

· 论 著 ·

上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白在乳腺髓样癌中的表达及其预后研究

田阳斌¹, 冯选明², 唐永仙²

(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 探讨上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白在乳腺髓样癌中的表达及临床意义。方法 采用免疫组织化学法检测 49 例乳腺髓样癌中上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白的表达情况。结果 上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白表达阳性率在乳腺典型髓样癌中高于非典型髓样癌,并且两者的表达呈正相关($P < 0.05$)。上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白表达阳性率与淋巴结转移及临床分期显著相关($P < 0.05$),而与患者年龄、肿瘤大小及是否远处转移无关($P > 0.05$)。结论 上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白的表达差异是影响乳腺髓样癌预后的重要原因。

关键词:乳腺髓样癌;上皮钙依赖黏附素;β-连环蛋白;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.24.009

中图分类号:R737.9;R730.43

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)24-3325-02

Study on the expression of E-cadherin and β-catenin and its prognosis in medullary breast carcinoma

TIAN Yang-bin¹, FENG Xuan-ming², TANG Yong-xian²

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

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of E-cadherin and β-catenin expression in medullary breast carcinoma. **Methods** The immunohistochemical staining method was used to evaluate the positivity of E-cadherin and β-catenin in 49 cases medullary breast carcinoma. **Results** The positive rate of E-cadherin and β-catenin expression was higher in typical medullary breast carcinoma than in atypical medullary carcinoma, the expression of E-cadherin and β-catenin was verse relation ($P < 0.05$). The expression of E-cadherin and β-catenin was correlated with lymph node metastasis and clinical stage ($P < 0.05$); it was not correlated with age, size of tumor and distant metastasis ($P > 0.05$). **Conclusion** Difference of E-cadherin and β-catenin expression is the important cause of different prognosis in medullary breast carcinoma.

Key words: medullary breast carcinoma; E-cadherin; β-catenin; Prognosis

髓样癌在乳腺癌中较为少见,占乳腺癌的 7% 及 35 岁以下年轻妇女乳腺癌的 11%^[1]。本研究通过应用免疫组织化学法检测乳腺髓样癌中上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白的表达,结合临床病理特征,探讨两者的表达与乳腺髓样癌生物学行为及其预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 标本来源于本院 1998~2008 年收治的 49 例行手术切除并经病理组织学证实为乳腺髓样癌患者。病例全部为女性,年龄 30~46 岁,平均 39.1 岁。术前未接受任何治疗。按照 2003 年版 UICC 临床分期: I + II 期 26 例, III + IV 期 15 例。按照参考文献^[2]提出的髓样癌分类标准进行分类: 典型髓样癌 21 例,非典型髓样癌 28 例。

1.2 试剂与方法 鼠抗人上皮钙依赖黏附素、β-连环蛋白单克隆抗体及 SP 试剂盒均购于福州迈新生物技术开发公司。采用免疫组织化学 SP 法染色,操作步骤按照试剂盒说明书进行。用 PBS 液代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判定标准 上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白的着色部位主要均为细胞膜,少数有胞质着色。以细胞膜和(或)细胞质出现棕黄色颗粒染色为阳性信号,以阳性细胞数: ≥10% 作为阳性判断标准。阳性细胞数 10%~25% 为弱阳性(+), >25%~50% 为中度阳性(++), 50% 以上为强阳性(+++)。

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

2 结果

2.1 上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白在乳腺典型髓样癌及非

典型髓样癌中的表达 上皮钙依赖黏附素在乳腺典型髓样癌及非典型髓样癌中表达阳性率分别为 95.2% (20/21) 和 64.3% (18/28); β-连环蛋白在乳腺典型髓样癌及非典型髓样癌中表达阳性率分别为 85.7% (18/21) 和 53.6% (15/28)。两者在乳腺典型髓样癌中的表达阳性率明显高于非典型髓样癌,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 49 例乳腺髓样癌中上皮钙依赖黏附素与 β-连环蛋白表达的关系 随着上皮钙依赖黏附素表达强度的增加, β-连环蛋白表达阳性率也逐渐增高,且表达强度逐渐增强(表 1),两者呈正相关 ($P < 0.05$)。

表 1 49 例乳腺髓样癌患者上皮钙依赖黏附素与 β-连环蛋白表达的关系

上皮钙依赖黏附素表达强度	n	β-连环蛋白表达(n)				阳性率(%)
		(-)	(+)	(++)	(+++)	
(-)	11	6	4	1	0	45.45
(+)	12	5	2	3	2	58.33
(++)	13	3	2	3	5	76.92
(+++)	13	1	1	5	6	92.31

2.3 上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白的表达与乳腺髓样癌临床病理特征的关系 上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白的表达与乳腺髓样癌淋巴结转移及临床分期有明显关系,淋巴结转移越多、临床分期越高,上皮钙依赖黏附素和 β-连环蛋白表达阳

性率越低,呈负相关($P < 0.05$);但两者的表达与患者年龄、肿瘤大小及有无远处转移差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 49 例乳腺髓样癌患者上皮钙依赖黏附素与 β -连环蛋白表达与临床病理特征的关系

临床病理特征	n	上皮钙依赖黏附素			β -连环蛋白		
		(+)	(-)	P	(+)	(-)	P
年龄(岁)				0.428			0.668
<40	15	11	4		5	10	
≥ 40	34	27	7		19	15	
肿瘤大小(cm)				0.869			0.901
<2	16	10	6		5	11	
≥ 2	33	21	12		11	22	
淋巴结转移				0.010			0.011
N0	19	19	0		18	1	
N1	10	9	1		8	2	
N2	13	9	4		3	10	
N3	7	1	6		5	2	
远处转移				0.203			0.573
M0	41	33	8		24	17	
M1	8	5	3		1	7	
临床分期				0.006			0.020
I+II期	26	20	6		19	7	
III+IV期	15	6	9		5	10	

3 讨 论

乳腺髓样癌的组织学类型分为典型髓样癌与非典型髓样癌,两者组织结构及细胞形态类似,但预后差异显著,文献报道乳腺典型髓样癌 10 年存活率为 92%,而非典型髓样癌仅为 53%^[2]。病理发现:在乳腺典型髓样癌中肿瘤与周围乳腺组织有明显的界限,瘤体呈膨胀性生长,而非典型髓样癌肿瘤边缘呈灶性或浸润性生长^[3]。上皮钙依赖黏附素是一类依赖于钙离子的细胞表面糖蛋白,主要参与同种细胞间的连接,对维持上皮细胞间的完整性、极性、形态和组织结构起重要作用^[4]。上皮钙依赖黏附素主要分布于各种上皮组织中,其编码基因位于 16q22~q23.1^[5]。它的高表达使肿瘤呈膨胀性生长,瘤细胞之间保持密切的接触,难以脱离原发瘤侵入周围组织及血管,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移,故预后较好。本实验中,乳腺典型髓样癌的上皮钙依赖黏附素表达阳性率明显高于非典型髓样癌,提示乳腺典型髓样癌瘤组织的膨胀性生长与上皮钙依赖黏附素的高表达有关,非典型髓样癌瘤组织的浸润性或灶性生长与上皮钙依赖黏附素的低表达有关。上皮钙依赖黏附素也是与肿瘤转移关系最密切的一种细胞因子,特别是对淋巴结转移阴性的乳腺癌患者预后价值更大^[6-7]。本实验结果显示乳腺髓样癌淋巴结转移阴性、临床分期越低,上皮钙依赖黏附素和 β -连环蛋白的表达阳性率越高;相反乳腺髓样癌淋巴结转移阳性、临床分期越高,上皮钙依赖黏附素和 β -连环蛋白的表达阳性率越低。前者预后明显好于后者。上皮钙依赖黏附素可被视为一个独立的乳腺髓样癌预后指标。

连环蛋白是上皮钙依赖黏附素发挥正常功能所必需的。上皮钙依赖黏附素通过 α 、 β 、 γ -连环蛋白经羟基端在细胞内与细胞骨架的微丝连接形成复合体而发挥功能^[8]。 β -连环蛋白是整个复合体功能的主要调控因子,它的高表达使得上皮钙依

赖黏附素的作用得以充分发挥^[9]。本实验中, β -连环蛋白在乳腺典型髓样癌中的表达阳性率明显高于非典型髓样癌,且与上皮钙依赖黏附素表达强度呈正相关,提示 β -连环蛋白的表达差异与乳腺典型髓样癌及非典型髓样癌不同的生长方式有关,Charpin 等^[10]在对髓样癌的研究中亦认为,典型髓样癌上皮钙依赖黏附素及 β -连环蛋白的高表达限制了肿瘤的生长、浸润,使其预后较好。但近年也有文献报道, β -连环蛋白的过表达标志着肿瘤的不良预后^[11-13]。因此, β -连环蛋白能否成为影响乳腺髓样癌的预后指标尚有争议。

参考文献:

- [1] 许良中. 乳腺病理学[M]. 上海:上海医科大学出版社, 1999:154.
- [2] Paul Peter Rosen. Rosen's Breast Pathology(Third Edition) [M]. Philadelphia: By Lippincott Williams & Wilkins, 2009:519.
- [3] 沈镇宙,邵志敏. 乳腺肿瘤学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2005, 157.
- [4] Esteva FJ, Hortobagyi GN, Sahin AA et al. Expression of erbB/HER receptors, hergulin and P38 in primary breast cancer using quantitative immunohistochemistry [J]. Pathol Oncol Res, 2007, 7(3):171.
- [5] 李少林,陈晓品,吴凯南. 乳腺癌的生物学特性和临床对策[M]. 北京:科技出版社, 2004:15.
- [6] 韩家安,熊敏. 上皮钙依赖黏附素相关分子在乳腺浸润性小叶癌和导管癌中的表达及意义[J]. 中华病理学杂志, 2001, 30(1):27.
- [7] Pignatelli M. E-cadherin biological marker of tumor differentiation[J]. J pathol, 2008, 17:81.
- [8] 史冬涛,陈卫昌,张宝峰,等. 组织芯片检测胃腺癌上皮细胞钙黏蛋白和 β -连环蛋白的表达及其临床意义[J]. 胃肠病学, 2006, 11(9):533.
- [9] Nathke IS, Adams CL, Polakis P, et al. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor protein localizes to plasma membrane sites involved in active cell migration[J]. J Cell Biol, 2006, 134(1):165.
- [10] Charpin C, Bonnier P, Garcia S, et al. E-cadherin and beta-catenin expression in breast medullary carcinomas[J]. Int J Oncol, 1999, 15(2):285.
- [11] 梁海红,姚宏. β -连环蛋白 P120^{ctn} survivin 及雌激素受体 β 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(4):420.
- [12] Mogensen M, Tucker B, Mackie B, et al. The adenomatous polyposis coli protein unambiguously localizes to microtubule plus ends in establishing parallel arrays of microtubule bundles in highly polarized epithelial cells[J]. J Cell Biol, 2008, 157(6):1041.
- [13] 陈卫昌,史冬涛,郝恒骏,等. 胃腺癌中 β -连环蛋白、c-myc 表达及其临床意义[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(12):812.