

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.08.010

文章编号: 1005-8982(2016)08-0048-03

论著

CD117 和神经巢蛋白在三阴性乳腺癌组织中的表达及临床意义*

冯稳, 宋魏, 于庆凯, 赵冬梅

[郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院) 病理科, 河南 郑州 450003]

摘要:目的 探讨 CD117、神经巢蛋白(Nestin)在三阴性乳腺癌(TNBC)组织中的表达及临床意义。**方法** 收集 2010 年 11 月 -2012 年 5 月于本院手术治疗的乳腺癌患者肿瘤组织病理切片,随机选取其中 50 例经免疫组织化学染色 ER、PR、HER2 均为阴性者,设为实验组。另随机选取普通乳腺癌组织 50 例,设为对照组。通过免疫组织化学方法研究正常实验组和对照组切片组织中 CD117、Nestin 的表达情况,分析 CD117、Nestin 在 TNBC 中的临床意义。**结果** 实验组 CD117、Nestin 表达阳性率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在 TNBC 组织中 CD117、Nestin 的表达显著上调,与 TNBC 的发生关系密切。

关键词: CD117;Nestin;免疫组织化学;三阴性乳腺癌

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Expression and clinical significance of CD117 and Nestin in triple negative breast carcinoma*

Wen Feng, Wei Song, Qing-kai Yu, Dong-mei Zhao

(Department of Pathology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450003, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of CD117, an nestin in triple negative breast carcinoma. **Methods** Pathological sections of tumor tissues from breast cancer patients were collected in our hospital between 2010 and 2012. Total 50 cases negative for ER、PR、HER2 were randomly selected as experimental group. Other 50 general breast cancer cases were randomly selected as control group. The expression of CD117 and Nestin was detected by immunohistochemistry. **Results** The expression of CD117 and Nestin in the experimental group was higher than that in the control group($P < 0.05$). **Conclusions** The expression of CD117 and Nestin is higher in the triple negative breast carcinomas, which is closely related to the occurrence of this disease.

Keywords: CD117; Nestin; immunohistochemistry; triple negative breast carcinoma

三阴性乳腺癌(triple negative breast carcinoma, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptors, HER-2)3者均为阴性表达的乳腺癌,约占所有乳腺癌患者的15%~19%^[1-2]。TNBC发病年龄比其

他类型乳腺癌小,社会经济地位低的妇女发病率高,肿块直径较大,组织学Ⅲ级比例高,淋巴结转移阳性率高^[3-4],无病生存率及总生存率均比非三阴乳腺癌差^[5]。术后3年是TNBC的复发高峰^[6],且更易出现内脏及软组织转移。目前乳腺癌的治疗主要为内分泌治疗和分子靶向治疗,但对三阴乳腺癌的治疗效果

收稿日期:2015-10-15

*基金资助:河南省医学科技攻关计划项目(No:2011020159)

[通信作者] 于庆凯, E-mail: yuqingkai@hotmail.com

欠佳^[7-9]。

已有研究证实,原癌基因蛋白(proto-oncogene proteins c-kit,CD117)是 *c-kit* 基因的表达产物,而 *c-kit* 原癌基因编码跨膜酪氨酸激酶受体,属于受体型酪氨酸激酶 III 家族^[10],在肿瘤的发生、发展中有重要的调控作用。因此,本研究拟检测 TNBC 组织中 CD117、神经巢蛋白(Nestin)的表达情况,探索 CD117、Nestin 与三阴性乳腺癌的相互关系,现将研究方法及其结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2010 年 11 月 -2012 年 5 月于郑州大学附属肿瘤医院行乳腺癌手术治疗者的肿瘤组织病理切片,筛选出其中经免疫组织化学染色 ER、PR、HER2 均为阴性者,随机选取 50 例设为实验组。50 例切片组织来源均为女性患者,年龄 24 ~ 49 岁,平均(37.21 ± 4.21)岁。50 例病例均为原发性肿瘤,术前未经任何治疗,术后经病理诊断为 TNBC 并排除合并其他肿瘤。另随机选取普通乳腺癌组织 50 例作为对照组,组织来源均为女性,年龄 27 ~ 46 岁,平均(36.88 ± 3.91)岁。本项目经本院伦理委员会审核通过,所有研究对象均自愿参与本项目,并签署知情同意书。两组病例在年龄、性别及体重指数方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

各组织切片中 CD117、Nestin 表达的检测:组织切片先后予梯度乙醇脱水,抗原修复,一抗过夜(鼠抗人 CD117 抗体、鼠抗人 Nestin 抗体,美国 Abcam),二抗(辣根过氧化物酶标记)室温静置,苏木素复染等处理,中性树胶封固,光镜下观察。

1.3 观察指标

光镜下观察,细胞内出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性。观察 10 个高倍镜视野,各计数 500 个细胞,计算阳性细胞百分比,阳性细胞百分比 ≤ 25% 为阴性, > 25% 为阳性。

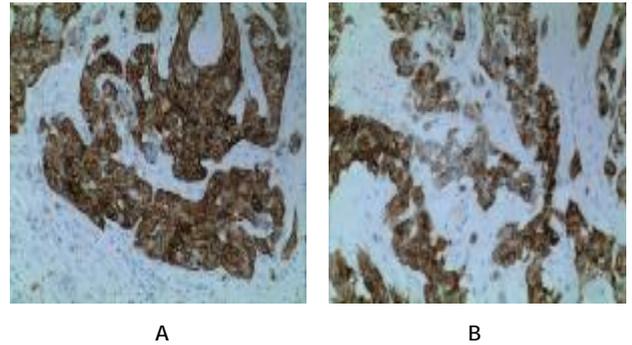
1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件。对实验组和对照组免疫组织化学指标(CD117、Nestin)的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

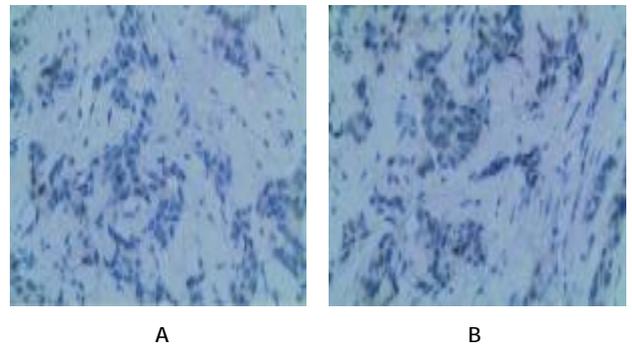
CD117、Nestin 表达情况比较:实验组 50 张组

织切片中,35 例 CD117 表达阳性,阳性率为 70%, 39 例 Nestin 表达阳性,阳性率为 78%,见图 1;对照组 10 张组织切片中,2 例 CD117 表达阳性,阳性率为 20%,2 例 Nestin 表达阳性,阳性率为 20%,见图 2;就 CD117、Nestin 表达阳性率进行比较,实验组与对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$),实验组阳性率均高于对照组。见附表。



A: CD117; B: Nestin; A、B 均显著高表达:细胞浆内及细胞膜上出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性

图 1 实验组乳腺癌组织切片免疫组织化学染色结果 (× 200)



A: CD117; B: Nestin; A、B 表达水平低下

图 2 普通乳腺癌组织切片免疫组织化学染色结果 (× 200)

附表 CD117、Nestin 表达情况比较 例(%)

组别	CD117		Nestin	
	+	-	+	-
实验组	35(70) [†]	15(30) [†]	39(78) [†]	11(22) [†]
对照组	2(20)	8(80)	2(20)	8(80)
χ^2	8.813		12.955	
P值	0.015		0.021	

注:† 与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

c-kit 基因是位于染色体 1q12-13 上的原癌基因,参与多种细胞信号转录,通过一系列自分泌和旁

分泌机制促进细胞的增殖,与多种肿瘤的发生发展联系密切^[1]。CD117 为 *c-kit* 基因的表达产物,在原始细胞中高表达,随着细胞的增殖分化,其表达水平逐渐降低,但在肿瘤组织中显著表达,可作为恶性肿瘤的预后指标之一^[2]。Nestin 主要表达于发育状态的幼稚细胞中,正常分化成熟的组织器官中几乎难以检测到 Nestin^[3],但近年来有学者在多种肿瘤组织中检测到 Nestin 重新表达,提示 Nestin 可能与细胞恶性增殖有关^[4]。

原癌基因在高度分化组织中处于抑制状态,表达水平极低,当某些致癌因素作用于机体,*c-kit* 等原癌基因可突变激活,其将通过编码一系列功能蛋白质作用于细胞,刺激细胞持续增殖,致使肿瘤恶性的发生。本研究通过免疫组织化学染色的方法对 TNBC 及普通乳腺癌病理组织切片进行分析对比研究,发现 CD117 的表达在 TNBC 组织中显著上调,在普通乳腺癌组织中虽然也有表达,但其表达显著下调 ($P < 0.05$),间接证实 *c-kit* 原癌基因在 TNBC 组织中显著高表达,*c-kit* 基因在 TNBC 的发生、发展中可能发挥重要的调控作用,这与 Zhu 等^[5]研究结果一致;本研究还发现,Nestin 的表达在 TNBC 组织中显著上调,而在普通乳腺癌组织中表达显著下调 ($P < 0.05$)。因此,通过联合检测 CD117 及 Nestin 在组织切片中的表达可以鉴别诊断 TNBC 及普通乳腺癌。

综上所述,本研究证实 CD117、Nestin 在 TNBC 组织中的表达显著上调,参与对 TNBC 发生、发展的生物调控。*c-kit* 基因上某些位点可能成为抗癌药物靶向治疗的潜在靶点。针对 *c-kit* 基因的产物 CD117 以及针对 Nestin 的阻断剂可能抑制 TNBC 的异常增殖,延缓癌细胞的发生、发展。但本研究的样本量比较小,所得结论具有一定的局限性,因此对 TNBC 靶向治疗的可行性还有待进一步收集大样本资料深入研究。

参 考 文 献:

- [1] 朱信信,杨红鹰. 三阴性乳腺癌相关分子标记物的表达及临床特征分析[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(1): 53-56.
- [2] 李春艳,王培,张晟,等. 三阴性乳腺癌的临床病理特征和预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2013, 35(6): 463-467.
- [3] 吕刚,施开德,朱际颺,等. 79 例三阴性乳腺癌临床特点回顾性分析[J]. 中国医药导报, 2015, 12(6): 36-39.
- [4] 吴震宇. 三阴性乳腺癌和 HER-2 过表达乳腺癌的临床病理特征[J]. 健康研究, 2015, 35(1): 46-48.
- [5] 陈洪流. 三阴性乳腺癌患者的临床特征及预后因素[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(23): 5840-5841.
- [6] Li C Y, Zhang S, Zhang X B, et al. Clinic pathological and prognostic characteristics of triple-negative breast cancer (TNBC) in Chinese patients: a retrospective study [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevent, 2013, 14(5): 3779-3784.
- [7] 余峰,张霄蓓,张晟,等. 三阴性乳腺癌复发特征及危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(28): 2180-2183.
- [8] 张森,任力,胡蓉,等. ki67、EGFR 在三阴性及非三阴性乳腺癌中的表达与相关性分析[J]. 武警医学, 2014, 25(12): 1256-1258.
- [9] 张春侠,王妍,章来长,等. 趋化因子受体 CCR4 和 CCR7 在三阴性乳腺癌组织中的表达及与临床预后的相关性[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(6): 618-620.
- [10] Usatyuk P V, Fu P, Mohan V, et al. Role of c-Met/phos-phatidylinositol 3-kinase (PI3k)/Akt signaling in hepato-cyte growth factor (HGF)-mediated lamellipodia formation, reactive oxygen species(ROS) generation, and motility of lung endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2014, 289(19): 13476-13491.
- [11] Shah Y M, Van Den Brink G R. c-Kit as a Novel Potential Therapeutic Target in Colorectal Cancer [J]. Gastroenterology, 2015, 149(3): 534-537.
- [12] Zhao F, Chen Y, Wu Q, et al. Prognostic value of CD117 in cancer: a meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(3): 1012-1021.
- [13] Neradil J, Veselska R. Nestin as a marker of cancer stem cells [J]. Cancer Sci, 2015, 106(7): 803-811.
- [14] Gao N, Xu H, Liu C, et al. Nestin: predicting specific survival factors for breast cancer[J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 1751-1755.
- [15] Zhu Y, Wang Y, Guan B, et al. C-kit and PDGFRA gene mutations in triple negative breast cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7): 4280-4285.

(张蕾 编辑)