:Cath-D 区分为肿瘤实质染色和间质染色。背景清亮,细

收稿日期:2003-05-21;修回日期:2003-08-14

基金项目:湖北省卫生厅科研基金资助项目(JXIB086)

作者单位:1.430071 武汉大学中南医院病理科;2 湖北中医学院附属医院

胞浆染棕黄色者为阳性染色。每例随机计数 10 个高倍 (×400) 视野, 阳性染色的癌细胞 <50% 为低表达, 50% 为高表达。

1.5 统计学处理 ² 检验。

2 结果

乳腺癌 pS2、HSP27、Cath-D 表达与年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、组织学分级及 ER 的关系见表 1。

表 1 乳腺癌 pS2、HSP27、Cath-D 表达与临床病理因素关系(例)

临床病理因素	总例数	pS2 表达			HSP27 表达			实质 Cath-D 表达			间质 Cath-D 表达		
		+	-	P	+	-	P	高表达	低表达	P	高表达	低表达	P
年龄				>0.05			>0.05			>0.05			>0.05
50 岁	29	13	16		18	11		13	16		14	15	
>50 岁	21	9	12		16	5		5	16		14	7	
肿瘤大小				>0.05			>0.05			>0.05			>0.05
<3 cm	33	15	18		23	10		12	21		16	17	
3cm	17	7	10		11	6		6	11		12	5	
淋巴结转移				>0.05			>0.05			>0.05			<0.01
有	24	9	15		18	6		8	16		19	5	
无	26	13	13		16	10		10	16		9	17	
组织学分级				<0.05 *			>0.05 *			>0.05 *			>0.05 *
级	12	9	3		8	4		7	5		4	8	
级	28	9	19		20	8		9	19		17	11	
级	10	4	6		6	4		2	8		7	3	
ER 状态				<0.01			>0.05			>0.05			>0.05
+	23	16	7		17	6		7	16		11	12	
-	27	6	21		17	10		11	16		17	10	

注: *表示 级与 、 级间的比较。

由表 1 可见, pS2 与 ER 表达呈明显正相关, 与组织学分级呈负相关。间质 Cath-D 表达与淋巴结转移关系密切。

3 讨论

在乳腺癌细胞内, pS2 只在雌激素控制下才能被转录, 从而认为 pS2 是一种乳腺癌雌激素诱发蛋白。Kawabata 研究发现在 ER 阴性表达乳腺癌病例中有 85% pS2 呈阴性表达, 在 ER 阳性表达病例中有 66% pS2 呈阳性表达。pS2 和 ER 间的符合率为 73%, 不仅证实 pS2 与 ER 正相关, 同时也说明了 ER 的功能异质性。Schwartz 观察到在 pS2 阳性表达乳腺癌病例中, 52% 的患者对激素治疗部分或完全有效, 24% 的患者病情稳定, 表明 pS2 表达能说明患者对激素治疗的反应性^[1-4]。本研究结果显示乳腺癌中 pS2 表达与 ER 表达显著正相关, 说明 pS2 作为乳腺癌雌激素调节基因, 确能反映雌激素调节系统的功能状态。pS2 可作为预测内分泌治疗效果的重要指标。

组织学分级是反映肿瘤侵袭能力的重要指标。在乳腺癌中, 随组织学分级的增高, 肿瘤大小、异倍体数目及细胞增殖比率增大, 说明组织学分级对乳腺癌预后肯定意义^[5]。本研究发现, pS2 表达与

组织学分级密切相关。这表明 pS2 在反映肿瘤恶性程度上具有重要价值。其阳性表达率越高, 则肿瘤的恶性程度越低, 患者的预后越好。

HSP27 是在人类正常细胞和肿瘤细胞中发现的一种重要的小分子量热休克蛋白。HSP27 类似 PR, 是一种雌激素调节蛋白。文献报道, 在乳腺癌中 HSP27 与 ER 正相关。HSP27 阳性表达者与 HSP27 阴性表达者相比, 第一次复发后生存期延长, 但在无淋巴结转移者中, 无病生存期缩短^[6,7]。本组研究结果显示, 虽然 ER 阳性表达组病例中 HSP27 的阳性表达率高于 ER 阴性表达组, 但无统计学意义。HSP27 表达与淋巴结转移及组织学分级亦无明显相关性。HSP27 与乳腺癌的关系仍有待深入研究。

Cath-D 是 1 种溶酶体蛋白酶, 在 ER 阳性表达的乳腺癌细胞内由雌激素诱导产生。近年来的研究表明肿瘤细胞 Cath-D 表达与细胞增殖相关; 基质细胞 Cath-D 表达与肿瘤分级相关, 在基底膜中起分解蛋白质作用, 因而能促进肿瘤细胞在远处生长^[8]。本研究观察到在有淋巴结转移的乳腺癌病例中, 肿瘤间质 Cath-D 高表达率显著高于无淋巴结转移的病例。表明间质 Cath-D 表达与肿瘤转移关系密切, 其高表达常提示乳腺癌的高转移率。此外, Gaci 等

对 197 例淋巴结无转移的乳腺癌患者进行随访观察发现,高水平的 Cath-D 表达与肿瘤早期复发,较短的无复发生存期相关^[9]。提示 Cath-D 也可作为判断乳腺癌预后的一个重要指标。

参考文献:

[1] Kawabata K, Watanabe K, Ozaki S. Expression of pS2-protein in breast cancer[J]. Rinsho Byori, 1996, 44 (7): 647-652.

[2] Thompson AM, Hawkins RA, Elton RA, et al. pS2 is an independent factor of good prognosis in primary breast cancer[J]. Br J Cancer, 1993, 68 (1): 93-96.

[3] Motomura K, Koyama H, Noguchi S, et al. Effect of tamoxifen on pS2 expression in human breast cancers[J]. Oncology, 1997, 54 (5): 424-428.

[4] Schwartz LH, Koerner FC, Edgerton SM, et al. pS2 expression and response to hormonal therapy in patients with advanced breast cancer[J]. Cancer Res, 1991, 51 (2): 624-628.

[5] Ruibal A, Arias JJ, Del Rio MC, et al. Histological grade in breast

cancer: association with clinical and biological features in a series of 229 patients[J]. Int J Biol Markers, 2001, 16 (1): 56-61.

[6] Ciocca DR, Green S, Elledge RM, et al. Heat shock protein p27 and p70: lack of correlation with response to tamoxifen and clinical course of disease in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer (a Southwest Oncology Group Study)[J]. Clin Cancer Res, 1998, 4 (5): 1263-1266.

[7] Love S, King RJ. A27Kd heat shock protein has an abnormal prognostic power in early and advanced breast cancer[J]. Br J Cancer, 1994, 69 (4): 743-748.

[8] Nadji M, Fresno M, Nassiri M, et al. Cathepsin D in host stromal cells, but not in tumor cells, is associated with aggressive behavior in node-negative breast cancer[J]. Hum Pathol, 1996, 27 (9): 890-895.

[9] Gaci Z, Bouin P, Pineau MH, Gaci M, et al. Prognostic impact of cathepsin D and erbB-2 onco protein in a subgroup of node-negative breast cancer patients with low histological grade tumors[J]. Int J Oncol, 2001, 18 (4): 793-800.

(贺文校对)

动态·简讯·

《癌症》杂志独立网站正式开通暨征订启事

最近,《癌症》正式开通了独立网站(网址 <http://www.cjcsysu.cn>),从此,可大大方便读者快速浏览到《癌症》最新一期和以往各期(将逐步补充以往期次)发表的论文。不久读者还可在 MEDLINE 网页实时点击浏览到《癌症》全文,也可在《癌症》网页直接进入 MEDLINE 检索。为了进一步提高杂志在国内外的影响,编辑部致力增加刊发篇幅、缩短发表周期、提高出版质量,争取《癌症》杂志早日加入 SCI。

《癌症》杂志是由卫生部主管、中山大学肿瘤防治中心(世界卫生组织癌症研究合作中心)主办、国内创刊(1982 年)较早的中国肿瘤学核心期刊。

本刊遵循基础与临床相结合、普及与提高相结合的办刊宗旨,以质为本,与时俱进。开设有精英荟萃、快速报道、基础研究、临床研究、述评、专题研究、技术与方法、综述、个案报告、简讯等栏目。读者对象为从事肿瘤防治研究的医、教、研工作者及相关学科的学者,以及医学院的研究生、博士生等。

《癌症》已成为肿瘤学界的重要学术论坛,在国内外享有一定的信誉和影响,2003 年被美国权威数据库 MEDLINE 收录,是“中国科技核心期刊”、“中国生物医学核心期刊”、“中国肿瘤学核心期刊”。

欢迎浏览《癌症》网站,欢迎广大读者订阅和投稿。读者可在全国邮局订阅,也可汇款到本刊订购(免邮寄费)。

地址:广州市东风东路 651 号中山大学肿瘤防治中心《癌症》编辑部,邮编:510060
 电话/传真:020-87343336
 E-mail:cjc@cjcsysu.cn 或 cjcgz@gzsums.edu.cn
 网址: <http://www.cjcsysu.cn>

《癌症》编辑部

2003-11-23

