

Cortactin 在浸润性乳腺癌组织中的表达及其临床意义

姚 婵, 刘益飞, 章建国, 张 曙, 张 青, 黄 华

(南通大学附属医院, 江苏 南通 226001)

摘 要: [目的] 探讨皮质肌动蛋白 (Cortactin) 在浸润性乳腺癌组织中的表达及临床意义。[方法] 通过免疫组化 EnVision 法检测 Cortactin 在 120 例浸润性乳腺癌组织和 20 例癌旁组织中的表达情况, 分析浸润性乳腺癌组织中 Cortactin 的表达与临床病理学参数的关系。[结果] Cortactin 在浸润性乳腺癌组织中的阳性表达率为 68.3% (82/120), 显著高于癌旁组织 15.0% (3/20)。Cortactin 表达与乳腺癌病理分级、淋巴结转移、TNM 分期、ER、PR 及 Her-2 表达有关 ($P < 0.05$)。[结论] Cortactin 可能参与乳腺癌的发生、发展, 为乳腺癌的治疗提供新的靶点。
关键词: 乳腺肿瘤; 皮质肌动蛋白; 免疫组织化学; 临床病理学
中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X (2015) 01-0044-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.01.B010

Expression of Cortactin in Invasive Breast Cancer and Its Clinical Significance

YAO Chan, LIU Yi-fei, ZHANG Jian-guo, et al.

(Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the expression of Cortactin in invasive breast cancer and its clinical significance. [Methods] Immunohistochemical EnVision method was used to detect Cortactin expressions in tissue samples of 120 cases with invasive breast cancer and 20 samples of cancer adjacent tissues. The relationship between Cortactin expression and clinicopathological parameters in invasive breast cancer was analyzed. [Results] The positive rate of Cortactin expression in invasive breast cancer was 68.3% (82/120), which was significantly higher than that in cancer adjacent tissues (15.0%, 3/20). Cortactin expression was related with pathological grade, lymph node metastasis, TNM stages, ER, PR and Her-2 expression ($P < 0.05$). [Conclusion] Cortactin might contribute to the onset and development of invasive breast cancer, which offer a new target for breast cancer therapy.

Subject words: breast neoplasms; Cortactin; immunohistochemistry; clinicopathology

乳腺癌是我国女性高发的恶性肿瘤之一。近年来发病率呈逐年增加趋势, 发病年龄也日益年轻化。最新资料表明, 目前我国乳腺癌发病率正在以每年 3%~4% 的速度迅速增长^[1], 其侵袭转移和术后复发成为患者死亡的主要原因。

皮质肌动蛋白 (Cortactin) 是一种特异性定位在细胞皮层的肌动蛋白, 参与细胞的生长和信号转导, 是联系细胞外的信号分子和细胞骨架的重要桥梁, 并且可接受胞外信号, 从而使骨架蛋白重新分布, 调

节细胞的运动能力, 是促进肿瘤侵袭和转移的重要分子机制之一^[2,3]。

本研究以 120 例女性浸润性乳腺癌患者为研究对象, 探讨 Cortactin 在浸润性乳腺癌中的表达及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 组织标本

入组 120 例乳腺癌标本均来自 2007 年 1 月 1 日至 2009 年 12 月 30 日南通大学附属医院手术切除标本, 且经组织病理学检查证实为浸润性癌, 年龄

基金项目: 南通市科技计划项目 (HS13956)

通讯作者: 黄华, 副主任技师, 硕士; 南通大学附属医院病理科, 江苏省南通市西寺路 20 号 (226001); E-mail: hhua666@126.com

收稿日期: 2014-08-06; **修回日期:** 2014-09-04

28~75 岁,中位年龄 47 岁。手术前均有超声、胸片、CT 等检查以排除远处转移可能,并且雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体(Her-2)检测资料完整。根据乳腺癌常用临床参数进行分组,年龄:<50 岁 45 例,≥50 岁 75 例,肿瘤大小<5cm 和≥5cm 分别为 65 和 55 例。TNM 分期 I+II 为 63 例,III+IV 57 例,无淋巴结转移 52 例,有淋巴结转移 68 例;ER 阳性 49 例,阴性 71 例;PR 阳性 45 例,阴性 75 例;Her-2 阳性 33 例,阴性 87 例。另取癌旁组织 20 例作为对照。所有患者术前均未接受化疗、放疗及其他治疗,且临床资料完整,随访时间截止至 2014 年 5 月 31 日,失访 6 例(5%)。

1.2 试剂

鼠抗人 Cortactin 抗体购于美国 SANTA CRUZ 公司。EnVision 试剂盒(PV-9000)和 DAB 酶底物显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法

标本 4%中性福尔马林溶液固定,经 LEICA 自动脱水机脱水,透明,浸蜡处理,石蜡包埋,连续切片,厚度为 4~5μm 片,切片平整,烘烤 1h,脱蜡、脱苯、水化后,采用 EnVision 法进行免疫组化检测。

1.4 结果判定

Cortactin 抗体(1:100)阳性表达为棕黄色颗粒,定位于细胞膜或细胞浆,光镜下随机选取每张切片 10 个高倍视野,计数每个视野 100 个细胞,计算阳性细胞数的百分比。按阳性细胞百分数计分,<20%为 0 分,20%~50%为 1 分,≥50%为 2 分。按着色强度计分,无着色为 0 分,淡黄色颗粒为 1 分,棕黄色颗粒为 2 分。两者积分相乘,<1 分为阴性,>1 分为阳性,读片及计数由 2 位有经验的病理医生独立完成。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 12.0 统计软件包分析数据,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 χ^2 检验和 Spearsman 秩相关分析探讨浸润性乳腺癌 Cortactin 表达阳性与临床病理参数之间的相关性。

2 结果

2.1 Cortactin 在浸润性乳腺癌与癌旁组织中表达的比较

乳腺癌中 Cortactin 阳性表达率为 68.3%(82/120),正常乳腺组织中表达率为 15%(3/20),Cortactin 表达率在乳腺癌组织与对照组织间差异有统计学意义($\chi^2=20.44, P<0.05$)(Figure 1~6)。

2.2 Cortactin 表达与浸润性乳腺癌患者临床病理特征的关系

Cortactin 表达与浸润性乳腺癌患者的年龄、肿瘤大小无关,与有无淋巴结转移、病理分级、TNM 分期、ER、PR、Her-2 表达相关(Table 1)。

2.3 Cortactin 阳性和阴性乳腺癌生存情况比较

浸润性乳腺癌 Cortactin 阳性组与阴性组 5 年生存率分别为 64.6%和 81.6%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)(Figure 7)。

Table 1 The expression of Cortactin and clinicopathologic parameters

Parameters	N	Cortactin		χ^2	P
		Positive case	Positive rate(%)		
Age(years old)					
<50	45	35	77.8	2.968	0.085
≥50	75	47	62.7		
Tumor size(cm)					
<5	65	48	73.8	1.992	0.158
≥5	55	34	61.8		
Lymph node metastasis					
No	52	24	46.2	20.861	0.000
Yes	68	58	85.3		
Pathological grading					
I	18	6	33.3	12.263	0.002
II	36	28	77.8		
III	66	48	72.7		
TNM stage					
I+II	63	31	49.2	22.424	0.000
III+IV	57	51	89.5		
ER					
+	49	44	89.8	17.630	0.000
-	71	38	53.5		
PR					
+	45	39	86.7	11.184	0.001
-	75	43	57.3		
Her-2					
+	33	26	78.8	8.380	0.004
-	87	36	46.8		

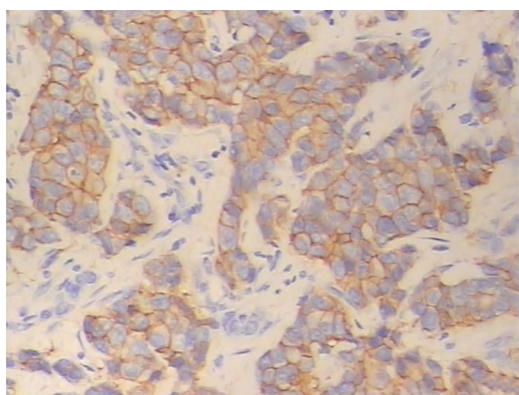


Figure 1 Positive expression of Cortactin in invasive breast cancer tissues (EnVision×200)

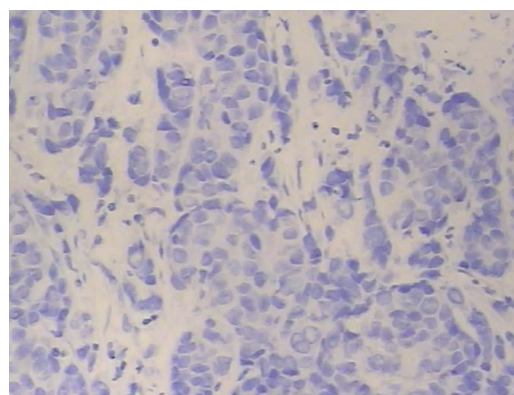


Figure 2 Negative expression of Cortactin in invasive breast cancer tissues (EnVision×200)

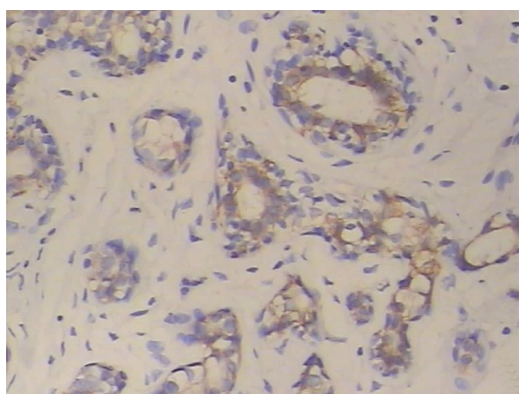


Figure 3 Positive expression of Cortactin in cancer adjacent tissues(EnVision×200)

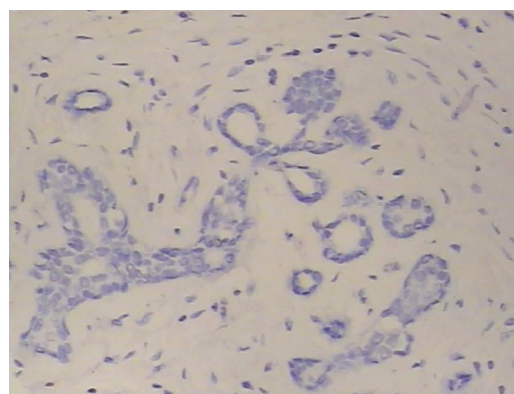


Figure 4 Negative expression of Cortactin in cancer adjacent tissues(EnVision×200)

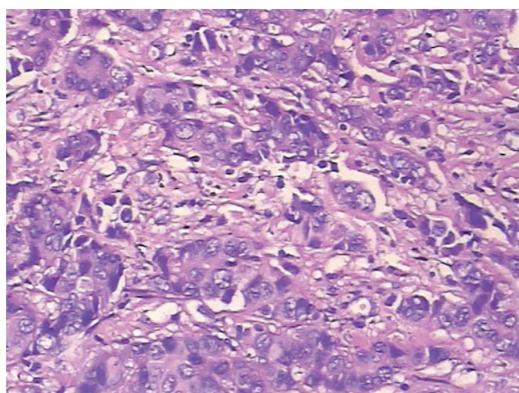


Figure 5 Invasive breast cancer tissues(HE×200)

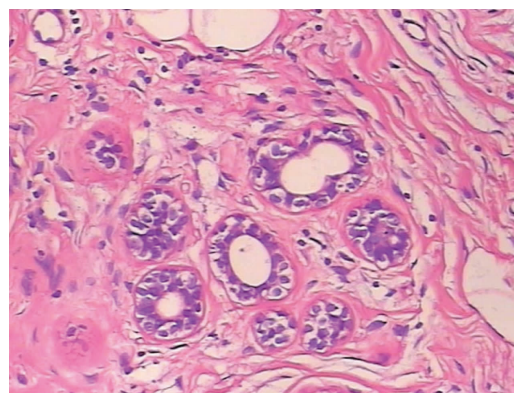
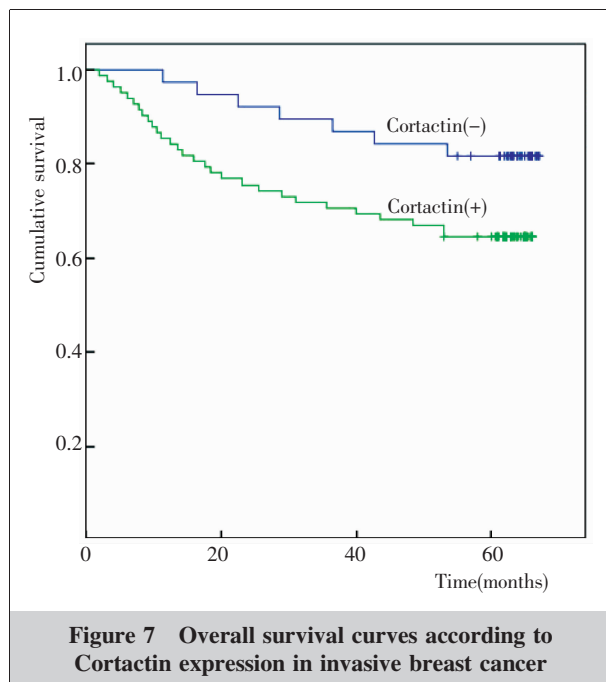


Figure 6 Normal breast tissues(HE×200)

3 讨 论

人类 *Cortactin* 基因是位于染色体 11q13 的癌基因,主要分布于细胞周边,能够与肌动蛋白相结合从而影响了细胞骨架的功能^[4]。*Cortactin* 在细胞皮层微丝肌动蛋白组织、细胞信号转导调控、细胞迁移以

及细胞变形等方面发挥着重要的作用^[5,6]。人体内细胞的运动以及穿过组织需要通过降解细胞外基质 (ECM) 而完成,转移性肿瘤细胞或侵袭性癌细胞均依赖侵袭伪足降解 ECM 从而能侵入和转移到周围组织。*Cortactin* 蛋白高度集中于侵袭伪足中,并且与桩蛋白 (paxillin) 和蛋白激酶 C μ 形成复合体,从而



促进肿瘤细胞的侵袭与转移^[7,8]。最近研究发现, Cortactin 蛋白与 Arp2/3 复合物相结合, 并且可以激活 Arp2/3 复合物介导的肌动蛋白聚合作用, 进而促进细胞的侵袭与迁移^[9]。

Chuma 等^[10]对肝癌组织的研究显示, 伴有肝内转移的肝癌组织中的 Cortactin 过度表达, 明显高于无转移组, 结果提示肝癌细胞运动能力增强能够促进肝癌细胞的侵袭与转移^[10]。Hofman 等^[11]对头颈部鳞癌组织中 Cortactin 表达的研究发现, 有 44% 病例中存在 Cortactin 过度表达, 其结果提示 Cortactin 过度表达与组织学分级增加, 伴有淋巴结转移及局部复发率增高与 5 年生存率下降等密切相关^[11]。

本实验中应用免疫组织化学染色法研究 Cortactin 在浸润性乳腺癌中的表达, Cortactin 阳性染色定位于肿瘤细胞胞膜或胞浆, 为粗细不一的棕黄色颗粒。有研究表明, 在人的正常上皮中, Cortactin 蛋白主要分布于胞质中且表达量较低, 而有 11q13 扩增的肿瘤细胞当中, Cortactin 蛋白高表达, 主要聚集在细胞膜下的皮质区, 包括具有运动功能的细胞膜特化结构(例如片状伪足, 丝状伪足, 细胞皱褶等)及细胞之间, 细胞与基质之间的黏附连接中。乳腺正常组织中 Cortactin 的表达显著低于癌组织中的表达, 说明 Cortactin 的表达与浸润性乳腺癌的发生、发展及转移有关。随着临床分期及病理分级增加, Cortactin 的表达阳性程度增加, 说明随着肿瘤的发展,

癌组织中 Cortactin 的表达是逐渐增高的, Cortactin 的表达与浸润性乳腺癌的分化程度及恶性程度有关。Cortactin 的表达还与乳腺癌中 ER、PR、Her-2 预后密切相关的指标表达相关, 通过对患者随访的生存时间分析显示, Cortactin 蛋白表达阳性组患者与阴性组患者之间的生存率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明 Cortactin 在浸润性乳腺癌组织中的表达与患者预后有关, 可以作为判断临床预后的一个重要指标。随着对 Cortactin 基因的进一步研究, 可以更加全面地了解乳腺癌的发生与发展, 也为乳腺癌的辅助诊断、预后判断及治疗提供更为可靠的依据。

参考文献:

- [1] Zhang BN, Zhang B, Tang ZH, et al. 10-year changes and development of surgical treatment for breast cancer in China[J]. Chinese Journal of Oncology, 2012, 34 (8): 582-587. [张保宁, 张斌, 唐中华, 等. 中国乳腺癌手术治疗 10 年的发展和变迁[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(8): 582-587.]
- [2] Ren G, Helwani FM, Verma S, et al. Cortactin is a functional target of E-cadherin-activated Src family kinases in MCF7 epithelial monolayers [J]. J Biol Chem, 2009, 284 (28): 18913-18922.
- [3] Kirkbride KC, Sung BH, Sinha S, et al. Cortactin: a multifunctional regulator of cellular invasiveness [J]. Cell Adh Migr, 2011, 5(2): 187-198.
- [4] Lundgren K, Holm K, Nordenskjold B, et al. Gene products of chromosome 11q and their association with CCND1 gene amplification and tamoxifen resistance in premenopausal breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(5): R81.
- [5] Artym VV, Zhang Y, Seillier-Moisewitsch F, et al. Dynamic interactions of cortactin and membrane type 1 matrix metalloproteinase at invadopodia: defining the stages of invadopodia formation and function[J]. Cancer Res, 2006, 66 (6): 3034-3043.
- [6] Webb BA, Eves R, Mak AS. Cortactin regulates podosome formation: roles of the protein interaction domains[J]. Exp Cell Res, 2006, 312(6): 760-769.
- [7] Nakane K, Fujita Y, Terazawa R, et al. Inhibition of cortactin and SIRT1 expression attenuates migration and invasion of prostate cancer DU145 cells [J]. Int J Urol, 2012, 19(1): 71-79.
- [8] Zuo Q, Wu W, Li X, et al. HDAC6 and SIRT2 promote bladder cancer cell migration and invasion by targeting cortactin[J]. Oncol Rep, 2012, 27(3): 819-824.
- [9] Selbach M, Backert S. Cortactin: an Achilles' heel of the actin cytoskeleton targeted by pathogens[J]. Trends Microbiol, 2005, 13(4): 181-189.
- [10] Chuma M, Sakamoto M, Yasuda J, et al. Overexpression of cortactin is involved in motility and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2004, 41(4): 629-636.
- [11] Hofman P, Butori C, Havet K, et al. Prognostic significance of cortactin levels in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with epidermal growth factor receptor status[J]. Br J Cancer, 2008, 98(5): 956-964.