

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.015

唾液酸化 Lewis X 表达对三阴性乳腺癌复发的影响

董桂银

(淄博职业学院护理学院,山东淄博 255314)

摘要:目的 探讨唾液酸化 Lewis X(SLeX)表达对三阴性乳腺癌(TNBC)患者肿瘤复发的影响。方法 以符合条件的 162 例 TNBC 患者为研究对象。临床病理特点从病历获得,随访以电话随访为主,辅以住院随访、门诊随访。生存率估算应用 Kaplan-Meier 法,组间生存率曲线差异采用 Log-rank 检验。结果 26 例(16.0%)SLeX 阳性(阳性组),136 例(84.0%)SLeX 阴性(阴性组)。阳性组有较高的 pN 分期。阳性组和阴性组的 5 年无复发生存(RFS)率分别为 65.6%和 85.8%,2 组的 RFS 曲线差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析表明 RFS 率与年龄、pN 分期、SLeX 表达状态相关($P < 0.05$)。结论 SLeX 阳性与三阴性乳腺癌患者复发有一定关系。

关键词:唾液酸类;复发;三阴性乳腺肿瘤

中图分类号:R736.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)28-3741-03

Impact of sialyl Lewis X expression on tumor recurrence in patients with triple negative breast cancer

Dong Guiyin

(Department of Professional Teaching, Zibo Vocational Institute, Zibo, Shandong 255314, China)

Abstract: Objective To explore the impact of sialyl Lewis X(SLeX) expression on tumor recurrence in patients with triple negative breast cancer(TNBC). **Methods** This study was a retrospective cohort study on 162 hospitalized TNBC patients meeting the conditions. Clinical and pathological characteristics were acquired from medical records. The main form of follow-up was telephone follow-up, supplemented by patient follow-up and out-patient follow-up. Kaplan-Meier method was used to estimate the survival rate. The survival difference between the two groups was compared by the Log-rank test. **Results** A total of 26 patients (16.0%) were SLeX-positive(SLeX positive group) and 136 patients(84.0%) were SLeX-negative(SLeX negative group). SLeX positive group were more likely to present with advanced pathologic nodal stage. The 5-year RFS rate were 65.6% and 85.8% in SLeX positive group and SLeX negative group, respectively. RFS curves of the two groups were significantly different($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that RFS was significantly associated with age, pN stage and SLeX expression status($P < 0.05$). **Conclusion** SLeX positive expression is an independent risk factor for tumor relapse in patients with triple-negative breast cancer, which has a certain significance for further risk stratification and targeted therapy.

Key words: sialic acids; recurrence; triple negative breast cancer

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, 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-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)均为阴性的乳腺癌。TNBC 一个重要的肿瘤生物学特性是具有较强的侵袭性,并且缺乏有效的靶向药物治疗,因此其预后通常较差^[1-2]。与其他乳腺癌亚型相比, TNBC 术后 3 年内有较高的远处复发率和病死率^[3-5]。因此,探讨 TNBC 患者的预后除了要考虑传统的病理因素(如病理类型、TNM 分期等)之外,还有必要识别其他因素如某些生物标志物对预后的影响。唾液酸化 Lewis X(sialyl Lewis X, SLeX)抗原是近年发现的肿瘤标志物,属 Lewis 血型决定簇 II 型抗原。据报道 SLeX 与大肠癌^[6]和髓母细胞瘤^[7]的预后密切相关。有研究表明某些乳腺癌细胞株也存在 SLeX 表达^[8],但是目前评价 SLeX 表达对 TNBC 预后影响的研究较少。因此,本研究的目的是探讨 SLeX 表达对 TNBC 患者肿瘤复发的影响,为 TNBC 患者进一步危险分层及指导靶向治疗提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2008 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日在该院行根治性手术治疗的 181 例 TNBC 患者, TN-

BC 的诊断主要依据术后病理。其中 3 例术后死于围术期并发症、16 例无法联系而排除在外,因此纳入分析的研究对象共 162 例。所有患者均为女性,年龄 36~71 岁,中位年龄为 51 岁。

1.2 方法 本研究属于回顾性的随访研究。临床病理资料如年龄、手术类型、病理特点、辅助放疗等主要从病历中获得。SLeX 的检测应用免疫组织化学催化信号放大法。鼠抗 SLeX mAb、CSA 试剂盒和 BT(生物素化酪胺分子)均为丹麦 Dako 公司产品。两人双盲观察切片,阳性染色细胞百分数大于 5% 定义为 SLeX 阳性^[9], SLeX 阳性命名为阳性组,反之则为阴性组。

随访以门诊随访为主,辅以电话随访、住院随访等。随访起点事件为手术,终点事件为肿瘤复发。随访截止日期为 2013 年 6 月 30 日。对于搬迁的患者可利用身份证号码通过派出所查找新地址和联系方式,或通过联系家属间接找到患者。无复发生存(RFS)期定义为手术至诊断为肿瘤复发日期之间的时间。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件进行数据分析,连续变量用中位数(全距)表示,分类变量用绝对数(%)表示。两独立样本之间的比较采用 χ^2 检验。生存率估算应用 Kaplan-

Meier 法, 两条生存曲线之间的比较采用 Log-rank 检验。RFS 的单因素和多因素预后分析使用 Cox 比例风险回归模型。所有的检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床病理特点 162 例研究对象中, 26 例 (16.0%) SLeX 阳性 (阳性组), 136 例 (84.0%) SLeX 阴性 (阴性组)。阳性组有较高的 pN 分期 ($P < 0.05$)。年龄、手术类型、pT 分期、病理类型、组织学分级、辅助化疗和放疗组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组的临床病理特点比较 [$n(\%)$]

项目	阴性组 ($n=136$)	阳性组 ($n=26$)	χ^2	P
年龄(岁)			3.180	0.075
<51	88(64.7)	12(46.2)		
≥ 51	48(35.3)	14(53.8)		
手术类型			0.191	0.662
改良根治术	99(72.8)	20(76.9)		
保乳手术	37(27.2)	6(23.1)		
pT 分期			1.444	0.486
T ₁	53(39.0)	8(30.8)		
T ₂	75(55.1)	15(57.7)		
T ₃	8(5.9)	3(11.5)		
pN 分期			8.837	0.032
N ₀	90(66.2)	11(42.3)		
N ₁	32(23.5)	7(26.9)		
N ₂	7(5.1)	4(15.4)		
N ₃	7(5.1)	4(15.4)		
病理类型			0.091	0.764
浸润性导管癌	123(90.4)	24(92.3)		
其他	13(9.6)	2(7.7)		
组织学分级			1.185	0.553
1	2(1.5)	0		
2	37(27.2)	5(19.2)		
3	97(71.3)	21(80.8)		
辅助化疗			0.008	0.929
有	116(85.3)	22(84.6)		
无	20(14.7)	4(15.4)		
辅助放疗			0.403	0.526
无	64(47.1)	14(53.8)		
有	72(52.9)	12(46.2)		

2.2 复发情况 阳性组 RFS 时间中位数为 26.6 个月 (4.20~62.5 个月), 5 年 RFS 率为 65.6%; 阴性组 RFS 时间中位数为 33.7 个月 (6.20~65.7 个月), 5 年 RFS 率为 85.8%, 两组的 RFS 曲线差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.869, P = 0.003$), 见图 1。

2.3 RFS 的危险因素分析 单因素和多因素分析均显示, RFS 与年龄、pN 分期、SLeX 状态相关 ($P < 0.05$), 见表 2、表

3。其中 SLeX 表达是影响 RFS 的独立危险因素, 与阳性组比较, 阴性组的 HR(95%CI) 值为 2.834(1.145~8.292)。

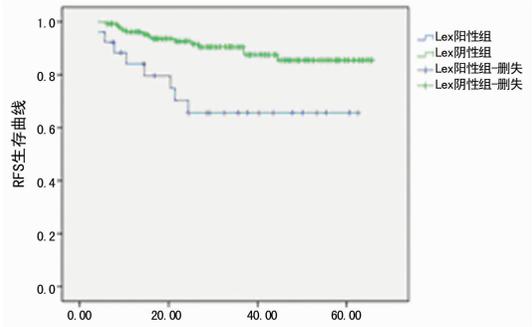


图 1 两组的 RFS 生存曲线比较

表 2 RFS 的单因素分析

变量	对比组	参照组	HR(95%CI)	P
年龄(岁)	<51	≥ 51	0.357(0.118~0.935)	0.039
手术类型	保乳手术	改良根治术	1.437(0.528~3.279)	0.327
pT 分期	T ₁	T ₂₋₃	1.514(0.689~4.577)	0.313
pN 分期	N ₀	N ₁₋₃	2.133(1.032~6.788)	0.028
病理类型	浸润性导管癌	其他	1.739(0.682~3.259)	0.435
组织学分级	1~2	3	1.148(0.439~3.227)	0.817
辅助化疗	无	有	1.245(0.457~3.495)	0.768
辅助放疗	无	有	1.122(0.475~2.469)	0.747
SLeX	阴性	阳性	2.512(1.156~4.468)	0.024

表 3 RFS 的多因素分析

变量	对比组	参照组	HR(95%CI)	P
年龄(岁)	<51	≥ 51	0.272(0.121~0.837)	0.041
pN 分期	N ₀	N ₁₋₃	1.977(1.128~4.145)	0.021
SLeX	阴性	阳性	2.834(1.145~8.292)	0.034

3 讨论

本研究结果显示阳性组有较高的病理淋巴结分期。这与一些研究结果相似, 据 Schultz 等^[10]报道, 异常的唾液酸表达与肿瘤细胞转移密切相关。国内的研究也表明, 有淋巴结转移者乳腺癌原发灶 SLeX 阳性率明显高于无淋巴结转移者^[8]。这些结果均表明, SLeX 表达与肿瘤发生淋巴结转移密切相关, 提示 SLeX 可能会影响到肿瘤的进展和预后。

本研究的重要结果是, SLeX 阳性 TNBC 患者的 RFS 明显低于 SLeX 阴性患者, 且 SLeX 是影响 RFS 的独立因素。其他肿瘤如髓母细胞瘤的有关研究也有类似的结果^[7]。St Hill^[6]发现, SLeX 表达阳性的大肠癌患者其远处转移率高于阴性者。癌细胞侵袭、转移是影响恶性肿瘤患者预后的主要因素, 而 SLeX 作为一类细胞粘附分子, 能够与配体分子选择性结合, 通过与细胞外基质或血管内皮细胞黏附而移动, 从而形成转移灶。Elola 等^[11]已经观察到, SLeX 抗原能够介导乳腺癌细胞黏附到血管内皮细胞。因此 SLeX 表达状况与乳腺癌转移潜能有关, 这可能是 SLeX 阳性患者复发率较高的原因。另外, 本研究同时发现 pN 和年龄均为影响 RFS 的独立因素。无淋巴结转移属于保护性因素, 而较小的年龄是复发的危险因素, 这与耿文文等^[12-14]的研究结果相似。目前并不清楚年龄影响预后的确切机制, 大样本、前瞻性的研究以证实和探讨年龄与预后的关系很有必要。

从本研究的结果来看, SLeX 可以作为反映乳腺癌复发的一个指标, 从新的角度为 TNBC 的危险分层提供了一个较为

客观的参考依据。另外, SLeX 与复发的密切关系对于指导治疗也有一定的意义。目前, 已经有研究利用抗-SLeX 的抗体来抑制 SLeX-阳性细胞和血管内皮之间的结合^[11]。针对 SLeX 抗原靶向治疗的疗效还需要前瞻性的临床试验进一步证实。

本研究存在数个缺陷。首先, 此项研究为回顾性的随访研究, 某些潜在的可能影响复发的因素难以完全控制; 其次, 本研究去除了部分无法联系的患者, 因此可能存在选择偏倚影响结果的准确性; 第三, 本研究的样本量较小, 尤其是 SLeX 阳性的患者, 而且随访时间也相对较短。

总之, 本研究结果表明, SLeX 是影响 TNBC 患者复发的独立危险因素, 这对于患者进一步的危险分层和靶向治疗均具有一定的指导意义。

参考文献:

[1] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20):1938-1948.

[2] Stockmans G, Deraedt K, Wildiers H, et al. Triple-negative breast cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2008, 20(6):614-620.

[3] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109(1):25-32.

[4] Cleator S, Heller W, Coombes RC. Triple-negative breast cancer; therapeutic options[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(3):235-244.

[5] Boyle P. Triple-negative breast cancer; epidemiological considerations and recommendations[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 6):vi7-12.

[6] St Hill CA. Interactions between endothelial selectins and Cancer cells regulate metastasis[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16(16):3233-3251.

[7] Read TA, Fogarty MP, Markant SL, et al. Identification of CD15 as a marker for tumor-propagating cells in a mouse model of medulloblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(2):135-147.

[8] 尚培中, 张金江, 贾国洪, 等. 基质金属蛋白酶-2 和唾液酸化 Lewis-X 在乳腺癌中的表达及其意义[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2(2):28-31.

[9] Koh YW, Lee HJ, Ahn JH, et al. Expression of lewis X is associated with poor prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(6):746-753.

[10] Schultz MJ, Swindall AF, Bellis SL. Regulation of the metastatic cell phenotype by sialylated glycans[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(3/4):501-518.

[11] Elola MT, Capurro MI, Barrio MM, et al. Lewis x antigen mediates adhesion of human breast carcinoma cells to activated endothelium. Possible involvement of the endothelial scavenger receptor C-type lectin [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 101(2):161-174.

[12] 耿文文, 张斌, 梁新瑞, 等. 年龄对保乳术后局部复发风险的影响[J]. *肿瘤*, 2012, 32(12):1009-1014.

[13] 王立泽, 欧阳涛, 王天峰, 等. 乳腺癌保乳治疗后局部复发的临床研究[J]. *中华外科杂志*, 2010, 48(24):1851-1854.

[14] 崔树德. 乳腺癌保守手术治疗后同侧局部复发危险因素的探讨[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2003, 10(5):421-423.

(收稿日期:2014-05-10 修回日期:2014-07-19)

(上接第 3740 页)

[2] Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer [J]. *Gut*, 2001, 48(2):225-229.

[3] Yamamoto H, Yube T, Isoda N, et al. A novel method of endoscopic mucosal resection using sodium hyaluronate [J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 50(2):251-256.

[4] Ohkura Y, Iizuka T, Kikuchi D, et al. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal cancer associated with achalasia[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2013;24(2):161-166.

[5] 靳玉兰, 张伟, 刘伯齐, 等. 食管原位癌及癌前病变组织中 Ki67、p53 蛋白异常表达的研究[J]. *中华病理学杂志*, 2000, 29(3):61-62.

[6] 朱良松, 单红, 王美玲, 等. 内镜黏膜切除术治疗早期食管癌及癌前病变[J]. *中华消化内镜杂志*, 2008, 25(6):328-330.

[7] 张惠晶, 罗纪, 王轶淳, 等. 碘染色在早期食管癌及癌前病变诊治中的价值[J]. *中国内镜杂志*, 2010, 16(5):459-461.

[8] Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(5):AB123.

[9] Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujits M, et al. Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper [J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(3):387-390.

[10] Fujishiro M, Kodashima S, Goto O, et al. Endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell neoplasms [J]. *Dig Endosc*, 2009, 21(2):109-115.

[11] Shi Q, Zhong YS, Yao LQ, et al. Endoscopic submucosal dissection for treatment of esophageal submucosal tumors originating from the muscularis propria layer [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(6):1194-1200.

[12] Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, et al. Safety and efficacy of multiband mucodectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus [J]. *Endoscopy*, 43(3):177-183.

[13] Pierce MC, Vila PM, Polydorides AD, et al. Low-cost endomicroscopy in the esophagus and colon [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(9):1722-1724.

[14] Enestvedt BK, Ginsberg GG. Advances in endoluminal therapy for esophageal cancer [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2013, 23(1):17-39.

(收稿日期:2014-05-26 修回日期:2014-07-10)