

· 论 著 ·

## P-gp 在乳腺黏液腺癌中的表达及意义

田阳斌<sup>1</sup>, 冯选明<sup>2</sup>

(四川省攀枝花市中心医院:1. 乳腺外科;2. 病理科 617067)

**摘要:**目的 探讨 P-糖蛋白(P-gp)表达与乳腺黏液腺癌组织生物学行为及其预后的关系。方法 采用免疫组化 SP 法检测 P-gp 在 41 例乳腺黏液腺癌组织中的表达情况。结果 单纯型乳腺黏液腺癌组织 P-gp 表达阳性率明显低于混合型( $P < 0.05$ ); P-gp 表达强度及阳性率与肿瘤的黏液量呈负相关( $P < 0.05$ ); P-gp 表达与肿瘤大小、淋巴结转移情况及临床分期显著相关( $P < 0.05$ )。结论 单纯型乳腺黏液腺癌 P-gp 呈低水平表达,混合型乳腺黏液腺癌 P-gp 呈高水平表达;P-gp 的表达是判断乳腺黏液腺癌预后的指标之一,并可能成为混合型乳腺黏液腺癌治疗的重要靶点。

**关键词:**乳腺黏液腺癌;P-糖蛋白;多药耐药;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.22.007

中图分类号:R737.9;R730.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)22-3016-02

### Expression of P-gp in mucinous breast carcinoma and its significance

TIAN Yang-bin<sup>1</sup>, FENG Xuan-ming<sup>2</sup>

(1. Department of Breast Surgery;2. Department of Pathology, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua, Sichuan 617067, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of P-gp and its relationship with biologic behavior and prognosis in mucinous breast carcinoma. **Methods** The expression of P-gp in 41 cases of mucinous breast carcinoma was detected by immunohistochemical SP methods. **Results** The positive expression rate of P-gp was lower in pure mucinous carcinoma than in mixed cell mucinous carcinoma( $P < 0.05$ ). The expression of P-gp and mucus of tumor were inverse relation( $P < 0.05$ ). The expression of P-gp was correlated with size of tumor, lymph node metastasis and clinical stage( $P < 0.05$ ). **Conclusion** P-gp is low expressed in pure mucinous carcinoma, and overexpressed in mixed cell mucinous carcinoma. P-gp could be used as an indicator to judge prognosis of mucinous breast carcinoma and important target in treatment of mixed cell mucinous breast carcinoma.

**Key words:** mucinous breast carcinoma; P-glycoprotein; multidrug-resistance; prognosis

乳腺黏液腺癌是常见于绝经后妇女的一种浸润性癌,发生率为 5% 左右。病理上根据其是否含有其他类型乳腺癌成分分成单纯型和混合型。本研究通过检测乳腺黏液腺癌组织中多药耐药相关蛋白 P-糖蛋白(P-gp)的表达,探讨 P-gp 与乳腺黏液腺癌组织生物学行为及其预后的关系。

### 1 临床资料

**1.1 一般资料** 收集本院 1998~2009 年手术切除并经病理组织学检查证实为乳腺黏液腺癌的标本 41 例。全部病例均为女性,发病年龄 41~76 岁,中位 47.6 岁。所有病例术前未接受任何治疗。肿瘤直径 1.5~8.4 cm。按照 2003 年版 UICC 临床分期: I+II 期 32 例, III+IV 期 9 例;淋巴结转移阴性 24 例,淋巴结转移阳性 17 例。组织学类型均为乳腺黏液腺癌:单纯型 12 例,混合型 29 例。

**1.2 试剂与检测方法** 鼠抗人 P-gp 单克隆抗体和 SP 试剂盒均购于福州迈新生物技术开发公司。检测 P-gp 在乳腺黏液腺癌组织中的表达均采用免疫组化 SP 法染色,操作步骤按照试剂盒说明书进行。

**1.3 结果判定标准** P-gp 以细胞膜或细胞质出现棕黄色颗粒染色为阳性信号,以阳性细胞数大于或等于 10% 作为阳性判断标准。阳性细胞数 10%~25% 为弱阳性(+), 26%~50% 为中度阳性(++), 50% 以上为强阳性(+++)。按 Rosen<sup>[1]</sup> 提出乳腺黏液腺癌黏液多量与少量的判断标准:黏液量高于(83.5±14.3)% 为多黏液量乳腺黏液腺癌,黏液量低于

(68.3±16.6)% 为少黏液量乳腺黏液腺癌。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS11.5 统计软件进行数据分析,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 P-gp 在单纯型和混合型乳腺黏液腺癌中的表达** P-gp 在单纯型和混合型乳腺黏液腺癌的表达阳性率分别为 25.0%(3/12)和 72.4%(21/29)。单纯型乳腺黏液腺癌 P-gp 表达阳性率明显低于混合型,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 41 例乳腺黏液腺癌中黏液量与 P-gp 表达强度及阳性率的关系

组别	大体标本中黏液量(%)	n	P-gp 表达				阳性率(%)
			-	+	++	+++	
多黏液组	>85	15	9	5	1	0	40.0
	75~85	14	6	4	2	2	57.1
少黏液组	65~<75	10	2	1	6	1	80.0
	55~<65	2	0	0	0	2	100.0

**2.2 P-gp 表达与乳腺黏液腺癌中黏液量的关系** 41 例乳腺黏液腺癌中 P-gp 表达阳性率在黏液量超过 85% 的多黏液组为 40.0%,且表达强度较弱;P-gp 表达阳性率在少黏液组中随着黏液量的减少逐渐增加,且表达强度逐渐增强,见表 1。P-gp 表达的强度及阳性率与乳腺黏液腺癌中黏液量呈负相关( $P$

<0.05)。

**2.3 P-gp 表达与乳腺黏液腺癌临床病理特征的关系** P-gp 表达阳性率与乳腺黏液腺癌的大小、淋巴结转移情况及临床分期显著相关( $P < 0.05$ ),即肿瘤越大、淋巴结转移越多、临床分期越高,P-gp 表达阳性率越高,且表达强度越强;但 P-gp 表达与肿瘤是否远处转移无关( $P > 0.05$ ),见表 2。

**表 2 41 例乳腺黏液腺癌中 P-gp 表达与临床病理特征的关系**

临床病理特征	n	P-gp 表达					$\chi^2$	P
		-	+	++	+++	阳性率(%)		
肿瘤大小(cm)							27.136	0.002
<3	14	10	3	1	0	28.6		
≥3	27	7	4	11	5	74.1		
淋巴结转移							22.107	0.007
N <sub>0</sub>	24	14	8	2	0	41.7		
N <sub>1</sub>	8	2	4	2	0	75.0		
N <sub>2</sub>	6	1	1	1	3	83.3		
N <sub>3</sub>	3	0	0	0	3	100.0		
远处转移							0.38	0.598
M <sub>0</sub>	34	14	9	4	7	58.8		
M <sub>1</sub>	7	3	0	3	1	57.1		
临床分期							12.146	0.019
I+II期	32	15	11	4	2	53.1		
III+IV期	9	2	1	1	5	77.8		

**3 讨 论**

Rosen<sup>[1]</sup>认为多黏液量乳腺黏液腺癌组织学类型大部分为单纯型,生存期可达 12 年以上,少有复发;少黏液量乳腺黏液腺癌组织学类型大部分为混合型,混合成分主要是浸润性导管癌,预后差。

多药耐药(MDRI)是肿瘤细胞应对化疗药物攻击的重要防御机制,它提高了肿瘤细胞的耐药性,使化疗敏感性降低,是肿瘤化疗失败的重要原因之一<sup>[2]</sup>。MDRI 有两种表型,一种是天然性耐药,另一种是获得性耐药。文献报道 P-gp 参与了乳腺癌组织的天然性耐药,而且与获得性耐药亦有关<sup>[3]</sup>。P-gp 是由 MDRI 基因编码的跨膜糖蛋白,既能与抗肿瘤药物结合,又具有与 ATP 结合的位点,通过 ATP 分解提供能量,将化疗药物泵出细胞外,造成细胞内药物浓度下降,使药物的细胞毒作用降低甚至完全丧失,导致肿瘤细胞产生耐药性,它的过表达是化疗失败的直接原因之一。

Komaki 等<sup>[4]</sup>报道,单纯型乳腺黏液腺癌 10 年生存率为 90.4%,混合型仅为 66%,两者预后存在明显差异。本研究发现,单纯型乳腺黏液腺癌 P-gp 表达阳性率明显低于混合型。乳腺黏液腺癌又可根据黏液的多少分成多黏液组和少黏液组。张廷缪和沈镇宙<sup>[5]</sup>报道,乳腺黏液腺癌淋巴结转移、手术后复发和生存率除与分型有关外,与黏液量多少也有明确相关性:黏液量越多,术后复发和腋淋巴结转移越少,10 年生存率也越高。本实验中,P-gp 表达阳性率在黏液量超过 85%的多

黏液组仅为 40.0%,且表达强度较弱。单纯型乳腺黏液腺癌的黏液量占整个肿瘤的 85%以上,可含有少量导管原位癌成分,少有侵袭行为。混合型乳腺黏液腺癌的预后与是否混合有浸润性导管癌成分及混合量的多少关系密切,其临床特征和生存率相似于浸润性导管癌。混合型乳腺黏液腺癌的黏液量少于单纯型,黏液量越少,混合的浸润性导管癌成分越多。本实验中 P-gp 表达阳性率在少黏液组中明显高于多黏液组,并随着黏液量的减少逐渐增加,表达强度亦逐渐增强,两者呈负相关。通过新辅助化疗敏感性的测定,P-gp 的高表达使乳腺肿瘤缩小比例变小,并与乳腺癌腋淋巴结阳性显著相关<sup>[6]</sup>。Anan 等<sup>[7]</sup>报道 52 例单纯型乳腺黏液腺癌淋巴结侵犯和淋巴结受累均为 4%,显著低于混合型乳腺黏液腺癌,在直径小于 3 cm 的单纯型乳腺黏液腺癌中未见淋巴结受累。分析本实验中 P-gp 表达与乳腺黏液腺癌临床病理特征发现:P-gp 在 3cm 以下肿瘤、淋巴结转移阴性及早期的乳腺黏液腺癌中呈低水平表达,此类肿瘤对化疗敏感,预后较好;而在肿瘤较大、淋巴结转移阳性及晚期乳腺黏液腺癌中呈高表达,此类肿瘤对化疗药物易产生耐药性,导致化疗效果不佳甚至失败。P-gp 低表达者包括单纯型和多黏液量混合极少浸润性导管癌成分的混合型乳腺黏液腺癌,P-gp 高表达者均为混合型。由此推断,P-gp 的低表达是单纯型乳腺黏液腺癌预后良好的原因之一,P-gp 的高表达是混合型乳腺黏液腺癌预后较差的主要原因之一,并且 P-gp 可能成为混合型乳腺黏液腺癌治疗的重要靶点。

**参考文献:**

- [1] Rosen PP. Rosen's Breast Pathology[M]. Third Edition; Lippincott Williams& Wilkins,2009;517.
- [2] Motohashi N, Kurihara T, Kawase M, et al. Dyug resistance reversal, antimutagenicity and antiretroviral effect of phthalimido and chloroethy phenothiazines [J]. Anticancer Res,1997,17(5A):3537.
- [3] Cheng YC, Chen SC, Su MY, et al. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy with serial enhanced MRI [J]. Breast Cancer Res Treat,2003,78(1):51.
- [4] Komaki K, Sakamoto G, Sugano H, et al. Mucinous carcinoma of the breast in Japan[J]. Cancer,1988,66:989.
- [5] 张廷缪,沈镇宙. 乳腺黏液腺癌的临床病理分析[J]. 中国癌症杂志,1993,3(1):84.
- [6] Akashi Tanaka S, Fukutomi T, Sato N, et al. The use of contrast enhanced computed tomography before neoadjuvant chemotherapy to identify patients likely to be treated safely with breast-conserving surgery [J]. Ann Surg, 2004,239(2):238.
- [7] Anan K, Mitsuyama S, Tamac K, et al. Pathological features of mucinous carcinoma of the breast are favourable for breast-conserving therapy [J]. Eur J Surg Oncol, 2001,27(5):459.