

• 论 著 •

Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 在三阴性乳腺癌患者中的表达变化^{*}

赵长燕¹, 张明慧¹, 贺红梅¹, 周 杰²

1. 秦皇岛市妇幼保健院病理科, 河北秦皇岛 066000; 2. 高县人民医院内科, 四川宜宾 645150

摘要:目的 探讨三阴性乳腺癌患者紧密连接蛋白-4(Claudin-4)、叉头框蛋白 C1(Foxc1)、p53、表皮生长因子受体(EGFR)、细胞角蛋白 5/6(CK5/6)及细胞增殖核抗原(Ki-67)的表达变化。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月秦皇岛市妇幼保健院的 90 例三阴性乳腺癌患者作为观察组, 以及同期 90 例非三阴性乳腺癌患者作为对照组。比较两组患者组织中 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 阳性率, 观察组不同年龄、肿瘤分期、组织学分级及淋巴结转移情况患者上述指标的阳性率, 采用 Spearman 相关性分析组织 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 与临床病理参数的关系。结果 观察组组织 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 阳性率显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组中不同年龄及肿瘤分期患者的上述指标阳性率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 不同组织学分级及淋巴结转移情况患者的上述指标阳性率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示, 组织中 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 与组织学分级及淋巴结转移呈正相关($P < 0.05$)。结论 三阴性乳腺癌患者组织中 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 呈高表达, 且与组织学分级及淋巴结转移情况密切相关。

关键词:三阴性乳腺癌; Claudin-4; Foxc1; p53; EGFR; CK5/6; Ki-67; 临床病理参数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.014 **中图法分类号:**R737.9

文章编号:1673-4130(2023)19-2377-04

文献标志码:A

Expression changes of Claudin-4, Foxc1, p53, EGFR, CK5/6 and Ki-67 in patients with triple negative breast cancer^{*}

ZHAO Changyan¹, ZHANG Minghui¹, HE Hongmei¹, ZHOU Jie²

1. Department of Pathology, Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China; 2. Department of Internal Medicine, the People's Hospital of Gaoxian County, Yibin, Sichuan 645150, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression change of tissue Claudin-4, Foxc1, p53, EGFR, CK5/6 and Ki-67 in patients with triple negative breast cancer. **Methods** Ninety patients with triple-negative breast cancer in Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the observation group, and ninety patients with non-triple negative breast cancer during the same period were selected as the control group. The positive rates of Claudin-4, Foxc1, p53, EGFR, CK5/6 and Ki-67 were compared between the two groups, and the positive rates of the above indicators in patients with different ages, tumor stages, histological grades and lymph node metastasis were observed. Spearman correlation was used to analyze the relationship between Claudin-4, Foxc1, p53, EGFR, CK5/6 and Ki-67 and clinicopathological parameters. **Results** The positive rates of Claudin-4, Foxc1, p53, EGFR, CK5/6 and Ki-67 in observation group were significantly higher than those in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no significant difference in the positive rate of the above indexes among patients with different ages and tumor stages in the observation group ($P > 0.05$), but there was significant difference in the positive rate of the above indexes among patients with different histological grades and lymph node metastasis ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that Claudin-4, Foxc1, p53, EGFR, CK5/6 and Ki-67 were positively correlated with histological grade and lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion** Claudin-4, Foxc1, p53,

^{*} 基金项目: 秦皇岛市科学技术局项目(202005A028)。

作者简介: 赵长燕, 女, 副主任技师, 主要从事肿瘤病理学研究。

表 2 观察组不同病理特征患者 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 阳性率比较[*n*(%)]

项目	<i>n</i>	Claudin-4	Foxc1	p53	EGFR	CK5/6	Ki-67
年龄(岁)							
≤50	41	27(65.85)	28(68.29)	30(73.17)	26(63.41)	27(65.85)	29(70.73)
>50	49	34(69.39)	38(77.55)	40(81.63)	33(67.35)	38(77.55)	42(85.71)
χ^2		0.128	0.978	0.925	0.153	1.522	3.009
<i>P</i>		0.720	0.322	0.336	0.695	0.217	0.083
肿瘤分期							
I~II期	30	18(60.00)	20(66.67)	21(70.00)	17(56.67)	19(63.33)	21(70.00)
III~IV期	60	43(71.67)	46(76.67)	49(81.67)	42(70.00)	46(76.67)	50(83.33)
χ^2		1.246	1.023	1.575	1.575	1.772	2.135
<i>P</i>		0.264	0.311	0.209	0.209	0.183	0.144
组织学分级							
I~II级	39	14(35.90)	19(48.72)	20(51.28)	13(33.33)	18(46.15)	21(53.85)
III级	51	47(92.16)	47(92.16)	50(98.04)	46(90.20)	47(92.16)	50(98.04)
χ^2		32.029	21.325	27.954	31.646	23.313	25.916
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
淋巴结转移情况							
阴性	20	9(45.00)	10(50.00)	11(55.00)	8(40.00)	10(50.00)	11(55.00)
阳性	70	52(74.29)	56(80.00)	59(84.29)	51(72.86)	55(78.57)	60(85.71)
χ^2		6.109	7.159	7.719	7.437	6.330	8.811
<i>P</i>		0.013	0.007	0.005	0.006	0.011	0.002

2.3 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 与临床病理参数的关系 相关性分析显示,组织中 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 与组织学分级及淋巴结转移呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 组织 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 与临床病理参数的关系分析

指标	组织学分级		淋巴结转移情况	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Claudin-4	0.831	<0.05	0.651	<0.05
Foxc1	0.896	<0.05	0.660	<0.05
p53	0.873	<0.05	0.733	<0.05
EGFR	0.906	<0.05	0.695	<0.05
CK5/6	0.869	<0.05	0.776	<0.05
Ki-67	0.798	<0.05	0.803	<0.05

3 讨 论

三阴性乳腺癌是乳腺癌中预后相对较差的类型,其具有较为特殊的生物学行为,远处转移的风险相对较高,晚期患者的 5 年生存率较低,是临床重视程度极高的一类疾病^[6-7]。而临床中与三阴性乳腺癌相关的诊治研究中,与疾病发生发展相关的组织指标的表达变化研究相对较多,且涉及的研究指标较多。

Claudin-4 作为紧密连接蛋白家族的主要成员之一,在消化系统及泌尿系统肿瘤中的表达变化对细胞内的多条信号转导通路等有较大影响^[8],但是关于其对三阴性乳腺癌的影响的研究较少。Foxc1 是与细胞迁移、分化等密切相关的指标,既往有研究显示,其在多类恶性肿瘤患者中呈现过表达状态^[9]。p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 等是在乳腺癌中研究相对较多的指标,其在肿瘤细胞周期变化及 DNA 修复能力等方面均有较强作用,同时也与肿瘤新生血管生成及肿瘤细胞增殖等密切相关^[10-14]。

本研究结果显示,三阴性乳腺癌患者组织 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 阳性率显著高于非三阴性乳腺癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$),说明上述指标对于区别三阴性与非三阴性乳腺癌有一定价值,这可能与三阴性乳腺癌的转移侵袭能力等相对更高有关;本研究结果还显示,不同年龄及肿瘤分期的三阴性乳腺癌患者的上述指标阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),而不同组织学分级及淋巴结转移情况的三阴性乳腺癌患者的上述指标阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究中,相关性分析显示,组织中 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 与组织学分级及淋巴结转移呈正相关($P<0.05$),提示组织中 Claudin-4、Foxc1、p53、

EGFR、CK5/6 及 Ki-67 在对三阴性乳腺癌的组织学分级及淋巴结转移情况也有一定的检测意义。分析原因可能为:三阴性乳腺癌的侵袭程度较高,转移风险较大,而与肿瘤侵袭转移相关的各类指标也表达水平相对较高^[15-17]; Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 等作为与疾病相关血管生成、细胞增殖及 DNA 修复等多方面相关的指标,其表达水平高往往提示疾病的侵袭性强,疾病进展与转移的风险高^[18-20]。周敏^[10]研究显示,阴性乳腺癌病灶组织 Ki-67、p53 及 EGFR 表达水平平均显著升高,与本研究结果基本一致,而周敏的研究还显示,化疗后患者 Ki-67、p53 及 EGFR 表达水平呈不同程度的降低,尤其是治疗效果较好者,上述指标表达水平降低幅度更大。徐甜甜等^[18]研究也显示,p53、Ki67、CK5/6 与三阴性乳腺癌肿瘤分期、分级及转移的关系,也与本研究结果相近。

综上所述,三阴性乳腺癌患者组织中 Claudin-4、Foxc1、p53、EGFR、CK5/6 及 Ki-67 呈高表达,且与组织学分级及淋巴结转移情况密切相关,对三阴性乳腺癌的诊断价值相对较高。

参考文献

- [1] 刘平贤,张浩,李伟汉,等. 乳腺癌组织中 Pokemon、TYK2 表达与临床病理参数及 p53 的关系分析[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(4): 775-777.
- [2] 陈功泉,石琳,胡卯秀,等. 三阴性乳腺癌的超声图像特征及其与 p53、BRCA1 蛋白表达的相关性[J]. 临床超声医学杂志, 2021, 23(6): 406-409.
- [3] 徐英杰,李巍. 三阴性乳腺癌早期患者雄激素受体、Ki67、p53、表皮生长因子受体表达水平及其与临床病理特征关系研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(12): 1594-1597.
- [4] 陈霞,邓晶,栗翠英,等. 三阴性乳腺癌患者超声造影征象及其与抑癌蛋白 p53、细胞角蛋白 5/6 的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(18): 16-22.
- [5] SHOUSHA S, ANSCOMBE O, MCFARLANE T. All benign and malignant apocrine breast lesions over-express Claudin 1 and 3 and are negative for Claudin 4[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(2): 1073-1078.
- [6] 范姣. 雄激素受体与肿瘤浸润性淋巴细胞对三阴性乳腺癌预后影响的相关性分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [7] 章国晶,林超,刘利娜,等. 三阴性乳腺癌的 p53、Ki-67 蛋白表达情况与中医辨证分型的关系[J]. 糖尿病天地, 2021, 18(2): 15-16.
- [8] 王文廉,屈中玉,李雪平,等. 紧密连接蛋白 Claudin-3 与三阴性乳腺癌患者临床特征的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(12): 2059-2062.
- [9] TANG L, JIN J, XU K, et al. SOX9 interacts with FOXC1 to activate MYC and regulate CDK7 inhibitor sensitivity in triple-negative breast cancer[J]. Oncogenesis, 2020, 9(5): 47.
- [10] 周敏. 三阴性乳腺癌新辅助化疗前后原发灶 Ki-67、p53、EGFR 的表达变化及预后分析[D]. 吉首: 吉首大学, 2021.
- [11] 郑书荣,黄奇迪,傅维达,等. 髓样分化蛋白 2 通过调控 EGFR 信号通路影响三阴性乳腺癌紫杉醇耐药性[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(3): 309-313.
- [12] 陶玉梅,任晓燕,袁明明,等. 718 例浸润性乳腺癌分子分型中 CK5/6 和 EGFR 的表达及临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021, 37(1): 17-22.
- [13] 梁丹丹,王春苗,李俊莹,等. 含表皮生长因子受体(EGFR)启动子萤光素酶报告基因的三阴性乳腺癌细胞模型的建立[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(10): 918-923.
- [14] 王昭君,卢鸯鸯,戴燕燕,等. CK5/6 在浸润性乳腺癌中的表达及预后意义[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(12): 99-103.
- [15] 司惠妍,李靖若,吕思琦,等. 血小板内皮黏附分子-1 与表皮生长因子受体在乳腺浸润性导管癌中表达的关系及意义[J]. 河南医学研究, 2020, 29(30): 5585-5588.
- [16] SHEN M, JIANG Y Z, WEI Y, et al. Tinagl1 suppresses triple-negative breast cancer progression and metastasis by simultaneously inhibiting Integrin/FAK and EGFR signaling[J]. Cancer Cell, 2019, 35(1): 64-80.
- [17] 梁文辉,李娜,李永真,等. lncRNA FOXCUT-mRNA FOXC1 基因对乳腺癌增殖能力的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(5): 585-588.
- [18] 徐甜甜,何向明,吴俊兰,等. 三阴性乳腺癌患者组织中 p53、Ki67、CK5/6、AR 表达水平及其临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(18): 2259-2263.
- [19] MOY B, RUMBLE R B, COME S E, et al. Chemotherapy and targeted therapy for patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer that is either endocrine-pretreated or hormone receptor-negative: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(35): 3938-3958.
- [20] 李江涛,刘薇,姜丽娜. 外周血 CK5/6、CK14 和 CK17 mRNA 表达水平对三阴性乳腺癌预后的预测价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(11): 1918-1922.

(收稿日期: 2023-02-17 修回日期: 2023-06-29)