

## • 临床论著 •

## p130Cas 在卵巢上皮性癌中的表达及意义

李爱琳 邓博雅 苗原 柏兴华 李光

**【摘要】** 目的 探讨 p130Cas 在卵巢上皮性癌中的表达及意义。方法 应用免疫组化方法检测 p130Cas 在 80 例卵巢上皮性癌和 30 例正常卵巢组织中的表达,并分析其表达与肿瘤临床病理因素及预后的相关性。结果 p130Cas 在卵巢上皮性癌中的阳性表达率高于其在正常卵巢组织中的表达 (73.75% vs. 10.00%,  $P < 0.001$ );在卵巢上皮性癌中,FIGO III 期患者 p130Cas 阳性表达率高于 FIGO 分期 I + II 患者 (84.6% vs. 56.8%,  $P = 0.005$ );p130Cas 高表达的患者有更差的卵巢癌特异性 5 年累计生存率 ( $P = 0.002$ ),经多因素分析有统计学意义 ( $P = 0.036$ )。结论 p130Cas 高表达可能促进卵巢上皮性癌的发生,并与其更晚的分期和不良预后相关。

**【关键词】** 免疫组织化学; p130Cas 蛋白; 卵巢上皮性癌

**Expression of p130Cas in epithelial ovarian carcinoma and its significance** LI Ai-lin, DENG Bo-ya, MIAO Yuan, BAI Xing-hua, LI Guang. Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: LI Guang, Email: liguang1963@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of p130Cas protein in epithelial ovarian carcinoma and normal ovarian tissue, and assess their correlations with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** The expression level of p130Cas in epithelial ovarian carcinoma and normal ovarian tissue samples was measured by immunohistochemistry. **Results** The expression of p130Cas in epithelial ovarian carcinoma was higher than normal ovarian tissue (73.75% vs. 10.00%,  $P < 0.001$ ). In epithelial ovarian cancer, p130Cas expression was significantly higher in FIGO III stage than in FIGO I + II stage (84.6% vs. 56.8%,  $P = 0.005$ ). In addition, patients with p130Cas high expression had poor survival ( $P = 0.002$  in univariate and  $P = 0.036$  in multivariate analysis). **Conclusions** p130Cas may positively regulate carcinogenesis, and correlate with advanced FIGO stage and poor prognosis in epithelial ovarian carcinoma.

**【Key words】** Immunohistochemistry; p130Cas; Epithelial ovarian carcinoma

卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,最常见的病理类型为卵巢上皮性癌,由于其早期就诊率低、易于转移和播散、预后差,已成为严重威胁妇女健康的主要肿瘤<sup>[1-2]</sup>。目前,关于其恶化前的状态几乎没有了解,并且缺乏有效的筛查策略,因此研究其发生发展的分子机制,寻找有效的预测其发生发展的分子标记物迫在眉睫<sup>[3]</sup>。p130-Crk 相关底物蛋白 (p130 Crk-associated substance, p130Cas) 具有衔接蛋白的活性,在细胞骨架与细胞外基质的黏附及细胞信号传导中起重要作用,是很多信号转导通路发挥作用的桥梁,并且是整合素下游信号传导的关键分子之一<sup>[4-5]</sup>。近年研究发现 p130Cas 蛋白与细胞的黏附、迁移、增殖、细胞骨架

重组以及细胞恶性转化有关<sup>[4]</sup>。已有文献报道,其在乳腺癌、膀胱癌、肝癌等肿瘤组织中表达上调,并且促进肿瘤的侵袭转移<sup>[4-8]</sup>。本文应用免疫组织化学方法检测 p130Cas 在卵巢上皮性癌及正常卵巢组织中的表达情况,并分析其表达与卵巢上皮性癌临床病理特征及预后的关系。

## 资料与方法

1. 一般资料:80 例卵巢上皮性癌组织来自中国医科大学附属第一医院 2006 年 1 月至 2007 年 1 月进行手术治疗,经病理组织学检查确诊的手术标本。所有标本均为原发性肿瘤,术前未接受放化疗或激素治疗,临床病理资料及随访资料完整(随访至 2012 年 1 月止)。患者年龄 36 ~ 82 岁,中位年龄 58.83 岁。参照国际妇产科联盟 (Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2009 年分期标准: I 期 17 例, II 期 6 例, III 期 57 例。组织学类型:浆液性囊腺癌 49 例,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.04.089

基金项目:辽宁省科学技术计划项目(201102297)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院放疗科(李爱琳、柏兴华、李光),妇科(邓博雅),病理科(苗原)

通讯作者:李光,Email:liguang1963@yahoo.com.cn

黏液性囊腺癌 14 例,其他类型 17 例。组织学分级:G1 级 11 例,G2 级 33 例,G3 级 36 例。选择同期因良性疾病而行卵巢切除的 30 例患者的正常卵巢组织作为对照,年龄范围 42 ~ 59 岁,中位年龄 52.00 岁。

2. 主要试剂:浓缩型鼠抗人单克隆抗体 p130Cas (1:200; Abcam, Cambridge, MA, USA); S-P 试剂盒(福州迈新生物技术开发公司); DAB 显色试剂盒(福州迈新生物技术开发公司)。

3. 免疫组织化学染色:组织蜡块行 4 μm 厚连续切片。石蜡切片常规脱蜡,采用链霉素抗生素蛋白-过氧化物酶(SP 法)检测 p130Cas 蛋白表达,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。严格按照说明书操作。结果判定:采用双盲阅片法。p130Cas 采取半定量的评价方法<sup>[2]</sup>:在 10 个高倍视野下(×400)确定细胞染色强度以及阳性率百分比。染色强度分为:0 分:无色;1 分:浅黄色;2 分:黄色;3 分:棕黄色。阳性细胞数分为:0 分:0%; 1 分:1% ~ 25%; 2 分:26% ~ 50%; 3 分:51% ~ 75%; 4 分:>75%。两项相加为标本的分值,划分为 2 组。阴性:0 ~ 4 分;阳性:≥5 分。

4. 统计学分析:采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,应用卡方检验分析肿瘤组及非肿瘤组 p130Cas 表达差异,评价卵巢上皮性癌组织中 p130Cas 表达与患者临床病理参数的关系,应用 Cox 回归进行单因素及多因素生存分析,应用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线<sup>[9]</sup>, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. p130Cas 在卵巢上皮性癌与正常卵巢组织中的表达及定位:p130Cas 蛋白主要呈胞质表达(图 1),其在 80 例卵巢上皮性癌组织中的阳性表达率为 73.75% (59/80),而在 30 例正常卵巢组织中的阳性表达率仅为 10.00% (3/30),二者间比较,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

2. p130Cas 的表达与卵巢上皮性癌临床病理特征的关系:见表 1。在 FIGO III 期卵巢上皮性癌患者中,p130Cas 的表达阳性率高于 FIGO I + II 期的患者(82.5% vs. 52.2%, $P = 0.005$ );而在患者的年龄、组织病理类型、组织学分级各组中均未观察到 p130Cas 的

表达差异( $P > 0.05$ )。

3. p130Cas 的表达对卵巢上皮性癌患者预后(卵巢癌特异性 5 年累计生存率)的影响:Kaplan-Meier 生存分析显示 p130Cas 阳性的患者具有更差的预后(Log-Rank 检验, $P = 0.001$ ),见图 2。在单因素分析中,我们发现 FIGO III 期患者与 I + II 期的患者相比具有更差的预后( $P < 0.001$ , $HR = 6.334$ ,95%  $CI: 2.959 \sim 13.558$ );我们还发现 p130Cas 阳性表达的患者具有更差的预后( $P = 0.002$ , $HR = 2.826$ ,95%  $CI: 1.458 \sim 5.478$ )。而且多因素分析中,FIGO III 期患者及 p130Cas 阳性表达的患者均表现出更差的预后( $P < 0.001$  和  $P = 0.036$ ),见表 2。

### 讨 论

我们的研究表明,p130Cas 蛋白在卵巢上皮性癌组织中的表达阳性率为 73.75% (59/80),在正常卵巢组织中表达阳性率为 10.00% ( $P < 0.001$ )。已有研究证实,p130Cas 蛋白直接参与 v-Crk 和 v-Src 癌蛋白信号通路,从而影响细胞生长及分化,并参与致癌性转化<sup>[7]</sup>。云新蕾等<sup>[10]</sup>在卵巢上皮性癌中发现 p130Cas 的

表 1 p130Cas 表达与卵巢上皮性癌临床病理特征的关系

临床病理特征	例数	p130Cas 阳性表达[例,(%)]	$\chi^2$ 值	P 值
年龄				
≤60 岁	49	34(69.4)	1.243	0.265
>60 岁	31	25(80.6)		
病理类型				
浆液性囊腺癌	49	40(81.6)	5.414	0.067
黏液性囊腺癌	14	10(71.4)		
其他	17	9(52.9)		
病理分级				
G1 + G2	44	30(68.2)	1.566	0.211
G3	36	29(80.6)		
FIGO 分期				
I + II	23	12(52.2)	7.762	0.005
III	57	47(82.5)		

表 2 卵巢上皮性癌患者 p130Cas 的表达及临床资料与预后的相关性

参数	单变量分析			多变量分析		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
年龄	>60 岁 vs. ≤60 岁	1.660	0.996 ~ 2.767	0.050		
病理分级	G3 vs. G1 + G2	1.271	0.774 ~ 2.087	0.342		
FIGO 分期	III vs. I + II	6.334	2.959 ~ 13.558	<0.001	5.446	2.516 ~ 11.790
p130Cas	阳性 vs. 阴性	2.826	1.458 ~ 5.478	0.002	2.074	1.049 ~ 4.098

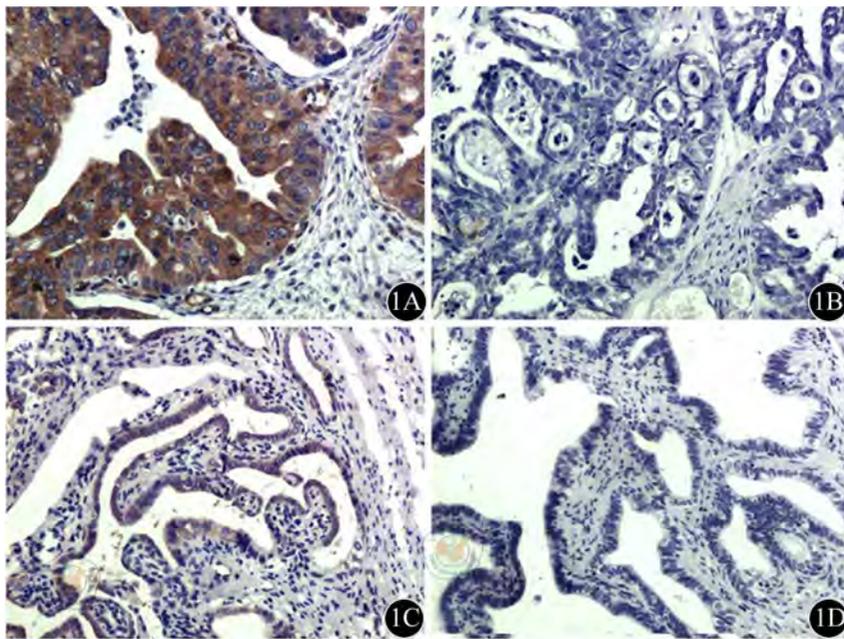


图1 卵巢上皮性癌、正常卵巢组织中p130Cas的表达(免疫组化S-P法); 1A、1B: 分别为p130Cas在卵巢上皮性癌组织中的阳性及阴性表达( $\times 200$ ); 1C、1D: 分别为p130Cas在正常卵巢组织中的阳性及阴性表达( $\times 200$ )

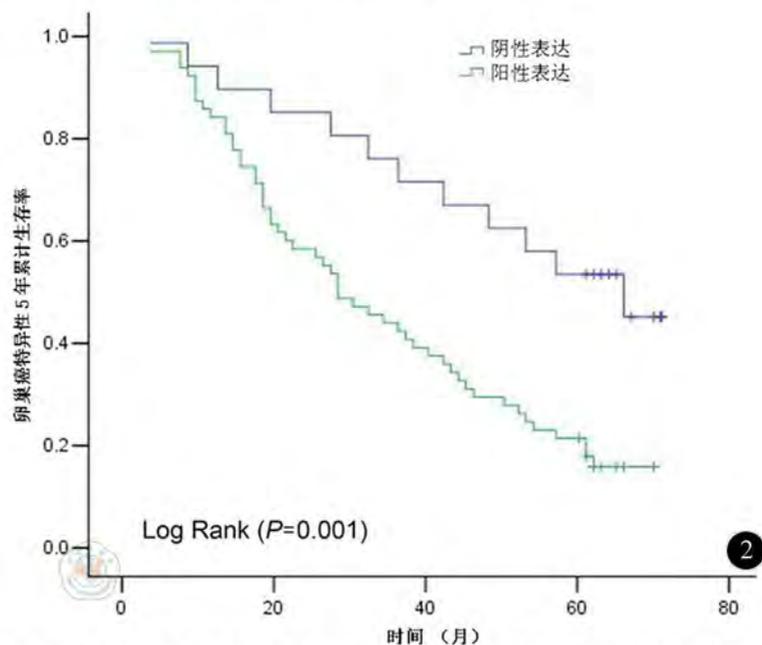


图2 卵巢上皮性癌患者p130Cas的表达与卵巢癌特异性5年累计生存率的相关性(Log-Rank  $P=0.001$ )

mRNA 表达高于正常卵巢组织 ( $P < 0.005$ ), 而且 Nick 等<sup>[3]</sup> 利用免疫组化方法在卵巢上皮性癌组织中观察到 p130Cas 阳性表达率为 76% (70/91), 与我们的结果相似。其他学者在肝癌、膀胱癌、乳腺癌等肿瘤中, 也观察到肿瘤组织中 p130Cas 蛋白明显表达上调<sup>[4-8]</sup>, 这些均与我们的结果一致。提示 p130Cas 高表达与卵巢癌的发生相关。

我们观察到在 FIGO III 期中 p130Cas 的表达阳性

率高于 I + II 期的患者 ( $P = 0.005$ )。云新蕾等<sup>[10]</sup> 报道在 32 例卵巢上皮性癌中发现 p130Cas 的 mRNA 表达与 FIGO 分期正相关, Nick 等<sup>[3]</sup> 在 91 例卵巢上皮性癌组织中利用免疫组化方法观察到 p130Cas 阳性表达与 FIGO 分期正相关, 与本文结果一致。此外, Guo 等<sup>[8]</sup> 报道在肝癌中 p130Cas 阳性表达与 TNM 分期正相关, 但在乳腺癌研究中并未发现 p130Cas 表达与分期的相关性<sup>[5]</sup>。

更重要的是, 我们发现 p130Cas 阳性表达的患者

具有更差的预后( $P = 0.002$ ),且在多变量分析中仍然有意义( $P = 0.036$ )。Nick 等<sup>[3]</sup>在 91 例卵巢上皮性癌组织中利用免疫组化方法观察到 p130Cas 阳性表达患者有更差的 5 年生存率,并报道沉默 p130Cas 后可通过诱导卵巢癌细胞的凋亡和自噬从而减少细胞增殖,并且在沉默 p130Cas 的晚期卵巢癌鼠模型中给予多西他赛化疗得到明显更好的肿瘤控制率。

综上所述,p130Cas 蛋白高表达在卵巢上皮性癌的发生发展中起到重要的促进作用,因此我们期望其表达检测有可能成为卵巢上皮性癌早期诊断及侵袭能力和预后预测的分子标志,但其详细的机制仍有待于进一步研究。

参 考 文 献

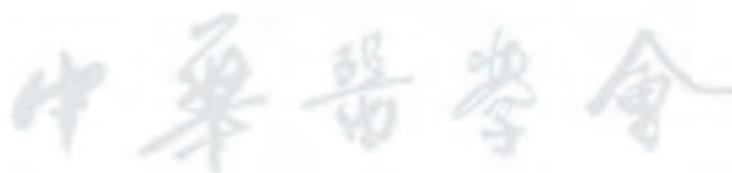
[1] 叶学丽,于靖,韩旭. PEA3 转录因子在卵巢癌发生中作用的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6:4839-4841.  
 [2] 邓凯,张成琪,刘庆伟,等. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在卵巢癌转移和复发中的诊断价值[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5:3090-3092.  
 [3] Nick AM,Stone RL,Armaiz-Pena G,et al. Silencing of p130cas in ovarian carcinoma; a novel mechanism for tumor cell death. J Natl

Cancer Inst,2011,103:1596-1612.  
 [4] 潘胜利,陈孝平,张万广,等. Paxillin 和 p130cas 蛋白在肝癌中的表达及意义. 中华外科杂志,2006,44:1648-1649.  
 [5] 张彦武,冯爱强,吴亚群. 乳腺癌中 p130Cas 和 c-erbB-2 的表达及其临床意义. 中国医师杂志,2008,10:491-494.  
 [6] van der Flier S,Brinkman A,Look MP,et al. Bear1/p130Cas protein and primary breast cancer: prognosis and response to tamoxifen treatment. J Natl Cancer Inst,2000,92:120-127.  
 [7] Hu X,Ruan Y,Cheng F,et al. p130Cas, E-cadherin and  $\beta$ -catenin in human transitional cell carcinoma of the bladder; expression and clinicopathological significance. Int J Urol,2011,18:630-637.  
 [8] Guo C,Liu QG, Yang W, et al. Relation among p130Cas, E-cadherin and beta-catenin expression, clinicopathologic significance and prognosis in human hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int,2008,7:490-496.  
 [9] Li AL, Song YX, Wang ZN, et al. Polymorphisms and a haplotype in heparanase gene associations with the progression and prognosis of gastric cancer in a northern Chinese population. PLoS One, 2012, 7:e30277.  
 [10] 云新蕾,史惠蓉. 卵巢上皮性癌组织中肝癌缺失因子-1 和 Crk 相关底物的表达. 郑州医科大学学报,2010,45:749-752.

(收稿日期:2012-12-03)

(本文编辑:戚红丹)

李爱琳,邓博雅,苗原,等. p130Cas 在卵巢上皮性癌中的表达及意义[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(4):1427-1430.



中 华 医 学 会