

p53 在乳腺癌中的表达及其临床意义*

陈茂山,袁 杰,成 宏,杨光伦[△]

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科 400016)

摘要:目的 探讨 p53 蛋白在乳腺癌中的表达及其临床意义。方法 收集该科收治的 214 例乳腺癌患者的临床病理资料,回顾性分析 p53 蛋白表达情况及其与临床病理特征的相关性。结果 p53 蛋白阳性率为 52.3%;p53 阳性表达与患病年龄、病灶大小无相关性($P>0.05$),与淋巴结转移状态、肿瘤组织学分级及分子分型呈正相关($r=0.396,0.309,0.167,P=0.000,0.000,0.014$),与雌激素受体、孕激素受体的表达呈负相关($r=-0.561,-0.315,P=0.000,0.000$),与人表皮生长因子受体 2 及 Ki-67 的表达呈正相关($r=0.374,0.153,P=0.000,0.026$);三阴性与非三阴性中 p53 蛋白表达差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 p53 与乳腺癌生物学特性密切相关,检测乳腺癌中 p53 的表达可作为指导临床治疗和判断预后的参考指标。

关键词:基因;p53;乳腺肿瘤;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.016

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)09-1069-03

The expression of p53 in breast cancer and its clinical significance*

Chen Maoshan, Yuan Jie, Cheng Hong, Yang Guanglun[△]

(Department of Endocrine Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of p53 in breast cancer and its clinical significance. Methods The clinical pathological data of 214 cases of breast cancer patients were collected, and retrospective analyzed of p53 protein expression and its correlation with clinical pathological features. Results The positive rate of p53 was 52.3%. The expression p53 was no correlation with age, the size of the lesion ($P>0.05$), it was correlation with lymph node metastasis, histological classification and molecular subtype ($r=0.396,0.309,0.167,P=0.000,0.000,0.014$), and also have negative correlation with the expression rate of ER, PR ($r=-0.561,-0.315,P=0.000,0.000$), positive correlation with HER2 and Ki67 ($r=0.374,0.153,P=0.000,0.026$). In the group of triple negative breast cancer (TNBC) and the group of non-TNBC, the difference was statistically significant of expression of p53 ($P<0.05$). Conclusion p53 protein has closely related with the development, relapse and metastases of breast cancer, the detection of p53 can be used to guide the individualized therapy and as a reference index to evaluate the prognosis of breast cancer.

Key words: genes, p53; breast neoplasms; prognosis

乳腺癌发病率逐年上升,其病死率有下降趋势,得益于诊治手段的不断提高。但临床发现,分期或病理类型相同的患者,接受同一治疗方案,其治疗敏感性和预后存在明显差异。乳腺癌是一类在分子水平上呈高度异质性的疾病,即使是组织形态学相同,其分子遗传学改变也可能不尽相同,从而导致肿瘤治疗和预后的差别^[1]。故了解肿瘤细胞分子水平上的差异及其与临床特征的关系有着重要价值。p53 是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的抑癌基因之一,与乳腺癌的发生、发展密切相关。本研究通过收集本科收治的 214 例乳腺癌患者,检测并分析乳腺癌组织中 p53 蛋白表达与临床病理特征的关系,旨在为乳腺癌个体化治疗与预后评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 10 月至 2012 年 4 月在本科病理确诊为乳腺浸润性导管癌的患者 214 例,临床病理资料完整,未行新辅助化疗。患者均为女性,年龄 29~73 岁,中位年龄 50 岁;按美国癌症联合会 2010 年 TNM 分期标准,Ⅰ期 27 例,Ⅱ期 105 例,Ⅲ期 59 例,Ⅳ期 23 例。

1.2 方法 214 例乳腺癌标本经免疫组织化学 SP 法检测癌组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子

受体-2(HER-2)、p53、Ki-67 的表达情况,单克隆抗体和免疫组织化学试剂盒均购自北京中杉生物技术有限公司,操作步骤严格按照说明书进行。用已知阳性组织作对照,磷酸盐缓冲液代替一抗做阴性对照。

1.3 判断标准 p53、ER、PR 免疫组化检测以细胞核内着棕黄色为阳性细胞,判定阳性细胞计数百分比小于 10%为阴性,≥10%为阳性。HER-2 以细胞质和(或)胞膜着棕黄色为阳性(+~+++)细胞,判定阳性细胞计数百分比小于 25%为+,25%~75%为++,≥75%为+++ ,无显棕黄色为阴性(-)。以-/+为 HER-2 无扩增,+++为 HER-2 有扩增,++则加做 FISH 确定 HER-2 是否扩增。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。计数资料以率表示,p53 蛋白阳性率与临床病理特征参数关系采用 χ^2 检验,与参数间相关性采用 Spearman 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

免疫组织化学法检测本组乳腺癌标本中 p53 蛋白的阳性表达率为 52.3%。p53 表达情况与患病年龄、病灶大小间差异无统计学意义($P>0.05$);与淋巴结转移状态呈正相关($r=$

0.396, $P=0.000$)。据 WHO 肿瘤组织学分级标准将乳腺癌分为 1、2、3 级, p53 表达率依次增高, 与组织学分级呈正相关 ($r=0.309, P=0.000$)。据 St. Gallen 共识(2011 年)^[1]将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型及三阴性型, Luminal A 型组与余分子亚型组间 p53 表达差异有统计学意义 ($P<0.05$), 后 3 个亚型间 p53 表达差异无统计学意义 ($P>0.05$); 而非三阴性患者 p53 阳性率为 47.90%, 与三阴性患者间差异有统计学意义 ($r=0.167, P<0.05$)。本组病理标本中, 免疫组织化学法检测 ER、PR、HER-2、Ki67 的阳性率分别为 59.35%、46.26%、24.77%、60.75%, p53 与 ER ($r=-0.561, P=0.000$)、PR ($r=-0.315, P=0.000$) 的表达呈负相关, 与 HER-2 ($r=0.374, P=0.000$)、Ki67 ($r=0.153, P=0.026$) 呈正相关, 见表 1。

表 1 p53 表达情况与乳腺癌临床病理特征的关系

项目	n	p53		χ^2	P	r
		阳性	阴性			
年龄(岁)				1.466	0.228	—
≤50	123	60	63			
>50	91	52	39			
病灶大小(cm)				0.002	0.968	—
≤2	38	20	18			
>2	176	92	84			
淋巴结转移状态				33.569	0.000	0.396
阳性	90	68	22			
阴性	124	44	80			
组织学分级				21.730	0.000	0.309
1 级	9	3	6			
2 级	163	72	91			
3 级	42	35	7			
分子分型				15.099	0.014	0.167
Luminal A	45	13	32			
Luminal B	91	51	40			
HER-2 过表达	3	16	15			
三阴性	47	32	15			
ER				67.419	0.000	-0.561
阳性	127	37	90			
阴性	87	75	12			
PR				21.300	0.000	-0.315
阳性	99	35	64			
阴性	115	77	38			
HER-2				29.956	0.000	0.374
阳性	53	45	8			
阴性	161	67	94			
Ki-67				4.981	0.026	0.153
阳性	130	76	54			
阴性	84	36	48			

—: 此项无数据。

3 讨论

p53 基因是人类恶性肿瘤中突变率最高的抑癌基因之一, 定位于 17p13.1, 分为野生型 p53 (wt p53) 和突变型 p53 (mt p53)。wt p53 通过下游 p21、bcl2、bax 等信号通路介导阻滞细胞周期、促进细胞凋亡、维持基因稳定性, 防止癌变^[2]。wt p53 可通过基因突变、缺失或基因的甲基化等方式转变为 mt p53, mt p53 失去了抑制细胞生长、促进凋亡的功能, 而具有诱导某些异常的基因表达, 引起细胞的转化和癌变, 促进肿瘤的发生^[3-4]。wt p53 基因编码的 p53 蛋白因半衰期短(约 20 min),

常规免疫组织化学法难以检测, 而 mt p53 基因编码的 p53 蛋白半衰期长(2~12 h), 免疫组织化学法检测到的 p53 蛋白均为突变型。多项研究表明, mt p53 蛋白在乳腺癌发生、发展及预后评估中起重要作用, 检测其表达情况可作为乳腺癌重要的预后标记物和预测因子^[5-7]。

研究发现约 50% 的人类肿瘤都存在 p53 基因突变, 乳腺癌 mt p53 表达率为 20%~60%^[8], Auriemma 等^[9] 报道乳腺癌 p53 蛋白表达率为 23%~52%, 本组乳腺癌 p53 蛋白的表达率 52.3%, 与以上报道基本一致。由表 1 可知, p53 蛋白阳性表达与患者年龄、病灶大小间差异无统计学意义 ($P>0.05$), 与仇加高^[10]报道的一致。淋巴结转移、乳腺癌组织学分级和分子分型都与乳癌患者预后密切相关。淋巴结转移是乳腺癌临床分期和肿瘤浸润性的评估指标, 是乳腺癌独立的负性预后因素; 乳腺癌组织学分级越高、分化越差、预后越差; 分子分型中 Luminal A、Luminal B 型可从内分泌治疗中获益, 其预后较好, 而三阴性乳腺癌侵袭性强、预后差。涂锦等^[11] 报道 p53 蛋白表达是乳腺癌患者复发转移的相关因素之一。本研究发现 p53 表达情况与淋巴结转移状态 ($r=0.396, P=0.000$)、组织学分级 ($r=0.309, P=0.000$) 和三阴性与否 ($r=0.167, P=0.014$) 均呈正相关, 与 Dooker 等^[12] 的研究结果基本一致。表明 p53 基因在乳腺癌的进展、浸润、侵袭转移过程中发挥一定作用, p53 高表达率提示乳腺癌预后不良。

Iwase 等^[13] 研究发现 ER 阳性表达的乳腺癌术后 5 年生存率明显高于阴性者, 术后复发和远处转移较少, 对 PR 在乳腺癌中的研究也有类似的报道。HER-2 被认为是与乳腺癌发生发展密切相关的原癌基因, 该基因扩增提示肿瘤恶性度高, 预后差^[14]。Ki-67 与细胞增殖密切相关, 其表达率反映肿瘤细胞群体增殖活性。de Azambuja 等^[15] 行 Meta 分析发现 Ki-67 阳性表达的肿瘤细胞恶性程度高、增殖活跃, 肿瘤生长速度快、侵袭及转移率高, 预后差。本研究通过 Spearman 相关性分析发现 p53 表达率与 ER、PR 呈负相关性, 与 HER-2、Ki-67 呈正相关性。有文献报道, p53、HER-2 阳性肿瘤对环磷酰胺、氨甲喋呤、氟尿嘧啶联合化疗有一定抵抗性, 但对含蒽环类药的联合化疗敏感^[16-17], 肿瘤化学敏感性可能与 p53-bax 介导的细胞凋亡有关^[14]。廖海涛等^[18] 发现 p53 基因与 GST- π 、Topo II 存在协同表达的关系, p53 过表达可增强 GST- π 、Topo II 表达, 从而使乳腺癌细胞获得多药耐药表型, 可能是 p53 高表达患者对化疗不敏感的重要机制之一。Knappskog^[19] 对 p53 与蒽环类耐药机制综述认为, 干扰 p53 信号通路可能是乳腺癌化疗耐药的关键因素。有研究认为通过腺病毒介导 p53 基因的靶向治疗可逆转乳腺癌细胞对阿霉素耐药^[20]。但也有报道认为 wt p53 活化阻碍化疗反应, p53 在肿瘤治疗中的预测价值需再评估^[21]。

综上所述, p53 蛋白可能通过其凋亡抑制作用, 参与乳腺癌细胞生物学行为相关细胞因子的调控, 促进肿瘤细胞存活, 与乳腺癌治疗敏感性与耐药密切相关, 但尚存一些争议。深入研究 P53 在乳腺癌发生、进展中及与 ER、HER-2 等生物分子间的作用机制, 可为乳腺癌个体化治疗、疗效及预后评估提供重要参考信息。

参考文献:

- [1] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consen-

- sus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [2] Thompson AM, Lane DP. p53 transcriptional pathways in breast cancer; the good, the bad and the complex [J]. *J Pathol*, 2010, 220(4): 401-403.
- [3] Fernandez-Cuesta L, Anaganti S, Hainaut P, et al. Estrogen levels act as a rheostat on p53 levels and modulate p53-dependent responses in breast cancer cell lines [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(1): 35-42.
- [4] 包刚, 杨德启, 周波, 等. 新辅助化疗对乳腺癌组织中雌激素、孕激素受体及 p53 和 CerbB-2 表达的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(40): 2843-2845.
- [5] Poelman SM, Heimann R, Fleming GF, et al. Invariant p53 immunostaining in primary and recurrent breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(1): 28-32.
- [6] Harris LN, Broadwater G, Lin NU, et al. Molecular subtypes of breast cancer in relation to paclitaxel response and outcomes in women with metastatic disease; results from CALGB 9342 [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8(6): R66.
- [7] Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, et al. Coexpression of HER-2/neu and p53 in breast cancer identifies a subset with an aggressive biopathological profile [J]. *Tumori*, 2006, 92(5): 412-415.
- [8] Davidoff AM, Herndon JN, Glover NS, et al. Relation between p53 overexpression and established prognostic factors in breast cancer [J]. *Surgery*, 1991, 110(2): 259-264.
- [9] Auriemma A. Invasive breast cancer; Ki-67 evaluation in 3909 early breast cancer patients [J]. *ASCO*, 2005, 23(16 suppl): 678.
- [10] 仇加高. 乳腺浸润性导管癌中 p53 和表皮生长因子受体的表达及其意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2013, 29(1): 31-33.
- [11] 淦锦, 黄桂林, 李志刚, 等. 乳腺癌改良根治术后复发转移相关因素 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(1): 33-35.
- [12] Dooker KA, Dignam JJ, Ferrer K, et al. p53 as a marker of prognosis in African-American women with breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(5): 1398-1405.
- [13] Iwase H, Ando Y, Ichihara S, et al. Immunohistochemical analysis on biological markers in ductal carcinoma in situ of the breast [J]. *Breast Cancer*, 2001, 8(2): 98-104.
- [14] Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract [J]. *Cancer Invest*, 2001, 19(5): 554-568.
- [15] de Azambuja E, Cardoso F, de Castro GJ, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer; a meta-analysis of published studies involving 12, 155 patients [J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(10): 1504-1513.
- [16] 王超奇, 张艳, 吴云飞, 等. ER、PR、p53 及 c-erbB-2 癌基因在乳腺癌中的表达及预后意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 2(3): 314-316.
- [17] Sultana H, Kigawa J, Kanamori Y, et al. Chemosensitivity and p53-Bax pathway-mediated apoptosis in patients with uterine cervical cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(2): 214-219.
- [18] 廖海涛, 韦义萍, 覃洪, 等. 乳腺癌 3 种耐药基因、p53 蛋白、雌和孕激素受体的表达及相关性研究 [J]. *广西医学*, 2007(12): 1849-1851.
- [19] Knappskog S, Lonning PE. P53 and its molecular basis to chemoresistance in breast cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16 Suppl 1: S23-S30.
- [20] Qi X, Chang Z, Song J, et al. Adenovirus-mediated p53 gene therapy reverses resistance of breast cancer cells to adriamycin [J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22(6): 556-562.
- [21] Jackson JG, Pant V, Li Q, et al. p53-mediated senescence impairs the apoptotic response to chemotherapy and clinical outcome in breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(6): 793-806.

(收稿日期: 2013-10-04 修回日期: 2013-11-19)

(上接第 1068 页)

参考文献:

- [1] 王刚, 刘恩梅, 陈沅, 等. 2005~2006 年抗生素应用与细菌耐药监测状况分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2008, 26(7): 581-586.
- [2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 29(4): 530-538.
- [3] 杨兴易. 重症感染的几个基本问题 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13(2): 142-143.
- [4] Mccracken GH. Etiology and treatment of pneumonia [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(4): 374-376.
- [5] 张雅萍, 肖光夏, 秦孝健, 等. 外科感染中的厌氧菌及其快速诊断 [J]. *中华外科杂志*, 1999, 37(12): 60-62.
- [6] 马淑芬, 刘琦. 甲硝唑用于预防阑尾炎术后切口感染的临床观察 [J]. *天津药学*, 1995, 7(2): 53-54.
- [7] Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, et al. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis [J]. *Surgery*, 2009, 145(1): 20-26.
- [8] Pryka RD, Haig GM. Meropenem; a new carbapenem antimicrobial [J]. *Ann Pharmacother*, 1994, 28(9): 1045-1054.
- [9] Belda FJ, Aguilera L, Garcia J, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection; a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, 294(16): 2035-2042.
- [10] Kokoska ER, Silen ML, Tracy TF, et al. The impact of intraoperative culture on treatment and outcome in children with perforated appendicitis [J]. *J Pediatr Surg*, 1999, 34(5): 749-753.
- [11] 胡祥. 重新认识外科手术并发症 [J]. *中国实用外科杂志*, 2013(4): 262-266.

(收稿日期: 2013-12-02 修回日期: 2014-01-26)