

## · 临床研究 ·

## ER、PR 和 PS<sub>2</sub> 在乳腺浸润性导管癌中的表达及其临床意义

马斌林 孙刚

**【摘要】 目的** 探讨 ER、PR 和 PS<sub>2</sub> 在乳腺浸润性导管癌中的表达及其与临床、病理各因素间的关系。**方法** 采用免疫细胞化学方法检测 155 例乳腺浸润性导管癌中 ER、PR 和 PS<sub>2</sub> 的表达。**结果** 全组 PS<sub>2</sub> 表达阳性率为 38.1%, 与 ER、PR 表达符合率分别为 60.6%、62.6%。在 ER 阳性和阴性病例中, PS<sub>2</sub> 阳性率分别为 48.6% 和 29.4% ( $\chi^2 = 5.977, P < 0.05$ ); 在 PR 阳性和阴性组中, PS<sub>2</sub> 阳性率分别为 50.8% 和 28.9% ( $\chi^2 = 7.664, P < 0.01$ ), 均呈正相关关系。PS<sub>2</sub> 的表达与患者年龄、月经状况、肿瘤大小无关 ( $P > 0.05$ ), 与腋窝淋巴结状况 ( $P < 0.01$ )、临床分期 ( $P < 0.05$ ) 有关。**结论** 乳腺浸润性导管癌中 PS<sub>2</sub> 的表达与 ER、PR 呈正相关关系, 并与腋窝淋巴结状况和临床分期有关, 提示 PS<sub>2</sub> 可能对指导乳腺癌临床内分泌治疗具有重要意义。

**【关键词】** 乳腺浸润性导管癌; 雌激素受体; 孕激素受体; 雌激素调节蛋白

**【中图法分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**Expressions of ER, PR and PS<sub>2</sub> in infiltrating ductal breast carcinoma and its clinical significance** MA Bin-lin, SUN Gang. Fourth Department of Oncosurgery, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between the expressions of ER, PR and PS<sub>2</sub> and the clinicopathological parameters in infiltrating ductal breast carcinoma. **Method** The expressions of ER, PR and PS<sub>2</sub> in 155 cases of infiltrating ductal breast carcinoma were detected with the immunohistochemical method (S-P). **Results** The positive rate of PS<sub>2</sub> was found in 38.1 %

基金项目:新疆维吾尔自治区教育厅高校青年教师启动基金项目(XJEDU2006S25)

作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺头颈肿瘤外科

通讯作者:孙刚, E-mail: sung853219@yahoo.com.cn

cases of infiltrating ductal breast carcinoma, and the coincidence rate of ER and PR was 60.6% and 62.6%, respectively. The expression of PS<sub>2</sub> was 48.6% in the ER positive group and 29.4% in the ER negative group ( $P < 0.05$ ), and 50.8% in the PR positive group and 28.9% in the PR negative group ( $P < 0.01$ ). The PS<sub>2</sub> expression was positively correlated with ER and PR, and was related to axillary lymph node status ( $P < 0.001$ ) and clinical stage ( $P < 0.05$ ), but was not associated with age, menopausal status and tumor size ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The expression of PS<sub>2</sub> in infiltrating ductal breast carcinoma was positively correlated with ER and PR, and associated with the status of axillary lymph node and clinical stage, which was a good prognostic factor. PS<sub>2</sub> expression may be an index for endocrinotherapy of breast carcinoma. PS<sub>2</sub> has important significance in guiding clinical endocrinotherapy of breast cancer.

**【Key words】** Infiltrating ductal breast carcinoma; Estrogen receptor; Progesterone receptor; Presenilins

作为一种全身性疾病,乳腺癌除手术治疗外,辅助内分泌治疗是其治疗的重要手段之一,对预防术后复发转移及复发转移后的解救治疗都具有十分重要的地位,并且可以降低复发和死亡的风险<sup>[1]</sup>。乳腺癌内分泌治疗的效果与患者的雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)状况密切相关,ER、PR的表达水平已成为预测乳腺癌患者内分泌治疗效果和预后的重要指标。但是,临床上还会经常有30%~50% ER、PR表达呈阳性的乳腺癌患者对内分泌治疗效果差或无效,而少数ER阴性者却能够收到一定疗效,其机制目前尚未完全明确<sup>[2]</sup>。近年来研究发现的雌激素调节蛋白(Presenilin 2, PS<sub>2</sub>)对了解乳腺癌的生物学行为、激素依赖性及其指导临床内分泌治疗具有重要意义。作为乳腺癌内分泌治疗的预测指标,其作用可能要优于ER和PR<sup>[3]</sup>。

本研究通过免疫组织化学方法研究ER、PR和PS<sub>2</sub>在乳腺浸润性导管癌中的表达,并分析其临床意义。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取本院2003年至2004年间连续收治并经病理证实为乳腺浸润性导管癌、且病例资料完整的155例患者为研究对象。所有患者均为女性,年龄为27~72岁,中位年龄45.7岁。其中≤45岁者81例,>45岁者74例;绝经前112例,绝经后妇女43例;肿瘤病灶直径≤2.0 cm的34例,>5.0 cm的22例,介于

两者之间的 99 例;临床分期 I 期 21 例, II 期 89 例, III 期 37 例, IV 期 8 例; 83 例伴有同侧腋窝淋巴结转移, 转移数 > 4 枚的 39 例;全组病例中汉族 116 例, 维吾尔族 31 例, 其他(含回族、哈萨克族等) 8 例。所有病例术前均未接受过新辅助化疗、内分泌治疗及放射治疗, 并除外双侧原发乳腺癌和合并其他恶性肿瘤病例。

## 1.2 实验方法

所有标本均经 10% 甲醛固定, 常规制作石蜡包埋切片, 厚 5  $\mu\text{m}$ 。免疫组织化学采用 S-P 法, 操作按试剂盒提供的步骤进行。染色过程中以已知的阳性片作阳性对照, 用 PBS 代替一抗作阴性对照。

## 1.3 试剂

ER、PR、PS<sub>2</sub> 鼠抗人单克隆抗体和即用型 S-P 试剂盒均购自北京中山生物技术公司, 工作浓度 1: 100, 显色剂为 DAB。判断标准: 每例随机计数 10 个高倍( $\times 400$ )视野, 阳性染色的癌细胞  $\leq 10\%$  定为阴性表达,  $> 10\%$  定为阳性表达。ER、PR 均定位于细胞核, 以细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性细胞; PS<sub>2</sub> 定位于细胞质, 以细胞浆内出现棕黄色颗粒为阳性表达<sup>[2]</sup>。

## 1.4 统计学处理

应用 SPSS11.0 统计软件处理, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 ER、PR 和 PS<sub>2</sub> 的表达及其相互关系

全组 155 例患者中, ER 阳性表达 70 例, 阳性率 45.2%; PR 阳性表达 65 例, 阳性率 41.9%; PS<sub>2</sub> 阳性表达 59 例, 阳性率 38.1%。在 ER 阳性和阴性患者中, PS<sub>2</sub> 阳性率分别为 48.6% 和 29.4% ( $\chi^2 = 5.977, P < 0.05$ ); 在 PR 阳性和阴性患者中, PS<sub>2</sub> 阳性率分别为 50.8% 和 28.9% ( $\chi^2 = 7.664, P < 0.01$ )。在 PS<sub>2</sub> 阳性患者中, ER 和 PR 阳性率分别为 57.6% 和 55.9%, ER、PR 均阳性的为 28 例(47.5%), 二者均阴性的 20 例(33.9%)。在 ER、PR 均阳性的 56 例中, PS<sub>2</sub> 阳性与阴性率均为 50.0%; 在 ER、PR 均阴性的 76 例中, PS<sub>2</sub> 阳性与阴性率分别为 26.3%、73.7%, 或 ER 阳性或 PR 阳性的 23 例患者中, PS<sub>2</sub> 阳性的 11 例(47.8%), 或 ER 阳性或 PR 阳性的 11 例(18.6%); PS<sub>2</sub> 和 ER 表达符合率(均阳性或均阴性)为 60.6%, PS<sub>2</sub> 和 PR 表达的符合率为 62.6% (表 1)。

表 1 乳腺浸润性导管癌中 PS<sub>2</sub> 与 ER、PR 的关系

受体状态	例数	PS <sub>2</sub>		$\chi^2$	P 值
		阳性例数	阳性率/(%)		
ER + PR +	56	28	50	9.138	<0.01
ER + PR -	14	6	42.9		
ER - PR +	9	5	55.6		
ER - PR -	76	20	26.3		
合计	155	59	38.1		

## 2.2 PS<sub>2</sub> 蛋白表达与临床各病理因素间的关系

PS<sub>2</sub> 表达与腋窝淋巴结转移( $P < 0.01$ )和临床分期( $P < 0.05$ )存在相关性(表 2)。

表 2 PS<sub>2</sub> 与临床各病理因素间的关系

临床因素		例数	PS <sub>2</sub>				$\chi^2$	P 值
			+	百分率/(%)	-	百分率/(%)		
年龄/岁	≤45	81	33	40.7	48	59.3	0.515	>0.05
	>45	74	26	35.1	48	64.9		
族别	汉族	116	44	37.9	72	62.1	0.165 <sup>a</sup>	>0.05
	维吾尔族	31	13	41.9	18	58.1		
	其他	8	2	25	6	75		
绝经	否	112	43	38.4	69	61.6	0.019	>0.05
	是	43	16	37.2	27	62.8		
肿瘤直径/cm	≤2.0	34	12	35.3	22	64.7	2.954	>0.05
	2.1~5.0	99	35	35.4	64	64.6		
	>5.0	22	12	54.5	10	45.5		
腋窝淋巴结		-	72	16	22.2	56	77.8	15.311
转移/枚	+	≤4	44	25	56.8	19	43.2	
		>4	39	18	46.2	21	53.8	
临床分期	I	21	4	19.0	17	81.0	4.058	<0.05
	II	89	35	39.3	54	60.7		
	III 以上	45	20	44.4	25	55.6		

a: 汉族与维吾尔族间比较

## 3 讨论

雌激素受体在乳腺癌内分泌治疗中的作用十分重要。自 1967 年 Jensen 发现 ER 及其后发现 PR 后,可以将人类乳腺癌分为激素依赖性和非激素依赖性两大类,以指导乳腺癌内分泌治疗。但仅将 ER 作为预测乳腺癌内分泌治疗效果的指标尚不完善,原因有:(1)ER 的异质性:乳腺癌中都存在着 ER 阳

性和 ER 阴性两种克隆细胞;(2)ER 的变异性:尽管 ER 能与特异性的激素结合,但可能因其存在变异,而不能正常发挥作用。

PS<sub>2</sub> 基因是 1982 年由 Masiakowski 等<sup>[4]</sup>从激素依赖性乳腺癌 MCF-7 细胞株中提取出来的。它位于第 21q 染色体,是一富有半胱氨酸的蛋白,相对分子质量为 6660,由 3 个外显子、2 个内含子共 84 个氨基酸组成,可以形成 3 个双磷酸键,性质很稳定。

PS<sub>2</sub> 的生物学功能及作用尚不十分清楚。目前认为 PS<sub>2</sub> 对乳腺癌具有一定的特异性,在乳腺癌细胞内,PS<sub>2</sub> 表达是在 ER 蛋白的转录水平下控制的,又称为雌激素诱发蛋白。同时 PS<sub>2</sub> 的表达可以反映肿瘤的分化。由于 PS<sub>2</sub> 是从激素依赖性乳腺癌 MCF-7 细胞株中提取出来的,因此通常 ER 阳性乳腺癌细胞,PS<sub>2</sub> 也呈现高水平表达。由于检测方法、研究对象和所取阈值不同,PS<sub>2</sub> 在乳腺癌中表达的阳性率各家报道不一。Thompson 等<sup>[3]</sup>统计 PS<sub>2</sub> 阳性表达在 43 % ~ 58 % 之间。国内程家骧<sup>[5]</sup>报道为 66.27 %。本组研究结果显示 PS<sub>2</sub> 的阳性率为 38.1%,低于文献报道水平。这可能与本研究对象仅限于浸润性导管癌有关。

由于 PS<sub>2</sub> 的表达受雌激素调控并依赖于 ER 存在的,因此 PS<sub>2</sub> 与 ER、PR 密切相关,在绝经前的女性尤为明显。国内外许多研究已经证实了这一结论,这可能与绝经前女性体内雌激素水平较高有关。本组研究结果与此观点一致。本研究结果显示在 ER 阳性表达的病例中 PS<sub>2</sub> 阳性率明显高于 ER 阴性患者( $\chi^2 = 5.977, P < 0.05$ );在 ER、PR 均阳性表达的 56 例(36.1%)中, PS<sub>2</sub> 阳性和阴性表达的各占 28 例(50.0%);ER 阳性、PR 阴性的 14 例(9.0%)中 PS<sub>2</sub> 阳性的占 6 例(42.9%);在 ER、PR 均阴性的 76 例中,PS<sub>2</sub> 阳性 20 例(26.3%)。在所有 155 例患者中,PS<sub>2</sub> 和 ER 表达符合率(均阳性或均阴性)为 60.6%。结果表明 PS<sub>2</sub> 的表达与 ER、PR 呈正相关,PS<sub>2</sub> 与 ER、PR 一样可以预测临床内分泌治疗效果。但也有学者认为 PR 与 PS<sub>2</sub> 是不同的表达,两者无明显关系。因为 ER、PR 的表达经常重叠,所以 PR 与 PS<sub>2</sub> 也就有一定关系<sup>[2]</sup>。

同时本研究也发现部分病例 PS<sub>2</sub> 与 ER、PR 的表达不一致,在部分 ER 与 PR 均阴性的病例中 PS<sub>2</sub> 的表达呈现阳性(26.3%),与文献报道一致。有学者认为可能的原因是:(1)PS<sub>2</sub> 基因有两个启动位点 PBS1 和 PBS2,多数情况下是 PBS1 启动基因的转录。ER 阴性、PR 阴性、PS<sub>2</sub> 阳性可能与 PBS2 的启动有关。(2)存在 ER 的变异体。该变异体不能被 ER 的常规方法检测到。(3)PS<sub>2</sub> 的表达是由于其他因素如 EGF(epidermal growth factor)、肿瘤促进剂 TPA

(tumor-promoting agent) 等刺激的结果。(4)  $PS_2$  在人类细胞内的本底表达<sup>[6]</sup>。多数研究<sup>[7]</sup>表明  $PS_2$  的表达与患者年龄、肿瘤大小、组织学分级、病理类型等无明显相关,而月经状况可能影响  $PS_2$  的表达。 $PS_2$  与 ER 的正相关性,在绝经前的妇女(50 岁以下)表现更为明显,可单独依据  $PS_2$  的表达状况,将 ER 阳性患者分成高危险组和低危险组,预测其内分泌治疗的效果,指导临床内分泌治疗。但也有部分学者<sup>[4-5]</sup>认为月经状态与  $PS_2$  的表达无相关。本研究结果显示  $PS_2$  在绝经前和绝经后女性中的表达相似,无明显差异。

对于腋窝淋巴结状态、临床分期与  $PS_2$  的关系争议较大。本研究发现  $PS_2$  的表达与腋窝淋巴结转移密切相关。在 155 例乳腺浸润性导管癌中,伴有腋窝淋巴结转移 83 例,其中  $PS_2$  阳性 43 例(51.8%),而腋窝淋巴结阴性组中  $PS_2$  阳性仅 16 例(22.2%),两组间差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。此外,随着临床分期的增加  $PS_2$  的阳性率也明显上升( $P < 0.05$ ),提示  $PS_2$  的表达与乳腺癌侵袭和转移能力有关。Foekens 等<sup>[7]</sup>认为可依据原发灶中  $PS_2$  的表达情况来预测腋窝淋巴结转移的情况,特别是腋窝淋巴结阳性表达者,有早期复发倾向,并且对内分泌治疗不敏感。

对于民族间  $PS_2$  的表达是否有差异,文献报道较少。Krieger 等<sup>[8]</sup>对美国黑人、白人以及亚洲人进行了研究,结果显示  $PS_2$  的表达在民族间无差异。由于新疆是多个少数民族聚居区域,维吾尔族是区内主要的少数民族之一,给本研究提供良好的资源条件。本组 155 例乳腺浸润性导管癌中,汉族 116 例,其中  $PS_2$  表达阳性 44 例,阳性率 37.9%;维吾尔族 31 例,  $PS_2$  阳性 13 例(41.9%)。汉族、维吾尔族女性之间  $PS_2$  的阳性表达率基本接近,经统计学分析无明显差异。但本研究发现汉族中  $PS_2$  表达的阳性率明显低于阴性表达率,而在维吾尔族中  $PS_2$  的阳性和阴性表达率较接近,提示  $PS_2$  在民族间的表达存在一定差异。

$PS_2$  是目前在乳腺癌内分泌治疗中最令人感兴趣的预测因子。本研究结果显示乳腺浸润性导管癌中  $PS_2$  的表达与 ER、PR 呈正相关,并与腋窝淋巴结状况和临床分期有关,加强临床中  $PS_2$  的检测可能对指导内分泌治疗有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Kelleher M, Miles D. The adjuvant treatment of breast cancer. Int J Clin Pract, 2003, 57: 195 - 199.
- [2] 阚秀, 薛卫成. 乳腺癌中  $PS_2$  基因与雌激素及孕激素受体. 中华肿瘤杂志, 1998, 20: 237 - 239.

- [3] Thompson AM, Hawkins R A, Elton R A, *et al.* PS<sub>2</sub> is an independent factor of good prognosis in primary breast cancer. Br J Cancer, 1993, 68: 93 – 96.
- [4] Masiakowski P, Breathnach R, Bloch J, *et al.* Cloning of cDNA sequences of hormone regulated genes from the MCF-7 human breast cancer cell line. Nucleic Acids Res, 1982, 10: 7895 – 7903.
- [5] 程家骧, 林汉良, 梁小曼, 等. 乳腺浸润性癌 PS<sub>2</sub> 蛋白的表达及其与预后的关系. 中华病理学杂志, 1997, 26: 331 – 333.
- [6] 杨丽芳, 宋三泰. 雌激素诱导蛋白 PS<sub>2</sub> 与乳腺癌的关系. 中国肿瘤临床, 2002, 29: 899 – 902.
- [7] Foekens J A, Rio M C, Seguin P, *et al.* Prediction of relapse and survival in breast cancer patients by PS<sub>2</sub> protein status. Cancer Res, 1990, 50: 3832 – 3837.
- [8] Krieger N, van den Eeden SK, Zava D, *et al.* Race/ethnicity, social class, and prevalence of breast cancer prognostic biomarkers: a study of white, black, and Asian women in the San-Francisco bay area. Ethn Dis, 1997, 7: 137 – 149.

(收稿日期: 2007-09-11)

(本文编辑: 梁燕)

马斌林, 孙刚. ER、PR 和 PS<sub>2</sub> 在乳腺浸润性导管癌中的表达及其临床意义[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2008, 2 (1): 48 – 54.