

• 论 著 •

乳腺癌组织中 GATA3 的表达及其在乳腺癌发生中的意义*

吴小凤¹, 张艳华², 岳福军³, 李冠兰⁴, 杨瑞东¹, 董险峰⁵

(河北省唐山市滦县人民医院: 1. 病理科; 2. 疼痛科; 3. 检验科; 4. 妇科; 5. CT 室 063700)

摘要:目的 分析乳腺癌组织中 GATA3 的表达及其在乳腺癌发生中的意义。方法 选择 122 例乳腺癌组织为研究组, 另外选取良性乳腺肿瘤组织切除后边缘正常组织 40 例为对照组, 采用免疫组织化学法检测正常乳腺组织、乳腺癌组织 GATA3 表达, 并分析 GATA3 表达与乳腺癌临床病理特征之间的关系。结果 乳腺正常组织和乳腺癌组织均有 GATA3 表达。乳腺正常组织阳性表达率(80.0%)高于乳腺癌组织(59.8%), 有淋巴结转移患者 GATA3 阳性表达率(35.3%)低于无淋巴结转移患者(77.5%), 雌激素受体阳性(ER)患者 GATA3 阳性表达率(76.5%)高于 ER 阴性者(47.9%), 孕激素阳性(PR)患者 GATA3 阳性表达率(73.2%)高于 PR 阴性患者(53.1%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。中危组患者 GATA3 阳性表达率(67.1%)高于高危组(47.8%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 乳腺癌组织 GATA3 表达下调, GATA3 表达异常与乳腺癌发生、发展、预后有关。

关键词: 乳腺癌; GATA3; 预后; 淋巴结转移

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.006 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2016)14-1919-03

The clinical significance of expression of GATA3 in the patients with breast cancer*

WU Xiaofeng¹, ZHANG Yanhua², YUE Fujun³, LI Guanlan⁴, YANG Ruidong¹, DONG Xianfeng⁵

(1. Department of Pathology; 2. Department of Pain; 3. Department of Clinical Laboratory; 4. Department of Gynaecology; 5. CT Room, People's Hospital of Luan County, Tangshan, Hebei 063700, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical significance of expression level of GATA3 in the patients with breast cancer. **Methods** GATA3 level was detected by immunohistochemistry in the tissue of 122 patients with breast cancer and 40 healthy people. And the relationship of expression of GATA3 and clinical pathological features was analyzed. **Results** The expression of GATA3 was found both in the breast cancer tissue and normal breast tissue. The positive rate of GATA3 in normal breast tissue (80.0%) was significantly higher in that of in breast cancer tissue (59.8%) ($P < 0.05$). The positive rate in the patients with lymphonodes metastases (35.3%) was found to be significantly lower than that in the patients without metastases (77.5%) ($P < 0.05$). And the positive rate in patients with estrogen receptor (ER) positive breast cancer (76.5%) was significantly higher than that in patients with ER negative breast cancer (47.9%) ($P < 0.05$). And the positive rate in patients with progesterone receptor (PR) positive breast cancer (76.5%) was significantly higher than that in patients with PR negative breast cancer (47.9%) ($P < 0.05$). In addition, the positive rate in patients with moderate recurrent risk (67.1%) was higher than that in patients with high recurrent risk (47.8%) ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of GATA3 in the breast cancer tissue is down-regulated, which may be correlated with the occurrence, development and prognosis of breast cancer.

Key words: breast cancer; GATA3; prognosis; lymphonodes metastases

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一, 病死率较高。相关研究显示, 近年来乳腺癌发病率逐渐升高^[1], 早期筛查和诊断能够降低乳腺癌病死率。随着乳腺癌临床研究不断深入, 预后指标成为研究热点, 病理学诊断结果的分析显得更为重要^[2-3]。锌指结构转录因子 3(GATA3)在正常乳腺组织中具有调节和促进分化作用, 在调节多种细胞遗传分化方面, 其有望发展成为抑癌新药^[4]。本研究分析了乳腺癌组织中 GATA3 的表达及其在乳腺癌发生中的意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院外科手术切除乳腺癌组织标本共 122 例, 患者临床资料、组织标本等保存完整, 术前未经过放疗、内分泌治疗, 术前未发现远处转移病灶。患者年龄 26~78 岁, 平均(56.4±8.3)岁, 其中导管原位癌 16 例, 浸润性导管癌 68 例, 浸润性小叶癌 27 例, 浸润性神经内分泌癌 2 例, 黏液腺

癌 9 例。另外选取本院同期手术乳腺良性肿瘤组织切除后边缘正常组织 40 例, 患者年龄 30~84 岁, 平均年龄(58.6±11.2)岁, 患者年龄等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 所有纳入标本放置在 10% 甲醛中, 取材、脱水、包埋, 切片烘干备用。GATA3 兔抗人多克隆抗体选自上海海欣生物科技有限公司。DAB 显色液、PBS 缓冲液均来自北京中杉金桥生物公司。采用免疫组织化学法测定 GATA3 表达, 石蜡常规脱蜡, 加入过氧化氢封闭, 蒸馏水清洗 2 次, 将切片插入耐高温塑料染色架上, 加热至沸, 冷却, 依次采用蒸馏水 PBS、过氧化氢和蒸馏水清洗, 加入一抗, 37℃ 孵育。采用 PBS 清洗, 滴加阻断内源性过氧化酶物质, 孵育 50 min, 滴加新配置的 DAB 溶液, 自来水清洗, 苏木素染色, 中性树脂封闭。采用已知染色阳性乳腺癌标本作为阳性对照。

1.3 观察指标 细胞核中存在棕黄色颗粒为阳性细胞, 所有

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20150965)。

作者简介: 吴小凤, 女, 主治医师, 主要从事乳腺癌相关研究。

切片均采用5个高倍视野,统计阳性细胞占有同类细胞百分比。阳性细胞数目小于10%为“-”,阳性细胞大于10%为“+”。依照患者临床病理资料判断乳腺癌病理类型、组织学分级,以及淋巴结转移状态等。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0进行数据分析,乳腺组织GATA3阳性表达采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 乳腺组织中 GATA3 表达 乳腺正常组织和乳腺癌组织均有表达,见图1、2,呈现棕黄色颗粒。乳腺正常组织GATA3阳性率高于乳腺癌组织,差异有统计学意义($P < 0.05$),不同病理类型乳腺癌组织GATA3阳性表达率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表 1 乳腺组织中 GATA3 表达阳性率比较

病理类型	n	GATA3(n)		阳性率(%)
		+	-	
浸润性导管癌	68	41	27	60.3
导管原位癌	16	11	5	68.7
浸润性小叶癌	27	14	13	51.9
神经内分泌癌	2	1	1	50.0
黏液腺癌	9	6	3	66.7
正常乳腺组织	40	32	8	80.0

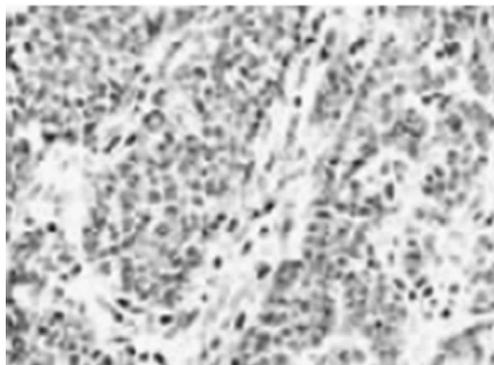


图 1 乳腺癌组织 GATA3 阳性表达

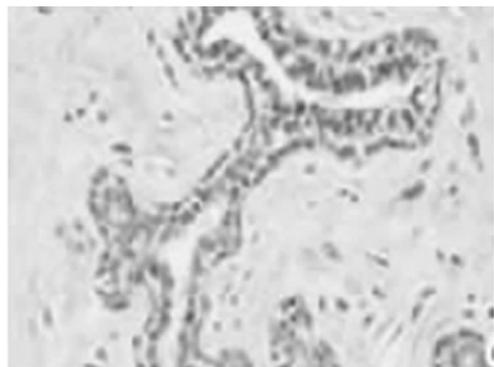


图 2 正常乳腺组织 GATA3 阳性表达

2.2 临床病理特征与 GATA3 阳性表达相关性 有淋巴结转移患者GATA3阳性表达率低于无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),不同病理分级乳腺癌患者GATA3阳性表达率存在差异,雌激素受体(ER)阳性患者GATA3阳性表达率高于ER阴性者,差异有统计学意义($P < 0.05$),孕激素受

体(PR)阳性患者GATA3阳性表达率高于PR阴性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),GATA3阳性表达率与肿瘤大小、直径、临床分期等无明显相关性($P > 0.05$),详见表2。

表 2 临床病理特征与 GATA3 阳性表达相关性[%(n/n)]

临床病理特征	GATA3 阳性表达率	χ^2	P	
年龄	≤50岁	54.3(25/46)	0.926	0.336
	>50岁	63.2(48/76)		
肿瘤直径	≤2cm	68.2(15/22)	0.779	0.378
	>2cm	58.0(58/100)		
淋巴结转移	有	35.3(18/51)	21.963	<0.01
	无	77.5(55/71)		
组织学分期	I+II	74.2(49/66)	12.417	<0.01
	III+IV	42.9(24/56)		
TNM 病理分期	I+II	55.3(42/76)	1.784	0.185
	III+IV	67.4(31/46)		
ER	阳性	76.5(39/51)	10.090	0.002
	阴性	47.9(34/71)		
PR	阳性	73.2(30/41)	4.569	0.033
	阴性	53.1(43/81)		
H-erb-2	阳性	26.5(9/34)	21.835	<0.01
	阴性	72.7(64/88)		

2.3 乳腺癌组织 GATA3 表达与术后复发风险相关性 根据St/Gallen共识,评估患者术后复发风险,其中中危组76例,高危组46例,中危组患者GATA3阳性表达率高于高危组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表 3 乳腺癌组织 GATA3 表达与术后复发风险相关性[%(n/n)]

组别	GATA3 阳性表达率
中危组	67.1(51/76)
高危组	47.8(22/46)
P	0.037

3 讨 论

乳腺癌的发病机制尚不明确,在乳腺癌患者治疗、预后中仍存在很多困难^[5]。患者在相同的组织病理类型、分期、治疗的情况下其预后也有所不同,因此在医学界越来越重视对乳腺癌相关分子标记的研究。依据ER状态乳腺癌分为两大类,即阳性和阴性,乳腺癌在不同ER状态下其生物学特性、治疗及预后也不尽相同^[6]。GATA转录因子家族中的GATA3作为预测因子在乳腺癌的发生、发展中起重要的作用。预测因子联合检测能够筛查出绝大多数的高危患者,降低乳腺癌病死率。随着新检测方法和预后指标不断出现,乳腺癌发生的生物学行为逐渐被了解,分析GATA3在乳腺癌组织中的表达及对判断乳腺癌生物学行为及指导治疗有重要意义^[7]。

GATA3参与调解多种细胞的遗传分化方向^[8],以往研究表明GATA3与肿瘤发生发展密切相关^[9],目前国外研究已经将该指标作为判断预后指标之一,国内对GATA3研究较为少见。相关研究显示,GATA3阳性表达与ER、PR相关,并且与

乳腺癌组织学分级有关^[10]。本研究结果显示,乳腺正常组织和乳腺癌组织均有 GATA3 表达。乳腺正常组织阳性表达率显著高于乳腺癌组织,有淋巴结转移患者 GATA3 阳性表达率显著低于无淋巴结转移患者,不同病理分级乳腺癌患者 GATA3 阳性表达差异明显,ER、PR 阳性患者 GATA3 阳性表达率显著高于阴性者。以上结果表明,GATA3 阳性表达与乳腺癌发生发展密切相关,GATA3 低表达患者组织分化程度更低,肿瘤组织学分级更高,淋巴结转移风险更大,可能是因为 GATA3 参与分化调节,能够促进乳腺癌组织的分化。ER、PR 阳性表达引起 GATA3 表达差异可能与 GATA3 表达缺失有关,目前研究机制尚不明确,有研究认为 GATA3 表达过低引起乳腺组织发育障碍,导致出现肿瘤细胞特征^[11]。也有研究认为 GATA3 能够抑制蛋白依赖性激酶的转录。可以认为乳腺癌组织中,GATA3 阳性表达与乳腺癌分化水平及转移能力存在相关性。GATA3 阳性表达率与肿瘤大小、直径、临床分期等无明显相关性,与以往研究报道结果相一致^[12]。关于 GATA3 预后价值的研究,结论尚存有争议。有研究认为 GATA3 是有价值的预后指标,也有研究发现 GATA3 阳性表达和阴性表达患者生存率并没有差异^[13]。本研究结果显示,中危组患者 GATA3 阳性表达显著高于高危组,提示 GATA3 阳性表达与预后存在相关性,但是能否作为独立预测因子,还需要进一步的临床研究。

综上所述,乳腺癌组织 GATA3 表达下调,GATA3 表达异常与乳腺癌发生、发展、预后有关。

参考文献

[1] 郑莹,吴春晓,张敏璐,等. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志,2013,1(8):561-569.
 [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. 中国癌症杂志,2013,1(8):637-684.
 [3] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》编写组. 乳腺癌

HER2 检测指南(2014 版)[J]. 中华病理学杂志,2014,43(4):262-267.

[4] 陈淑芳. HSG、EGFR、GATA3 在乳腺癌组织中的表达及其与临床病理特征的相关性研究[D]. 苏州:苏州大学,2014.
 [5] 高寒,姜军,杨新华,等. 5 种血清标志物的不同组合对提高乳腺癌诊断的意义[J]. 第三军医大学学报,2007,29(12):1255-1257.
 [6] 易维真,汪晓明,张福忠,等. 乳腺癌中医证型与临床分期及分子标志物的关系[J]. 安徽中医药大学学报,2009,28(5):23-25.
 [7] 程凯,余波,吴楠,等. GATA 3 在肿瘤中应用的研究进展[J]. 诊断病理学杂志,2015,22(7):439-442.
 [8] 沈丽霞,牛建昭,王继峰,等. 应用基因芯片技术检测金雀异黄素对乳腺癌 T47D 细胞雌激素受体相关信号通路基因表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(2):100-103.
 [9] 佟强,金梅,姜慧,等. 结肠管状腺癌 GATA 3 的免疫组化表达检测及其意义[J]. 中国实验诊断学,2015,(3):430-431.
 [10] 闫晓飞. HSG、EGFR、GATA3 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国伤残医学,2015,23(22):35-36.
 [11] 黄信,蒋光愉,李虹,等. 人乳腺癌组织中 GATA3 的表达及其临床意义[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(8):1433-1436.
 [12] 谢婷婷,王芳,赵卫东. GATA 3 与恶性肿瘤的相关性研究进展[J]. 山东医药,2008,48(19):149-150.
 [13] 程凯,周晓蝶,余波,等. 乳腺肿瘤组织中 GATA3 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,2(7):725-728.

(收稿日期:2016-01-07 修回日期:2016-03-16)

(上接第 1918 页)

[3] Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis[J]. Respirology,2010,15(2):220-240.
 [4] Anochie PI, Onyeneke EC, Ogu AC, et al. Recent advances in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis [J]. Germs,2012,2(3):110-120.
 [5] Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review[J]. Lancet Infect Dis, 2006, 6(9): 570-581.
 [6] World Health Organization (WHO). The Stop TB Strategy[EB/OL]. [2016-01-15]. http://www.who.int/tb/strategy/stop_tb_strategy/en/
 [7] 张津,赵顺英,迟巍,等. 结核分枝杆菌多抗原蛋白芯片对儿童结核病的诊断价值[J]. 首都医科大学,2006,3(1):9-14.
 [8] 王海英,于春宝,王燕,等. TB-SA 抗体检测对结核病临床诊断价值的研究[J]. 中国防痨杂志,2008,30(1):33-36.

[9] 王学东,董辰元,邱丽华. TB-SA 抗体检测、PPD 试验在结核性脑膜炎中的应用价值[J]. 山东医药,2009,49(49):96-97.
 [10] Chen T, Lin J, Wang W, et al. Cytokine and Antibody Based Diagnostic Algorithms for Sputum Culture-Positive Pulmonary Tuberculosis [J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0144705.
 [11] 李坤,唐敏. 血清结核抗体对肺结核病的诊断价值初步评价[J]. 检验医学与临床,2012,9(11):1291-1292.
 [12] 黄蔚,张琳,周晖,等. 自身免疫性抗体对胶体金法检测结核抗体影响的关系研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2015,18(7):1098-1100.
 [13] 赵庆蓉,罗涛,朱帆,等. 血清结核分枝杆菌 TB-SA 抗体在结核病诊断中的临床价值[J]. 华西药理学杂志,2007,22(5):591-593.

(收稿日期:2016-02-13 修回日期:2016-04-21)