

文章编号:1005-6947(2006)04-0295-03

· 简要论著 ·

转移相关基因 CD44V9 在乳腺癌中的表达及其临床意义

陈启¹, 魏法才¹, 张爱霞¹, 曹明智², 周岩冰², 杨金镛²

(1. 山东省聊城市人民医院 普通外科, 山东 聊城 252000; 2. 青岛大学医学院附属医院 普通外科, 山东 青岛 266003)

摘要:为探讨 CD44V9 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义, 笔者应用 SABC 免疫组化法检测 62 例乳腺癌、20 例乳腺良性肿瘤及 15 例正常乳腺组织中 CD44V9 的表达水平。结果示乳腺癌组 CD44V9 阳性表达率和高表达率分别为 64.5%, 48.4%, 明显高于良性肿瘤组(20.0%, 5.0%)和正常乳腺组(6.7%, 0%)(均 $P < 0.05$); 良性肿瘤组高于正常组, 但差异无显著性($P > 0.05$)。伴有淋巴结转移的乳腺癌中 CD44V9 表达率为 79.1%, 明显高于无淋巴结转移者的表达率(31.6%)($P < 0.05$); 浸润性癌中 CD44V9 表达率为 70.4%, 明显高于早期浸润性癌的表达率(25.0%)($P < 0.05$)。CD44V9 表达与肿瘤大小、PTNM 分期无关($P > 0.05$), 但随 PTNM 分期的增高, CD44V9 表达水平呈上升趋势。提示 CD44V9 在乳腺癌的发生发展、侵袭转移中可能起重要作用。CD44V9 基因表达水平有望作为判断乳腺癌转移倾向的参考指标。

关键词: 乳腺肿瘤/病理学; 肿瘤浸润力, CD44V9

中图分类号: R737.9; R73-37 **文献标识码:** B

关于 CD44V9 与乳腺癌的关系目前研究较少, 且结果不甚一致^[1-2]。为此, 笔者采用免疫组织化学法检测 62 例乳腺癌、20 例乳腺良性肿瘤及 15 例正常乳腺组织中 CD44V9 的表达, 旨在探讨 CD44V9 在乳腺癌侵袭转移过程中的作用及意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集青岛大学医学院附属医院普外科 2000 年 1 月—2001 年 2 月乳腺肿瘤手术切除标本。乳腺癌 62 例, 均为女性, 年龄 27~79(平均 59.6)岁; 肿瘤直径 < 2cm 者 23 例, 2~5cm 者 30 例, > 5cm 者 9 例。浸润性癌 54 例(浸润性导管癌 41 例, 浸润性小叶癌 7 例, 乳头状癌 2 例, 髓样癌 1 例, 硬癌 2 例, 黏液腺癌 1 例); 早期浸润性癌(导管内癌伴早期浸润)8 例。PTNM 分期: I 期 19 例, II 期 31 例, III 期 12 例。有淋巴结转移 43 例, 无淋巴结转

移 19 例。乳腺良性肿瘤 20 例, 其中导管内乳头状瘤 8 例, 乳腺纤维腺瘤 12 例。另取 15 例乳腺癌改良根治术后正常乳腺组织(距肿瘤边缘 > 2cm)作对照组^[3], 均为女性, 年龄 25~73(平均 54.2)岁。

1.2 试剂及方法

鼠抗人 CD44V9 单克隆抗体(1:100)购自 Santa Cruz 公司; SABC 试剂盒和 DAB 染色试剂盒均购于武汉博士德公司。全部标本经 10% 甲醛液固定, 常规组织脱水, 石蜡包埋, 4 μ m 厚连续切片, 行 HE 和免疫组化染色。采用 SABC 免疫组化方法检测 CD44V9 的表达, 按使用说明书操作。用已知阳性切片作为阳性对照, 磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。

1.3 结果判断

CD44V9 为跨膜蛋白, 定位于细胞膜。细胞膜出现棕黄色者为阳性细胞。随机记数 5 个高倍镜视野, 按阳性细胞所占比例记录如下: 无阳性细胞或阳性细胞 < 5 为阴性(-); 5%~25% 为弱阳性(+); 26%~50% 为中等阳性(++); > 50% 为强阳性(+++); (++++~++) 为高表达, (-~+) 为低表达^[4]。

收稿日期: 2005-09-07; 修订日期: 2006-03-10。

作者简介: 陈启, 男, 山东聊城人, 山东省聊城市人民医院副主任医师, 主要从事乳腺治疗方面的研究。

通讯作者: 陈启 电话: 0635-8276209。

1.4 统计学处理

应用 SPSS10.0 统计软件对实验结果进行统计学处理;用卡方检验比较各组间率的差异。

2 结果

2.1 CD44V9 基因在乳腺良、恶性肿瘤和正常乳腺组织中的表达

正常乳腺组织中有 1 例肌上皮细胞膜呈 CD44V9 弱表达。乳腺癌、乳腺良性肿瘤组织中可见细胞膜被染成棕黄色(图 1~6)。乳腺癌组 CD44V9 阳性表达率和高表达率均明显高于良性肿瘤组和正常组(均 $P < 0.05$);良性肿瘤组高于正常乳腺组,但差异无显著性($P > 0.05$)(表 1)。

图 1 早期浸润性导管癌 CD44V9 阳性表达(SABC × 200)

图 2 浸润性导管癌 CD44V9 阳性表达(SABC × 200)

图 3 浸润性小叶癌 CD44V9 阳性表达(SABC × 200)

图 4 髓样癌 CD44V9 阳性表达(SABC × 200)

图 5 硬癌 CD44V9 阳性表达(SABC × 200)

图 6 乳头状癌 CD44V9 阳性表达(SABC × 200)

表 1 CD44V9 在乳腺良恶性肿瘤及正常乳腺组织中的表达情况

组别	n	CD44V9				阳性率 (%)	高表达率 (%)
		(-)	(+)	(++)	(+++)		
乳腺癌	62	22	10	13	17	64.5	48.4
良性肿瘤	20	16	3	1	0	20.0 ^{1),2)}	5.0 ^{1),2)}
正常乳腺	15	14	1	0	0	6.7 ¹⁾	0 ¹⁾

注:1)与乳腺癌组比较, $P < 0.05$;2)与正常组比较, $P > 0.05$

2.2 CD44V9 基因表达与乳腺癌临床病理因素的关系

有淋巴结转移的乳腺癌组织中 CD44V9 表达水平高于无淋巴结转移者($P < 0.05$);浸润性癌 CD44V9 阳性表达率高于早期浸润性癌($P < 0.05$)。CD44V9 表达与肿瘤大小、PTNM 分期无关($P > 0.05$),但随 PTNM 分期的增高,CD44V9 表达水平呈上升趋势,但组间差异无显著性(表 2)。

2.3 CD44V9 基因表达程度与乳腺癌临床病理因素的关系

有腋窝淋巴结转移的病例中,65.1% CD44V9 表达强阳性,而无腋窝淋巴结转移病例中仅 10.5% 表达强阳性,差异显著($P < 0.05$);浸润性癌 CD44V9 表达有 55.6% 强阳性,而早期浸润性癌无表达强阳性者,差异显著($P < 0.05$)(表 3)。

表2 CD44V9 在乳腺癌中的表达与临床病理因素的关系

临床病理因素	n	CD44V9 阳性		P 值
		n (%)		
肿瘤大小(cm)				
≤2	23	15(65.2)		>0.05
>2, ≤5	30	19(63.3)		
>5	9	6(66.7)		
淋巴结转移				
有	43	34(79.1)		<0.05
无	19	6(31.6)		
病理分型				
早期浸润性癌	8	2(25.0)		<0.05
浸润性癌	54	38(70.4)		
PTNM 分期				
I	19	11(57.9)		>0.05
II	31	20(64.5)		
III	12	9(75.0)		

表3 CD44V9 在乳腺癌中的表达程度与临床病理因素的关系

临床病理因素	n	CD44V9		P 值
		(-~+)	(++~+++)	
		(例)	[例(%)]	
淋巴结转移				
有	43	15	28(65.1)	<0.05
无	19	17	2(10.5)	
病理分型				
早期浸润性癌	8	8	0(0.0)	<0.05
浸润性癌	54	24	30(55.6)	

3 讨论

人类 CD44 基因定位于 11p13, 由 20 个高度保守的外显子组成。其外显子按表达方式分为两种类型, 即组成型外显子和 V 区变异型拼接外显子。仅含组成型外显子的 CD44 转录子称标准型 CD44 (CD44s)。含变异型外显子的 CD44 转录子统称变异型 CD44 (CD44v), 目前已发现 10 种 CD44v (V1-10)^[5]。

近年研究表明, CD44V9 与恶性肿瘤的发生、发展及侵袭转移有密切关系; 过度表达 CD44V9 的恶性肿瘤更易出现淋巴结转移及远出转移, 预后较差^[4,6-7]。

文献^[2]报道, 人类乳腺癌 CD44V9 表达阳性率为 63%~77%, 且发现 CD44V9 阳性表达与乳腺癌的进展程度有关。本组乳腺癌原发灶 CD44V9 阳性表达率为 64.5%, 与文献报道相符^[2]。本研究还发现, 浸润性癌组织中 CD44V9 阳性表达率高于早期浸润性癌 ($P < 0.05$); 前者高表达率也高于后者 ($P < 0.05$), 且随 PTNM 分期的增高,

CD44V9 表达水平呈上升趋势 ($P > 0.05$)。说明 CD44V9 表达与乳腺癌的浸润程度及病期进展有关。同时发现, 乳腺癌组织中 CD44V9 阳性表达率明显高于乳腺良性肿瘤和正常乳腺组织 (均 $P < 0.05$); 乳腺癌组织中高表达率也高于乳腺良性肿瘤组 ($P < 0.05$)。说明 CD44V9 表达强度与乳腺肿瘤恶性行为可能有关。本组正常乳腺组织有 1 例出现 CD44V9 弱表达, 可能与部分正常肌上皮细胞也存在 CD44V9 表达有关^[2]。

淋巴结转移是乳腺癌转移的主要途径。本研究结果显示, 有淋巴结转移的乳腺癌组织中 CD44V9 表达水平高于无淋巴结转移者 ($P < 0.05$), 且转移组的高表达率也高于无转移组 ($P < 0.05$)。这提示 CD44V9 与乳腺癌淋巴结转移有关, 高表达者更易发生淋巴结转移。因此可以认为, CD44V9 表达可能赋予乳腺癌细胞某些独特的能力, 这些能力可使扩散中的乳腺癌细胞在淋巴结内定居和存活, 并有效地形成淋巴结转移灶。

综上所述, CD44V9 是乳腺癌易出现转移的一个重要生物学指标, 对评估乳腺癌生物学行为及进展程度可能具有一定的临床价值。至于 CD44V9 分子的作用机制目前尚不清楚。

参考文献:

- [1] Friedrich K, Franke F, Lisboa BW, *et al.* CD44 isoforms correlate with cellular differentiation but not with prognosis in human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(3): 5424 - 5430.
- [2] Dall P, Heider KH, Sinn HP, *et al.* Comparison of immunohistochemistry and RT-PCR for detection of CD44 expression: a new prognostic factor in human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 1995, 60(5): 471 - 476.
- [3] Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(7): 672 - 675.
- [4] 陈启, 曹明智, 杨金镛, 等. 胃癌组织中 CD44V9 和 nm23 蛋白的表达及相关性研究 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2003, 18(1): 19 - 22.
- [5] 曾思务, 孙红卫, 刘雨, 等. 甲状腺癌 CD44 的表达和临床意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2002, 11(5): 305 - 306.
- [6] Sato S, Miyauchi M, Ogawa L, *et al.* Inhibition of CD44V9 upregulates the invasion ability of oral squamous cell carcinoma cells [J]. *Oral Oncol*, 2003, 39(1): 27 - 30.
- [7] Goi T, Koneri K, Katayama K, *et al.* Evaluation of clinicopathological factors and the correlation between the adhesion molecule CD44V9 expression and pulmonary metastases from colorectal cancers [J]. *Int Surg*, 2002, 87(2): 130 - 136.