

# 判断乳腺癌预后相关检测的研究

徐 萍<sup>1</sup>, 吴焕明<sup>2</sup>

Study of Prognostic Interrelated Examination in Breast Invasive Duct Carcinoma

XU Pin g, WU Huan -ming

1. Department of Pathology, People's Hospital of Yin gshan County, Yin gshan 438700, China; 2. Department of Pathology, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

**Abstract: Objective** To inquire the feature of MVD, VEGF, CD and p53 expression of 97 invasive duct breast carcinoma cases, and to judge the relationship between metastasis and survival rate, the significance of clinical practice. **Methods** Immunohistochemical S-P method and densitometry were counted by computer-assisted analysis. **Results** The value of MVD was  $66.05 \pm 23.86$  in less-than-five-year group (Group A),  $54.00 \pm 23.47$  in more-than-five-year group (Group B). Group A, VEGF, CD, p53 positive expression and MVD were higher than group B.  $P < 0.01, 0.05$  and  $0.0005$ . **Conclusion** In 97 invasive duct breast carcinoma cases, if expression was positive in vascular endothelial growth factor, CD and p53, was negatively microvascular density were higher, metastasis and death were as 5-year.

**Keywords:** Breast carcinoma; Prognosis; Immunohistochemistry; Microvascular density

**摘要:**目的 探讨 97 例乳腺浸润性导管癌的 MVD、VEGF、CD 和抑癌基因 p53 的表达特征, 判断其转移和生存时间的关系及临床应用意义。方法 应用免疫组化 S-P 法和计算机图文分析处理系统, 分析处理不同标记物的表达特征。结果 97 例乳腺浸润性导管癌中, 小于 5 年组的 MVD 均值为  $66.05 \pm 23.86$ , 大于 5 年组的 MVD 均值为  $54.00 \pm 23.47$ 。小于 5 年组中 VEGF、CD、p53 阳性表达及 MVD 均值高于大于 5 年组, 其  $P$  值均  $< 0.01, 0.05$  及  $0.0005$ , 有显著性差异。结论 97 例乳腺浸润性导管癌中, 5 年内发生转移和死亡组, 其 VEGF、CD、p53 阳性表达和 MVD 高于 5 年以上发生转移和死亡组。

**关键词:** 乳腺癌; 预后; 免疫组织化学; 微血管密度

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2004)07-0418-02

## 0 引言

随着我们对肿瘤的不断深入研究, 目前已认识到早期预测肿瘤的预后, 对优化治疗方案和提高肿瘤病人的生存率, 意义十分重大。对此, 国内外文献已有一些相关报道<sup>[1-3]</sup>。本文回顾性研究了 97 例有完整随访资料的乳腺浸润性导管癌的微血管密度 (Microvascular density, MVD), 血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF), 组织蛋白酶 D (Cathepsin D, CD) 和抑癌基因 p53 的表达及其与转移和生存时间的关系, 旨在进一步探讨判断乳腺癌预后的预测指标及其临床意义。

## 1 材料和方法

1.1 97 例乳腺癌标本选自我科 1982 ~ 2002 年间存档的 258 例手术标本蜡块。且组织学分类按 WHO 分类均为乳腺浸润性导管癌, 并附有完整的临床随访资料。患者均为女性, 年龄为 19 ~ 68 岁, 均龄为 45.7 岁。手术治疗后, 5 年内有淋巴结转移

52 例, 已死亡 39 例。所有病例术前未经化疗, 术后均经系统放、化疗。按其生存时间和转移是否超过 5 年, 分  $< 5$  年组 (A) 和  $> 5$  年组 (B)。

1.2 所有标本经 10% Formalin 液固定, 常规石蜡包埋, 切片。图像分析采用北京航天计算机公司分析软件。免疫组化采用 S-P 法, 微波抗原修复。PBS 代替-抗作阴性对照, DAB 显色。试剂均购自福州迈新公司。VEGF、CD 为胞浆阳性表达, p53 为胞核阳性表达。阳性细胞大于 10%, 计为阳性病例, 小于 10% 为阴性。

1.3 MVD 计数根据 Weider 方法, 首先用低倍镜 (10 × 10) 选择肿瘤组织边缘间质中微血管密度最大区域, 血管内皮细胞或其细胞索只要其结构不相连, 均作为一个血管计数, 每个病例分别采集 3 个不同视野, 每个视野计数面积为  $0.7386 \text{ mm}^2$  (10 × 20)。取其平均值作为该病例的 MVD, 血管内皮标记物为 FVIII 因子。

1.4 统计学处理采用 Significant test。

## 2 结果

2.1 在 97 例乳腺浸润性导管癌中, 其  $< 5$  年组 (A)

收稿日期: 2003-10-30; 修回日期: 2004-03-25

作者单位: 1. 438700 湖北英山县人民医院病理科; 2. 430030 华中科技大学同济医学院病理教研室

的 MVD 均值为  $66.05 \pm 23.86$  , >5 年组 (B) 的 MVD 均值为  $54.00 \pm 23.47$  , 两组比较  $P < 0.0005$  。即 <5 年生存期和发生转移的患者 VEGF, CD, p53 阳性表达率和 MVD 值高于 >5 年组。

2.2 97 例乳腺浸润性导管癌中, A 组中 VEGF、CD、p53 阳性表达及 MVD 值高于 B 组, 其  $P$  值 < 0.01、0.05 及 0.0005, 有显著性差异。

2.3 97 例乳腺癌 VEGF、CD、p53 的表达及 MVD 与其转移和 5 年生存期的关系, 见表 1。

表 1 97 例乳腺癌 VEGF、CD、p53 的表达及 MVD 与其转移和 5 年生存期的关系

组别	n (阳性例数)	MVD( $\bar{x} \pm s$ )	t	P	
VEGF	A	65	67.53 ±24.05	2.75	<0.01
	B	32	53.14 ±24.23		
CD	A	64	65.78 ±24.28	1.90	<0.05
	B	33	55.87 ±23.89		
p53	A	68	64.84 ±23.25	2.53	<0.01
	B	29	53.01 ±22.31		

### 3 讨论

肿瘤的转移和复发往往是造成病人死亡的主要原因之一。而肿瘤的生长和扩散取决于血管生成<sup>[4]</sup>。VEGF 是通过旁分泌方式选择性作用于血管内皮细胞的蛋白质, 并与之发生高亲和力结合, 而刺激血管增生, 并增加血管通透性, 使肿瘤组织的血流供应增多, 进而促进肿瘤的生长、转移等生物学特征<sup>[5,6]</sup>。Lawrence 用原位杂交和免疫组化技术对乳腺癌 VEGF 表达的研究认为: VEGF 的高表达者生存期短, 易转移, 本组实验亦支持这一观点。即 MVD 越大, 患者易发生转移和死亡。因此, 对乳腺癌组织 MVD 的测定, 是预测乳腺癌预后的重要判断因素。

CD 是体内多种细胞存在的一种溶酶体酸性蛋

白酶。有刺激癌细胞生长和溶解结缔组织能力。间质细胞的 CD 还能溶解细胞外基质, 从而促进肿瘤转移和复发, 故 CD 高表达与癌症患者的预后密切相关<sup>[5,6]</sup>, 本组实验也支持这一观点。

p53 是一种能激活或抑制某些基因转录的蛋白质, 其高表达存在于人类许多恶性肿瘤中, 与肿瘤的分化和预后相关。这可能是 p53 不仅通过促进肿瘤细胞生长, 而且还可协同蛋白激酶 C, 促进 VEGF 的表达, 刺激血管生成而发挥作用<sup>[7]</sup>。

本实验说明, 在 97 例乳腺浸润性导管癌中, 生存期小于 5 年组癌组织中 VEGF、CD、p53 阳性表达和 MVD 值均高于其在大于 5 年组中的表达。随着对乳腺癌研究的不断深入, 这也许是判断和预测乳腺癌患者预后的重要检测指标。

### 参考文献:

- [1] Horak ER, Look R, Klenk N, et al. Angiogenesis, associated by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies as indicator of nodal metastases and survival in breast cancer[J]. Lancet, 1992, 340(8828): 1120-1124.
- [2] Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(3): 454-466.
- [3] Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma[J]. N Engl J Med, 1991, 324(1): 1-8.
- [4] Garilovich DJ, Chen HL, Girgis KR, et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells[J]. Nat. Med, 1996, 2(10): 1096-1103.
- [5] Johnson MD, Torri AJ, Lippman EM, et al. The role of cathepsin D in the invasiveness of human breast cancer cells[J]. Cancer Res, 1993, 53: 873-877.
- [6] Tetu B, Brisson J, Cote C, et al. Prognostic significance of cathepsin D expression in node-positive breast carcinoma: an immunohistochemical study[J]. Int J Cancer, 1993, 55(3): 429-435.

[编辑: 安凤; 校对: 杨卉]