

· 临床研究 ·

Caveolin-1、P63 及 CK34βE12 在 59 例前列腺癌中的表达及意义*

曾永威¹, 卢桂尧^{1△}, 高婉仪², 禩丽萍², 邓学斌¹, 付 汐², 范小明³, 杨永强⁴

(广东医学院附属三水医院: 1. 泌尿外科; 2. 超声科; 3. 病理科; 4. 检验科, 广东佛山 528100)

摘要:目的 探讨窖蛋白-1(Caveolin-1)、P63 及 CK34βE12 蛋白在前列腺病变中表达及其临床意义。方法 应用免疫组织化学(SP)法检测 59 例前列腺癌(PCa)、15 例高级别前列腺上皮内瘤变(HGPIN)、11 例低级别前列腺上皮内瘤变(LGPIN)、7 例非典型性腺瘤样增生(AAH)、10 例基底细胞增生(BCH)、69 例前列腺良性增生(BPH)标本中的 Caveolin-1、P63 及 CK34βE12 的表达情况。结果 Caveolin-1、P63、CK34βE12 抗原在 PCa 和 BPH 标本中的表达差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PCa、HGPIN、LGPIN、AAH、BCH、BPH 中 Caveolin-1 阳性表达率为 69.49%(41/59)、40.00%(6/15)、45.45%(5/11)、28.57%(2/7)、30.00%(3/10)、8.70%(6/69), P63 阳性表达率为 8.47%(5/59)、86.67%(13/15)、90.91%(10/11)、85.71%(6/7)、90.00%(9/10)、97.10%(67/69), CK34βE12 为 8.47%(5/59)、93.33%(14/15)、90.91%(10/11)、100.00%(7/7)、90.00%(9/10)、95.65%(66/69)。Caveolin-1 表达强弱与 PCa 的 Gleason 评分、临床分期相关($P < 0.05$)。结论 Caveolin-1 与 PCa 的发生、发展、侵袭、转移有关,联合检测 Caveolin-1、P63 及 CK34βE12 的表达将对 PCa 早期诊断的准确性、判断病情以及预后有一定临床指导意义。

关键词:前列腺肿瘤;窖蛋白 1;P63;CK34βE12;免疫组织化学

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.14.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)14-1589-04

Expression of Caveolin-1, P63 and CK34βE12 in 59 cases of prostate cancer and its clinical significance*

Zeng Yongwei¹, Lu Guiyao^{1△}, Gao Wanyi², Xuan Liping², Deng Xuebin¹, Fu Xi², Fan Xiaoming³, Yang Yongqiang⁴

(Sanshui Hospital Affiliated to Guangdong Medical College; 1. Department of Urology; 2. Department of Ultrasound; 3. Department of Pathology; 4. Department of Laboratory, Foshan, Guangdong 528100, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of Caveolin-1, P63 and CK34βE12 protein in prostate lesions and its clinical significance. **Methods** The immunohistochemical staining was adopted to detect the expression of caveolin-1, P63 and CK34βE12 protein in the specimens from 59 cases of prostate cancer(PCa), 15 cases of high grade prostatic intraepithelial neoplasia(HGPIN), 11 cases of low grade prostatic intraepithelial neoplasia(LGPIN), 7 cases of atypical adenomatous hyperplasia(AAH), 10 cases of basal cell hyperplasia(BCH) and 69 cases of benign prostate hyperplasia(BPH). **Results** The expressions of caveolin-1, P63, CK34βE12 antigen in PCa and BPH specimens were statistically different($P < 0.05$). The positive expression rates of caveolin-1 in PCa, HGPIN, LGPIN, AAH, BCH and BPH were 69.49%(41/59), 40.00%(6/15), 45.45%(5/11), 28.57%(2/7), 30.00%(3/10), 8.70%(6/69) respectively, the positive expression rates of P63 were 8.47%(5/59), 86.67%(13/15), 90.91%(10/11), 85.71%(6/7), 90.00%(9/10), 97.10%(67/69) respectively, the positive expression rates of CK34βE12 were 8.47%(5/59), 93.33%(14/15), 90.91%(10/11), 100.00%(7/7), 90.00%(9/10), 95.65%(66/69) respectively. The expression of caveolin-1 and its strength were related to the Gleason score of PCa and clinical stage($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of caveolin-1 may be related to the development, progress, invasion and metastasis in PCa. Combined detection of the expression of caveolin-1, P63, and CK34βE12 has some guidance significance to the accuracy of early diagnosis, the disease condition judgment and prognosis of PCa.

Key words: prostatic neoplasms; Caveolin 1; P63; CK34βE12; immunohistochemistry

前列腺癌(prostate carcinoma, PCa)是男性生殖系统常见的恶性肿瘤,在西方国家已是第二大导致男性死亡的肿瘤,据美国癌症协会估计,2008 年在美国大约有 25 万例新发现的 PCa,有 31 000 例患者将死于此病^[1]。在欧洲,每年得到确诊的新发 PCa 病例大约有 280 万例,PCa 占全部男性癌症人数的 11%,占全部男性癌症死亡人数的 9%^[2]。中国 PCa 的发病率较低,但近年来,随着人们生活水平的提高,膳食结构的改变,人均寿命的延长及诊疗技术的日益进步,其发病率也逐年增加^[3-4]。中国 1993 年 PCa 发生率为 1.71/10 万,死亡率为 1.20/10 万;1997 年发生率升高至 2.00/10 万,2000 年上升至 4.55/10 万^[5],与欧美日益接近。预计在今后 5~10 年 PCa 将成为中国老年男性常见恶性肿瘤之一^[6]。PCa 准确早期诊断、及时治疗是提高 PCa 疗效的重要措施,但 PCa 尤其是高分化腺癌与高级别前列腺上皮内瘤变(high grade prostate intraepi-

thelial neoplasma, HGPIN)、非典型性腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)的鉴别十分困难,由于前列腺穿刺活检标本和经尿道前列腺电切标本体积小,容易受挤压及气化变性,可影响病理学形态观察而造成误诊或漏诊。同时 PCa 转归的关键因素是肿瘤的侵犯和转移,肿瘤的血管生成是促进肿瘤浸润和转移关键因素之一。因此,目前早期发现和治疗 PCa 的研究重点是运用前列腺肿瘤特异性标记物,一方面提高 PCa 诊断的准确性,同时为判断 PCa 的预后提供可靠的依据。为此本研究联合检测窖蛋白-1(Caveolin-1)、P63 及 CK34βE12 在 PCa、HGPIN、低级别前列腺上皮内瘤变(low grade prostate intraepithelial neoplasia, LGPIN)、AAH、基底细胞增生(basal cell hyperplasia, BCH)、前列腺良性增生(benign prostate hyperplasia, BPH)中的表达,探讨其与 PCa 诊断、鉴别诊断及转化、浸润转移中的分子机制作用,以及与前列

* 基金项目:佛山市科技攻关资助项目(201008228)。 作者简介:曾永威(1977~),副主任医师,硕士研究生,主要从事泌尿外科科学研究。

△ 通讯作者, Tel: (0757)87813171; E-mail: zywhappyday@126.com。

腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)水平、Gleason 评分、临床分期等临床病理参数之间的关系,为早期准确诊断 PCa、判断预后提供可靠依据,也为 PCa 的靶向治疗开辟新的途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2000 年 2 月至 2011 年 10 月前前列腺标本 171 份,其中手术切除标本 11 份,经尿道前列腺电切标本 160 份。按照 WHO 标准诊断为 PCa 59 例,年龄 56~96 岁,平均(69.5±6.7)岁,Gleason 评分 2~10 分。BPH 69 例,年龄 57~98 岁,平均(67.3±8.2)岁。其中 HGPIN 15 例, LGPIN 11 例, BCH 10 例, AAH 7 例。对全部 PCa 患者行实时超声显像、盆腔 CT 及全身骨扫描检查,确定临床分期。收集所有患者临床资料,并对所有 PCa 患者进行随访。所有患者手术前均无激素替代治疗及放、化疗史。

1.2 方法

1.2.1 试剂 Caveolin-1 浓缩型兔抗人多克隆抗体(N-20)、小鼠单克隆抗体 P63、鼠抗人单克隆抗体 CK34βE12 均为美国 Santa Cruz 公司产品,购自北京中山生物有限公司;SP 免疫组织化学检测试剂盒、DAB 显色试剂盒均购自北京中杉金桥公司。

1.2.2 检测方法 免疫组织化学采用链霉素-生物素(SP)法,采用 10%的甲醛固定标本,选取石蜡组织块切片,脱蜡水化,4 μm 厚连续切片。SP 法操作按试剂盒说明书进行,微波抗原修复,苏木精复染,中性树胶封固,每次测定均设立阳性对照和阴性对照,可疑者重复实验。结果判定采用双盲法,由 2 名有经验的病理诊断医师同时进行。

1.2.3 阳性结果判断 (1)Caveolin-1 表达于细胞膜和细胞质,呈棕黄或棕褐色颗粒。按着色强度和阳性细胞数计算评分。①着色强度:阴性为 0 分;弱阳性为 1 分;阳性为 2 分;强阳性为 3 分。②阳性细胞数:<5%为 0 分;≥5%~25%为 1 分;≥25%~50%为 2 分;≥50%~75%为 3 分;≥75%~

100%为 4 分。着色强度得分×阳性细胞数得分即为最后得分,平均得分 I ≥6 分者即为阳性,II <6 分者即为阴性。(2)CK34βE12 阳性为细胞胞质着色,P63 阳性为细胞核着色,分级标准:①前列腺病变中腺体有连续的、不间断的基底细胞胞质或细胞核呈棕黄色为强阳性(+++);②有不连续的、间断的胞质或细胞核呈棕黄色,缺失的细胞区小于 25%为阳性(++) ;③有较少的不连续的、间断的胞质或细胞核呈棕黄色,缺失的细胞区大于或等于 25%为弱阳性(+)

1.3 统计学处理 使用 SPSS11.0 软件进行统计学分析。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验及 Spearman 等级相关检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Caveolin-1 与各种前列腺组织临床病理参数之间的关系

Caveolin-1 在 PCa 中 PSA>10~≤100、>100 ng/L 组显著高于 PSA<10 ng/L 组,临床 IV 期显著高于 I~III 期、有淋巴结转移组显著高于无淋巴结转移组、Gleason 评分大于 8 分的低分化组显著高于其他组别,见表 1。Caveolin-1 在 PCa 中的表达明显高于正常前列腺黏膜,在 59 例 PCa 中,阴性 18 例,阳性 41 例(典型病例见图 1),阳性率为 69.49%。69 例 BPH 阴性 63 例,阳性 6 例,阳性率为 8.70%;HGPIN、LGPIN、AAH、BCH 阳性率为 40.00%,45.45%,28.57%见表 2。Caveolin-1 的表达在 PCa 与 HGPIN、LGPIN、AAH、BCH、BPH 之间差异有统计学意义($\chi^2 = 55.778, P = 0.001$)。

2.2 P63 抗体在各种前列腺组织中的表达 P63 抗体与前列腺基底细胞细胞核呈特异性染色,PCa 标本阳性 5 例,阴性 54 例,阳性率为 8.47%;BPH 标本 67 例阳性,2 例阴性,阳性率为 97.10%,阳性染色的腺泡周围可以见到连续的基底细胞围绕(典型病例见图 2);HGPIN、LGPIN、AAH、BCH 呈散在或局灶中阳性,显示基底细胞非连续性。P63 在前列腺各种病变的表达情况见表 2。P63 的表达在 PCa 与 HGPIN、LGPIN、AAH、BCH、BPH 之间差异有统计学意义($\chi^2 = 139.741, P = 0.001$)。

表 1 Caveolin-1、CK34βE12 及 P63 的阳性表达与 PCa 临床病理特征的关系[n(%)]

| 临床病理特征 | Caveolin-1 | r | χ^2 | P | CK34βE12 | r | χ^2 | P | P63 | r | χ^2 | P |
|--------------|------------------------|-------------|----------|-------|----------|--------------|----------|-------|----------|--------------|----------|-------|
| 年龄(岁) | | 0.042/0.751 | 0.058 | 0.810 | | -0.005/0.69 | 0.000 | 1.000 | | 0.140/0.287 | 0.495 | 0.482 |
| >65(n=38) | 26(68.42) | | | | 3(7.89) | | | | 2(5.26) | | | |
| ≤65(n=21) | 15(71.43) | | | | 2(9.52) | | | | 3(14.29) | | | |
| PSA(ng/mL) | | 0.364/0.035 | | | | -0.099/0.451 | 0.747 | 0.688 | | -0.087/0.509 | 0.747 | 0.688 |
| 0~10(n=5) | 1(20.00) | | | | 1(20.00) | | | | 1(20.00) | | | |
| 10~100(n=29) | 21(72.41) [△] | | 5.130 | 0.024 | 2(6.90) | | | | 2(6.90) | | | |
| 100~(n=25) | 18(72.00) [△] | | 4.852 | 0.028 | 2(8.00) | | | | 2(8.00) | | | |
| 临床分期 | | 0.393/0.018 | | | | -0.129/0.352 | 2.544 | 0.467 | | -0.143/0.278 | 0.120 | 0.989 |
| I期(n=9) | 3(33.33) | | | | 1(11.11) | | | | 1(11.11) | | | |
| II期(n=25) | 18(72.00)* | | 4.190 | 0.041 | 2(8.00) | | | | 2(8.00) | | | |
| III期(n=14) | 11(78.57)* | | 4.707 | 0.030 | 2(14.29) | | | | 1(7.14) | | | |
| IV期(n=11) | 9(81.82)* | | 4.848 | 0.028 | / | | | | 1(9.09) | | | |
| 淋巴结转移 | | 0.398/0.028 | 7.590 | 0.01 | | -0.124/0.346 | 0.000 | 1.000 | | -0.047/0.721 | 0.000 | 1.000 |
| 阳性(n=22) | 20(90.91) | | | | 2(9.09) | | | | 2(9.09) | | | |
| 阴性(n=37) | 21(56.76) | | | | 3(8.11) | | | | 3(8.11) | | | |
| Gleason 评分 | | 0.287/0.074 | | | | -0.096/0.467 | 0.671 | 0.715 | | -0.091/0.488 | 0.312 | 0.856 |
| 高分化(n=8) | 2(25.00) | | | | 1(12.50) | | | | 1(12.50) | | | |
| 中分化(n=21) | 15(68.18) [#] | | 5.148 | 0.023 | 1(4.76) | | | | 2(9.52) | | | |
| 低分化(n=30) | 24(80.00) [#] | | 8.842 | 0.003 | 3(12.5) | | | | 2(6.67) | | | |

△: $P < 0.05$, 与 PSA<10 ng/L 组比较; *: $P < 0.05$, 与 I 期比较; #: $P < 0.05$, 与高分化比较。

表 2 前列腺病变中 Caveolin-1、P63 及 CK34βE12 表达情况比较

| 病理类型 | n | Caveolin-1 | | | | 阳性率 (%) | P63 | | | | 阳性率 (%) | CK34βE12 | | | | 阳性率 (%) |
|-------|----|------------|---|----|-----|---------|-----|----|----|-----|---------|----------|----|----|-----|---------|
| | | - | + | ++ | +++ | | - | + | ++ | +++ | | - | + | ++ | +++ | |
| PCa | 59 | 18 | 9 | 23 | 9 | 69.49 | 54 | 5 | 0 | 0 | 8.47 | 54 | 5 | 0 | 0 | 8.47 |
| HGPIN | 15 | 9 | 3 | 2 | 1 | 40.00 | 2 | 10 | 3 | 0 | 86.67 | 1 | 11 | 3 | 0 | 93.33 |
| LGPIN | 11 | 6 | 2 | 2 | 1 | 45.45 | 1 | 1 | 3 | 6 | 90.91 | 1 | 1 | 2 | 7 | 90.91 |
| AAH | 7 | 5 | 2 | 0 | 0 | 28.57 | 1 | 0 | 1 | 5 | 85.71 | 0 | 1 | 1 | 5 | 100.00 |
| BCH | 10 | 7 | 2 | 1 | 0 | 30.00 | 1 | 0 | 2 | 7 | 90.00 | 1 | 0 | 1 | 8 | 90.00 |
| BPH | 69 | 63 | 6 | 0 | 0 | 8.70 | 2 | 1 | 12 | 54 | 97.10 | 3 | 2 | 14 | 50 | 95.65 |

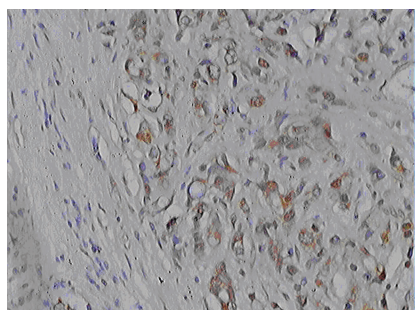


图 1 Caveolin-1 在 PCa 组织中阳性表达 (SP×200)

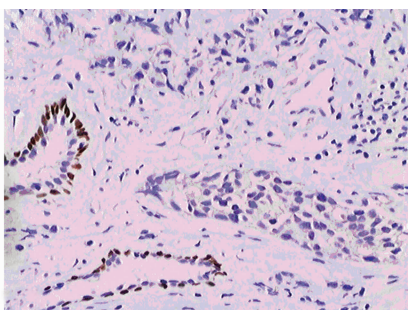


图 2 P63 在 BPH 基底细胞核阳性表达 (SP×200)

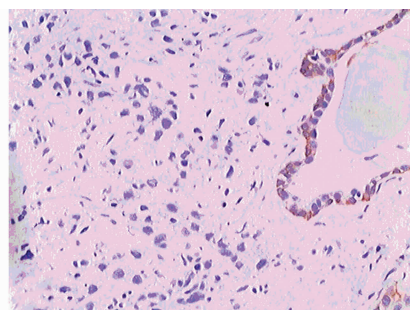


图 3 CK34βE12 在 BPH 基底细胞的细胞质阳性表达 (SP×200)

2.3 CK34βE12 在各种前列腺组织中的表达 CK34βE12 的表达位于前列腺基底细胞细胞膜和细胞质中,在 69 例 BPH 中表达为完整的细胞膜和细胞质强阳性染色有 66 例(典型病例见图 3),阳性率为 95.65%;在 PCa、HGPIN、LGPIN、AAH、BCH 腺体周围基底细胞仍存在但不完整,染色强度较 BPH 有不同程度的减弱。CK34βE12 的表达在 PCa 与 HGPIN、LGPIN、AAH、BCH、BPH 之间差异有统计学意义($\chi^2 = 142.135, P = 0.001$)。联合应用 Caveolin-1、P63 和 CK34βE12 检测对 PCa 诊断的阳性准确率为 96.61%(57/59)。

2.4 随访 随访截至到 2011 年 10 月 31 日,本组患者术后 50 例获得随访,随访时间为 14~39 个月,平均(28.36±13.69)个月。其中 6 例死亡,1 例死于 II 型呼吸功能衰竭,1 例死于肺部感染,其余死于 PCa 恶病质、多器官功能衰,失访 9 例(84.75%)。生存期的计算从手术日期到随访截止或因复发、转移而死亡的日期为止。随访病例中 Caveolin-1 阳性组与阴性组 3 年生存率分别为 71.43% 和 81.25%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 PCa 患者 Caveolin-1 阳性与阴性组生存率比较 (%)

| 组别 | n | 1 年 | 2 年 | 3 年 |
|----------------|----|-------|-------|--------|
| Caveolin-1 阳性组 | 34 | 94.12 | 82.35 | 71.43 |
| Caveolin-1 阴性组 | 16 | 93.75 | 87.50 | 81.25* |

*: $P < 0.05$, 与 Caveolin-1 阳性组比较。

3 讨论

肿瘤发生、发展的重要因素是细胞增殖、分化失控及凋亡障碍、血管的生成通路异常等,是一个多基因改变、多步骤作用的积累过程。Caveolin-1 是 Clenney 于 1989 年发现的一个相对分子质量为 $(21 \sim 24) \times 10^3$ 的膜整合蛋白。Caveolin-1 的基因定位于人类染色体 7q31.1, Caveolin-1 是细胞质膜微囊的功能蛋白,与细胞的许多功能相关,如细胞内外物质转运、细胞的内吞及调节细胞信号转导等^[7-9]。近年来的研究表明, Caveolin-1 可以通过调控细胞周期,抑制细胞增殖;促进细胞凋亡;抑制肿瘤的血管生成等机制对肿瘤的发生、发展、浸润和转移产生影响。Caveolin-1 在大多数肿瘤细胞中是发挥抑制肿瘤细胞凋亡作用,有报道只在大多数 PCa 患者和部分乳腺癌患

者的肿瘤细胞中检测到 Caveolin-1 呈高表达状态^[10]。有研究显示, Caveolin-1 表达升高促进肝细胞、食管癌细胞的侵袭转移,其机制可能是通过诱导肝细胞、食管癌细胞表达血管内皮生长因子,促进肿瘤新生血管生成而实现^[11-12]。

本研究结果显示, Caveolin-1 在 PCa 中阳性表达率明显高于 BPH、HGPIN、LGPIN、AAH、BCH, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且在不同的 PCa 组织学分型、临床分期中差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时 PSA 水平、Gleason 评分不同, 阳性表达率也差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究还发现, 有淋巴结转移者 Caveolin-1 表达阳性率明显高于无淋巴结转移组, 表明 Caveolin-1 蛋白在 PCa 的分化、浸润、转移中发挥重要作用, 提示 Caveolin-1 的缺失与 PCa 的发生及演变过程密切相关。本实验结果经 Spearman 等级相关分析发现, 推测 Caveolin-1 可能在 PCa 发展中起到一定的作用。Caveolin-1 低表达程度也与肿瘤的临床分级相关, 这提示 Caveolin-1 可能在 PCa 发展中起到一定的作用。本研究提示 Caveolin-1 在 PCa 高表达, 表现出促进肿瘤发生、发展、浸润活性作用, 其机制可能: (1) 基因点突变、杂合性缺失和启动子过甲基化, 通过调节转录上调其 mRNA 和蛋白水平表达, 促进肿瘤生成等^[13], 这和国内有些专家研究的结果一致^[14]; (2) 与 Caveolin-1 在 PCa 中起着抗凋亡作用有关; (3) 通过 Caveolin-1 脚手架区域的磷酸化/去磷酸化途径与多种信号分子相互作用有关, 但具体机制不清, 有待研究。Caveolin-1 在 PCa 组织中具有高表达与其在 BPH 组织中的表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且与 PCa 的病理分级、临床分期都有明显的正相关性 ($P < 0.05$); Caveolin-1 的表达与血清 PSA 水平无关 ($P > 0.05$)。本研究显示 Caveolin-1 阳性患者 3 年生存率较阴性患者低, 提示 Caveolin-1 与患者的预后相关, 因本研究病例数较少, 随访时间较短, 尚需日后进一步扩大样本、随机、对照、前瞻性研究进一步验证。

PCa 的主要病理特征是细胞核的异型性、基底细胞层的缺失、组织结构的紊乱、浸润性生长等。临床上低分化的 PCa, 基础的 HE 染色就可以做出明确的诊断, 但由于前列腺部分良恶性病变的形态差异微小, 如 PCa 病变的基本特点是固有导管或腺泡上皮增生, 增生细胞呈不同程度异型性, 而保持着导管腺泡原有轮廓, 基底细胞层具完整性, 或至少呈断续性, 因此,

单存在 HE 切片中判断前列腺良恶性病变常十分困难。如何能准确鉴别 PCa 和前列腺其他病变,需要通过免疫组织化学等检测手段协助诊断。P63 为细胞核着色,在良性前列腺组织基底细胞中呈高表达,在恶性前列腺肿瘤中低表达。CK34 β E12 为细胞质着色,良性前列腺组织作 CK34 β E12 标记只有基底细胞着色,分泌细胞、间质细胞均不着色。CK34 β E12 在 AAH 和前列腺上皮内瘤中基底细胞标记并不连续,有些区域完全缺乏免疫反应^[15]。二者联合应用可以更有效的检测正常前列腺腺泡周围完整的基底细胞的存在。由于腔镜技术迅猛发展,现在的临床病理标本中大多数标本经电切或穿刺活检获得,用 CK34 β E12 标记基底细胞常因标本因烧灼或活检组织偏少而影响结果判断,此时需参考 CK34 β E12 等免疫组织化学结果综合判断^[16]。因 P63 标记是基底细胞核阳性,相对较清晰,缺点是 P63 标记基底细胞层是核阳性,存在间断阳性表达。因此,联合 P63 和 CK34 β E12 检测前列腺标本可以互补,以提高前列腺病理病变鉴别准确率。近年来研究显示 P504s 为 PCa 的新型分子标志,在 PCa 组织标本中呈高敏感性、高特异性表达,对诊断 PCa 有一定的优势,联合运用 P504s、P63、CK34 β E12 检测(鸡尾酒三联免疫检测法)优缺点互补,可增加前列腺组织病理的诊断准确率^[17]。在细胞成分较少或组织内散在浸润癌细胞的微粒穿刺标本中,利用 P504s 染色直接观察局灶性癌性细胞有优势,可以帮助精确判断细胞性质。有报道显示,在 PCa 中,P504 的阳性率为 80%~100%,因此,P504s、P63 联合 CK34 β E12 鸡尾酒的双染法在 PCa 的早期诊断中对提高诊断的准确率有一定优势,但同时也存在一定的局限性,大量研究表明,并不是所有的 PCa P504s 均呈阳性表现,相对的良性增生组织也不皆为阴性。在试验中所运用的抗 P504s 抗体的不同,可能是造成结果多样性的重要影响因素。研究显示 P504s 在 HGPIN、AAH 可产生部分阳性反应,有时很难将 HGPIN、AAH 和 PCa 鉴别,P504s 对泡沫状腺癌不敏感,P504s 是否参与肿瘤浸润和转移仍不明确。本研究考虑到基底细胞特异性标志物 P63 联合 CK34 β E12 在鉴别 PCa、HGPIN、LGPIN、AAH、BCH、BPH 有较高的准确性,因此,本研究选用 P63 联合 CK34 β E12 对前列腺组织病理鉴别诊断。本研究表明,绝大多数的 BPH 和 LGPIN 的前列腺腺泡及导管的基底细胞呈连续性 P63 和 CK34 β E12 分布,HGPIN 中绝大多数中 P63 和 CK34 β E12 呈不同程度的间断缺失甚至阴性表达,提示 P63 和 CK34 β E12 对鉴别前列腺病变的良、恶性有较大的临床价值。同时本研究提示,个别良性前列腺体存在 P63 和 CK34 β E12 表达阴性的情况,可能与基底细胞丢失有关,有学者认为原因可能是标本在甲醛溶液中固定过久导致基底细胞着色不清。本研究还提示 P63 和 CK34 β E12 在 PCa 各种分化的免疫组织化学检测中有个别阳性表达的样本,与 Sung 等^[18]结果一致,可能表示恶性癌细胞出现向细胞角蛋白 1、10 的分化,某些 PCa 可以含有基底细胞有关,二者联合检测有助于鉴别诊断。本研究联合应用 Caveolin-1、P63 和 CK34 β E12 不仅对临床上鉴别 PCa(57/59,96.61%)有较高的阳性准确率,同时此方法比 P504s、P63 联合 CK34 β E12 鸡尾酒的双染方法有更广的临床意义,如对 PCa 的分化、浸润、淋巴结是否转移、临床分级中发挥的评估作用,对临床上病情评估、今后的靶向治疗提高更准确的信息和新的靶向治疗途径。

因此,本研究提示 Caveolin-1、P63 及 CK34 β E12 在前列腺良、恶性病变中表达差异,临床上可通过对三者的联合检测,对 PCa 的早期准确诊断、病情发展、肿瘤侵袭及判断预后有一定指导意义,同时可能为以后基因治疗提供新的靶点。

参考文献:

[1] Lawrentschuk N, Klotz L. Active surveillance for favora-

ble-risk prostate Cancer; a short review [J]. Korean J Urol, 2010, 51(10): 665-670.

- [2] Madu CO, Lu Y. Novel diagnostic biomarkers for prostate Cancer [J]. J Cancer, 2010(1): 150-177.
- [3] 李鸣, 邢彦群. 不同水平前列腺特异抗原的前列腺癌诊断率 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(1): 16-18.
- [4] 王建伟, 满立波, 黄广林, 等. 前列腺癌骨转移类型与前列腺特异性抗原及肿瘤分化程度的关系 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90(14): 956-958.
- [5] 戴文斌, 宋建达. AMACR/P504S 回顾与展望 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(3): 234-237.
- [6] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. 泌尿系统及男性生殖器官肿瘤病理学与遗传学 [M]. 冯晓莉, 何群, 陆敏, 等, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [7] Goetz JG, Lajoie P, Wiseman SM, et al. Caveolin-1 in tumor progression: the good, the bad and the ugly [J]. Cancer Metastasis Rev, 2008, 27(4): 715-735.
- [8] Banfi C, Brioschi M, Barcella S, et al. Tissue factor induction by protease-activated receptor 1 requires intact caveolin-enriched membrane microdomains in human endothelial cells [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(12): 2437-2444.
- [9] Augustus AS, Buchanan J, Gutman E, et al. Hearts lacking caveolin-1 develop hypertrophy with normal cardiac substrate metabolism [J]. Cell Cycle, 2008, 7(16): 2509-2518.
- [10] 杜丽芬, 杨慧龄. Caveolin-1 在肿瘤发生发展及耐药机制中的作用 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(4): 314-317.
- [11] 张志波, 何庆良, 石铮, 等. Caveolin-1 在肝细胞癌表达及与肿瘤血管生成的关系 [J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(1): 53-57.
- [12] 葛腾飞, 朱克超, 于在诚, 等. Caveolin-1 在食管鳞癌中的表达及其临床意义 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(5): 544-547.
- [13] Van den Eynden GG, Van Laere SJ, Van der Auwera I, et al. Overexpression of caveolin-1 and -2 in cell lines and in human samples of inflammatory breast Cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2006, 95(3): 219-228.
- [14] 刘斌, 顾立萍, 邢传平, 等. 胃癌组织中 Caveolin-1、Dnmt1 基因与胃癌发生发展的关系及其临床意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(15): 1561-1566.
- [15] Boran C, Kandirali E, Yilmaz F, et al. Reliability of the 34 β E12, keratin 5/6, P63, bcl-2, and AMACR in the diagnosis of prostate carcinoma [J]. Urol Oncol, 2011, 29(6): 614-623.
- [16] 丁佩芬, 王秀玲, 益莉娜. P504s, p63, CK34 β E12 在前列腺不同病变诊断中的意义 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2008, 22(4): 301-304.
- [17] Pavlakakis K, Stravodimos K, Kapetanakis T, et al. Evaluation of routine application of P504S, 34betaE12 and p63 immunostaining on 250 prostate needle biopsy specimens [J]. Int Urol Nephrol, 2010, 42(2): 325-330.
- [18] Sung MT, Jiang Z, Montironi R, et al. Alpha-methylacyl-CoA racemase (P504S)/34betaE12/p63 triple cocktail stain in prostatic adenocarcinoma after hormonal therapy [J]. Hum Pathol, 2007, 38(2): 332-341.

(收稿日期: 2012-09-08 修回日期: 2013-02-22)