

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.25.033

新疆女性乳腺癌 657 例临床病理分析

付娟娟 宋新兰 王 春 虞海荣 胡小萍[△]

(新疆维吾尔自治区人民医院病理科 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 目的:比较维族与汉族乳腺癌患者的临床病理信息,旨在了解两民族之间乳腺癌临床病理特征的差异。**方法:**收集汉族病例 407 例,维族病例 250 例,对临床病理资料、应用免疫组化 En Vision 两步法检测 ER、PR、Her-2、BRCA1 进行对比分析。**结果:**汉族及维族乳腺癌患者的年龄、淋巴结转移情况无统计学差异($P > 0.05$),汉族及维族患者乳腺癌的肿瘤大小、肿瘤组织学分级、ER、PR、Her-2 及 BRCA1 的表达有统计学差异($P < 0.05$),维汉民族间三阴性乳腺癌的比例有显著统计学差异($P = 0.0000$)。维汉民族三阴性乳腺癌与 BRCA1 的表达存在相关性。**结论:**维汉民族间乳腺癌的临床病理特征存在差异,维族患者三阴性乳腺癌明显多于患者患者,维汉民族患者三阴性乳腺癌均与 BRCA1 基因突变有关。

关键词:乳腺癌;民族;病理学特征;三阴癌;BRCA1

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)25-4932-04

Clinicopathological Analysis of 657 cases of Women with Breast Cancer in Xinjiang

FU Juan-juan, SONG Xin-lan, WANG Chun, YU Hai-rong, HU Xiao-ping[△]

(Department of pathology, The Peoples Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830001, China)

ABSTRACT Objective: To compare the clinical features, histological grade of the Xinjiang Uygur and Han women with breast cancer, in order to know the clinical and histological features of breast cancer between two nations **Methods:** Four hundred and seven cases of Han patients, 250 cases of Uighur patients were included in this study, the clinical and pathological data, histological grade, immuno-histochemical indicators ER, PR, Her-2, BRCA1 were analyzed. **Results:** Ages, tumor sizes, lymph node metastasis of Han and Uygur of breast cancer patients were no significant difference ($P > 0.05$). Histological grade, estrogen receptor ER expression, and progesterone receptor, Her-2, BRCA1 receptor expression, triple negative breast cancer differences were significant different respectively ($P < 0.05$). **Conclusions:** There are differences between two nations of the clinical and histological features, Uygur of breast cancer patients maybe have the poor prognostic than Han patients.

Key words: Breast cancer; Ethnic; Pathology; Clinical data of national; BRCA1

Chinese Library Classification: R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)25-4932-04

前言

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,我国乳腺癌的发病率逐年上升,在新疆,乳腺癌的发病率仅次于宫颈癌^[1]。维族是新疆主要的少数民族,已有部分文献分析维族与汉族之间乳腺癌临床、病理存在差异^[2],另有部分研究显示维族患者三阴性乳腺癌多于汉族患者^[3],但两民族间乳腺癌易感 BRCA1 基因表达差异及其与三阴性乳腺癌的关系等研究较少,本研究通过用免疫组化法标记 ER、PR、Her-2 及 BRCA1 基因并收集临床病理资料,比较维汉两民族的乳腺癌临床病理特点。

1 材料与方法

1.1 实验材料

作者简介:付娟娟(1980-),女,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:肿瘤病理学

[△]通讯作者:胡小萍,电话:0991-8564811,

E-mail: hxp656614@163.com

(收稿日期:2013-12-06 接受日期:2013-12-30)

收集从 2008 年 4 月到 2012 年 12 月新疆维吾尔自治区人民医院病理科乳腺浸润性导管癌改良根治术标本及乳腺浸润性导管癌会诊病例共 657 例,其中汉族病例 407 例,维族病例 250 例,对临床病理资料包括年龄、肿瘤大小、肿瘤组织学分级,淋巴结转移情况,应用免疫组化方法标记 ER、PR、Her-2、BRCA1 并进行对比分析。

1.2 实验方法

1.2.1 试剂 鼠抗人 ER、PR、Her-2 及 BRCA1 单克隆抗体 EnVision 免疫组化试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司工作液。

1.2.2 实验方法 选取石蜡包埋蜡块切成厚约 4 μm 切片,用免疫组化 EnVision 两步法检测 ER、PR、Her-2 及 BRCA1 的表达,按试剂说明书步骤操作,用 PBS 代替一抗作为空白对照。具体步骤如下:石蜡包埋组织块 4 μm 厚片。37℃ 干燥过夜,56℃ 烘烤 30 min,二甲苯脱蜡。梯度乙醇水化。99℃ 抗原修复液修复 40 min,室温冷却 20 min,过氧化物酶阻断剂作用 5 min。每张切片滴加一抗 100 μL 。室温孵育 30 min。TBST 洗涤 5 min $\times$ 2 次,室温与二抗反应 30 min。TBST 洗涤 5 min $\times$ 2 次。

DAB 染色,梯度乙醇脱水,二甲苯清洗,DPX 封片。

1.2.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件包对数据进行处理,分类变量资料采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.2.4 判读 采用光学显微镜进行观察,随机选择 5 个视野,每个视野计数 100 个细胞,ER、PR 以细胞核内出现棕黄色颗粒者为阳性细胞,阳性细胞比例 $\geq 10\%$ 为阳性病例。Her-2 受体即任何比例的浸润性癌细胞有微弱的、不完整的包膜染色为 (1+); $\geq 10\%$ 的浸润性癌细胞呈现不均一或弱但有完整的膜着色或 $\leq 30\%$ 的浸润性癌细胞呈现强的、完整的包膜着色为 (2+); $> 30\%$ 的浸润性癌细胞呈现均一的、强的包膜着色为 (3+)。BRCA1 基因在正常细胞表达在细胞核,在癌中表达在胞浆,棕色细胞数 $\geq 10\%$ 即记为阳性^[4]。

1.2.5 肿瘤组织学分级标准^[5] A.腺管形成 1 分:腺管形成区占肿瘤 75%以上; 2 分:腺管形成区占肿瘤 10%-75%; 3 分:腺管形成区占肿瘤 $< 10\%$ 以上; B.细胞异型性:主要表现为核的大小、核形及染色质的浓染程度。1 分:细胞核大小及形状仅

有轻度异型; 2 分:细胞核大小及形状呈中度异型; 3 分:细胞核大小及形状不一致,有明显多形性。C.核分裂像 1 分:每 10 个高倍视野核分裂在 6 个以内者; 2 分:每 10 个高倍视野核分裂在 7-14 个之间者 3 分:每 10 个高倍视野核分裂在 14 个以上者。

根据三项 9 分评定标准,3~5 分为 I 级,6~7 分为 II 级,8~9 分为 III 级。

2 结果

在 657 例乳腺癌中,维汉民族间在肿瘤大小,组织学分级,ER、PR 及 Her-2、BRCA1 的表达差异有统计学意义,维族三阴性乳腺癌发生率高于汉族,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而在年龄、淋巴结转移中维汉两民族间无差异 ($P > 0.05$),见表 1。

维汉民族三阴性乳腺癌与 BRCA1 的表达均有显著相关性,见表 2。

表 1 汉族与维族乳腺癌的临床病理特征比较

Table 1 Comparison of the clinical and histological features of the Uyghur and Han women with breast cancer

Clinical and histological features	Han	Uyghur	χ^2	P
age (< 40)	105(25.8)	97(38.8)	4.432	0.0934
(≥ 40)	302(47.2)	153(61.2)		
Size of the tumor ≤ 2 cm	122 (30)	28(11.2)	6.734	0.0453
2-5cm	235(57.7)	151(60.4)		
> 5cm	50(12.3)	71(28.4)		
metaptosis of lymph node	198(48.6)	140(56.0)	3.3506	0.0672
nonmetaptosis	209(51.4)	110(44.0)		
histological grade I	85(20.9)	31(12.4)	13.8742	0.0010
II	189(46.4)	105(42.1)		
III	133(32.7)	114(45.6)		
ER(+)	302(74.2)	159(63.6)	8.3153	0.0039
(-)	105(25.8)	91(36.4)		
PR(+)	309(75.9)	162(64.8)	9.4381	0.0021
(-)	98(24.1)	88(35.2)		
Her-2 (0+)	113(27.8)	72(28.8)	61.5477	0.0000
(1+)	100(24.6)	57(22.8)		
(2+)	119(29.2)	76(30.4)		
(3+)	75(18.4)	45(18)		
triple negative breast	21(5.2)	37(14.8)	75.769	0.0000
not triple negative breast	386(94.8)	213(85.2)		
BRCA1(+)	171(42.0)	148(59.2)	10.5327	0.0017
(-)	236(58.0)	102(40.8)		

表 2 维汉民族三阴性乳腺癌与 BRCA1 的相关性

Table 2 Comparison of triple negative breast and BRCA1 expression between Uyghur and Han women's

BRCA1	Triple negative breast					
	Han			Uyghur		
	(+)	(-)	P	(+)	(-)	P
(+)	13	94	< 0.05	34	30	< 0.05
(-)	8	292		3	183	

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,就其一生而言,8位美国妇女中有1位将发生乳腺癌。而乳腺癌的发生率在亚洲国家也呈现逐渐上升的趋势^[6]。乳腺癌从年龄分布上看,欧美国家与我国乳腺癌患者的年龄结构有较大差别,欧美国家的乳腺癌以中老年居多,我国中位年龄比欧美发达国家提前10年左右^[7],本研究中,维汉族女性乳腺癌的平均发病年龄为49.7岁,与国内大部分研究结果一致^[8],低于个别研究结果^[9]。而维族组乳腺癌肿块较汉族组偏大,肿瘤最大径 ≥ 5 cm的维族患者其构成比明显高于汉族组,具有显著性差异,这推测与新疆维族群众以肉食为主的高脂饮食习惯有关^[1],维族女性中肥胖患者较多,而且维族患者中当地农民居多,他们自我保健意识相对落后,文化观念相对保守,发现肿瘤晚,就医时间晚,就医时部分肿瘤已到晚期,肿瘤体积较大。病理组织学分级资料显示,维族病例中III级病变所占比例高于汉族III级病例,统计学有明显差异,分析原因,可能与维族病例中存在部分ER、PR、Her-2受体都阴性的三阴性肿瘤,而三阴性肿瘤具有临床分期较晚,组织学分级较高的特点^[10-12]。

三阴性乳腺癌是指免疫组化染色雌激素受体(estrogenreceptor, ER)孕激素受体(progesteronereceptor, PR)和Her-2这3种乳腺肿瘤标记物表达均为阴性的乳腺癌^[13],目前临床对乳腺癌的治疗方法主要采用针对ER、PR受体抗内分泌治疗及针对Her-2受体的曲妥珠单抗治疗^[14,15],而对于三阴癌患者缺乏有效治疗方案^[16]。三阴性乳腺癌具有早期复发、转移,疾病进展快,无病生存率低,预后差的特点^[17,18],近几年一直是乳腺癌的研究热点。现有的研究显示,在西方,三阴性乳腺癌在美籍非裔人群中所占比例明显高于白人妇女(17.58% vs 3.7%)。患者年龄相对年轻(平均51.78岁),病期偏晚(III期占53.8%),具有更高的局部复发率(4.3%)、远处转移率(19%)和更高的死亡率(17.20%)^[19]。部分学者认为三阴性乳腺癌存在种族差异^[20]。Reis-Filho等^[21]还发现三阴性乳腺癌患者中美籍非裔妇女Cyclin E、pRB、p16、p21和AI的表达水平比白人更高,说明不同种族三阴性乳腺癌患者的临床特点并不相同,本研究显示维族患者乳腺癌的三阴癌要明显多于汉族患者,差异有显著统计学意义,对汉族及维族三阴性乳腺癌患者进行研究分析,可加深对此类乳腺癌的认识,可为潜在的干预及治疗措施提供依据。

BRCA1是一种位于染色体17q21上的抑癌基因,通过参与DNA修复、mRNA转录、调节细胞周期和蛋白质的合成而发挥抑癌作用^[22]。Turner等^[23]的研究表明三阴性乳腺癌组中BRCA1的mRNA含量远低于非三阴性乳腺癌组,而BRCA1的抑制子ID4的含量是对照组的9倍,充分说明BRCA1的失活是导致三阴性乳腺癌的原因之一,本次研究显示维族患者的BRCA1基因表达明显高于汉族病例,维汉民族间三阴癌及BRCA1的表达统计学均有显著差异,且维汉民族三阴性乳腺癌与BRCA1的表达存在相关性,提示维族患者三阴性乳腺癌可能与BRCA1基因的突变有关,且根据BRCA1突变的三阴癌患者的临床预后较差^[23,24],推断出维族乳腺癌预后不良的患者比例高于汉族患者,但维族患者中三阴癌比例升高的原因及

BRCA1与其他分子标志物的关系^[25-27],应进一步深入研究。

总之,乳腺癌乳腺癌的发病率在不断升高,而新疆地区维族女性乳腺癌的肿瘤体积较大,病理学分级较高,三阴癌比例明显高于汉族乳腺癌患者,提示乳腺癌的临床特征和病理特点存在维汉民族间的差异,下一步应深入研究其分子标志物及传导通路,深入探讨维族乳腺癌三阴癌高发的分子机制,从而选择更有效的化疗药物和靶向药物,为临床提供帮助。

参考文献(References)

- [1] 成芳,木克代斯,司马义,等.新疆维吾尔族女性乳腺癌危险因素病例对照研究[J].中国卫生统计,2010,27(4):364-368
Cheng Fang, Mu Ke-daisi, Si Ma-yi, et al. A Case-control Study on Risk Factors of Uyur Nationality with Breast Cancer in Xinjiang Area[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2010, 27(4): 364-368
- [2] 成芳,张茜,刘卫华,等.新疆2019例汉族、维吾尔族乳腺癌临床病理资料分析[J].肿瘤防治研究,2010,37(11):267-269
Cheng Fang, Zhang Qian, Liu Wei-hua, et al. Clinicopathologic Analysis of 2019 Breast Cancer Patients with Han and Uyur Nationalities in Xinjiang Area [J]. Cancer reseach on prevention and treatment, 2010, 37(11): 267-269
- [3] 蒋威华,欧江华,张国庆,等.汉族与维吾尔族三阴性乳腺癌临床特征及预后差异分析[J].中国肿瘤临床,2011,38(24):1578-1583
Jiang Wei-hua, Ou Jiang-hua, Zhuang Guo-qing, et al. Triple-negative breast cancer of Han and Uyur: clinical features and prognosis[J]. China tumor clinical, 2011, 38(24): 1578-1583
- [4] Yang Q, Sakurai T, Mori I. Prognostic significance of BRCA1 expression in Japanese sporadic breast carcinoma [J]. Cancer, 2010, 92(1): 54-60
- [5] Elson CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer.1. The value of histological grade in breast cancer:experience from a large study with long-term follow-up [J]. Histopathology, 1991, 19: 403-410
- [6] 饶南燕,周捷,赵林,等.219例中国汉族遗传性乳腺癌患者BRCA1和BRCA2突变的研究[J].中国癌症杂志,2008,18(5):370-375
Rao Nan-yan, Zhou Jie, Zhao Lin, et al. BRCA1 and BRCA2 deleterious mutation in 219 Han Chinese hereditary breast cancer patients[J]. China oncology, 2008, 18(5): 370-375
- [7] 李军楠,刘晓东,董国雷,等.2342例乳腺癌患者临床病理学特征及预后分析[J].中国肿瘤临床,2012,39(5):287-291
Li Jun-nan, Liu Xiao-dong, Dong Guo-lei, et al. Clinical Features and Multivariate Cox Regression Prognostic Analysis of Operable Breast Cancer: A Report of 2342 Cases [J]. Chinese Journal Of Clinical Oncology, 2012, 39(5): 287-291
- [8] 刘红,荀培,陈可欣,等.天津市近20年女性乳腺癌患者临床病理特点及预后变化趋势分析[J].中华医学杂志,2007,87(34):2405-2407
Liu Hong, Xun Pei, Chen Ke-xin, et al. The trend of clinical characteristics and pmlmosis of women's breast cancer 1981-2000 [J]. National Medical Journal Of China, 2007, 87(34): 2405-2407
- [9] 卫旭彪,韩斌琛,白辰光,等.上海部分地区30年女性乳腺癌发生的临床病理学差异比较[J].临床与实验病理学杂志,2010,26(5):528-531
Wei Xu-biao, Han Cheng-chen, Bai Chen-guang, et al. Comparison of clinicopathological difference between incidences of female breast

- cancer during the latest 30 years in partial area of Shanghai [J]. Chinese Journal Of Clinical and Experimental Pathology, 2010, 26(5): 528-531
- [10] Siziopikou KP, Cobleigh M. The basal subtype of breast carcinomas may represent the group of breast tumors that could benefit from EGFR-targeted therapies[J]. Breast, 2007, 16: 104-107
- [11] 高运宾, 冀学宁. 三阴性乳腺癌的生物学特点和治疗进展[J]. 中国临床研究, 2012, 25(5): 417-419
- Gao Yun-bin, Ji Xue-ning. The biology feature and therapy progression of triple-negative breast cancer [J]. Chinese Journal Of Clinical Research, 2012, 25(5): 417-419
- [12] Pieńkowski T, Zielinski CC. Trastuzumab treatment inpatients with breast cancer and metastatic CNS disease[J]. Ann Oncol, 2010, 21(5): 917-924
- [13] Yaser R, Anil K, Sudeshna Bandyopadhyay, et al. Clinical and biological relevance of enhancer of zeste homolog 2 in triple-negative breast cancer[J]. Human Pathology, 2012, 43: 1638-1644
- [14] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer: therapeutic options[J]. Lancet Oncol 2007, 8: 235-244
- [15] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7): 1145-1153
- [16] Burness ML, Grushko TA, Olopade OI. Epidermal growth factor receptor in triple-negative and basal-like breast cancer: promising clinical target or only a marker[J]. Cancer J, 2010, 16(1): 23-32
- [17] 廖仕, 喻莉, 李金蕊, 等. 三阴性乳腺癌的临床特点及治疗进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2012, 6(1): 91-96
- Liao Shi, Yu Li, Li Jin-xin, et al. The clinical feature and therapy progression of triple-negative breast cancer [J]. Chinese Journal of breast disease, 2012, 6(1): 91-96
- [18] 杨德宏, 刘红, 赵晶. 三阴性乳腺癌临床病理特征及预后分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35: 501-504
- Yang De-hong, Liu Hong, Zhao Jing. Clinicopathologic features and prognosis of triple negative breast cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2008, 35: 501-504
- [19] Wang S, Yang H, Tong F, et al. Response to neoadjuvant therapy and disease free survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. Gan To Kagaku Ryohom, 2009, 36(2): 255-258
- [20] Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, et al. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 121: 479-483
- [21] Nelson NJ. Breast cancer prevention in high-risk women: searching for new options[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(9): 710-711
- [22] Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review [J]. Histopathology, 2008, 52(1): 108-118
- [23] Turner NC, Reis-Filho JS, Russell AM, et al. BRCA1 dysfunction in sporadic basal-like breast cancer[J]. Oncogene, 2007, 26(14): 2126-2132
- [24] 陈玉娟, 王晓东, 汪静. 三阴性乳腺癌的特征及治疗现状 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(9): 1024-1027
- Chen Yu-juan, Wang Xiao-dong, Wang Jing. Characters and therapy of triple-negative breast cancer [J]. Chin J Basic Clin Gener Surg. 2012, 19(9): 1024-1027
- [25] Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 115(2): 359-363
- [26] Ueno NT, Zhang D. Targeting EGFR in triple negative breast cancer [J]. J Cancer, 2011, 2: 324-328
- [27] Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(3): 627-636

(上接第 4923 页)

- [11] 沈颖, 王力强. 炒粳米粉预防能全力引起的脑卒中患者腹泻 108 例临床观察[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(6): 505-507
- Shen Ying, Wang Li-qiang. Observation of fried rice powder on preventing diarrhea induced by Nutrison in 108 stroke patients[J]. Drugs & Clinic, 2011, 26(6): 505-507
- [12] 门中华. 急性脑卒中合并肺部感染相关因素及对预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(10): 2053-2055
- Men Zhong-hua. Risk factors for pulmonary infections in patients with acute cerebral apoplexy and influence on prognosis [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2012, 22(10): 2053-2055
- [13] 陈洁芳, 邱至平, 邱伟文, 等. 老年急性脑卒中患者并发肺部感染病原学及药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 172-174
- Chen Jie-fang, Wu Zhi-ping, Qiu Wei-wen, et al. Pathology of complicated pulmonary infection in patients with acute stroke and drug sensitivity [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2011, 21(1): 172-174
- [14] Davis JP, Wong AA, Schluter PJ, et al. Impact premorbid undernutrition on outcome in stroke patients[J]. Stroke, 2004, 35(8): 1930-1934
- [15] He Huang, Kang R, Zhao Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e81305
- [16] Guan YT, Mao LL, Jia J, et al. Postischemic administration of a potent PTEN inhibitor reduces spontaneous lung infection following experimental stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(12): 990-993
- [17] Hamidon BB, Raymond AA. Risk factors and complications of acute ischaemic stroke patients at Hospital University Kebangsaan Malaysia (HUKM)[J]. Med J Malaysia, 2003, 58(4): 499-505
- [18] Adinolfi LE, Restivo L, Guerrero B, et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke[J]. Atherosclerosis, 2013, 231(1): 22-26
- [19] Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, et al. Risk factors for Clostridium difficile toxin-positive nosocomial diarrhoea [J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 28(3): 231-237
- [20] Hsu LC, Fuh JL. Readmission after stroke: Recurrence or infection? [J]. J Chin Med Assoc, 2013, 76(12): 659-660