

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.045

乳腺浸润性小叶癌组织 FOXP1、FOXR2 的表达与临床病理特征和预后的关系研究*

黄若冰 徐丹颖 倪文豪 汪霖 王红兵[△]

(徐州医科大学附属医院肿瘤科 江苏 徐州 221000)

摘要目的:探讨乳腺浸润性小叶癌(ILC)组织叉头框蛋白 P1(FOXP1)、FOXR2 的表达与临床病理特征和预后的关系。**方法:**选取 248 例乳腺 ILC 患者,分析乳腺 ILC 组织 FOXP1、FOXR2 表达与临床病理特征的关系。根据乳腺 ILC 组织中 FOXP1、FOXR2 表达,将乳腺 ILC 患者分为阳性/阴性表达组,采用 Kaplan-Meier 法绘制各组生存曲线,采用多因素 Cox 回归分析影响乳腺 ILC 患者预后的因素。**结果:**与癌旁组织比较,乳腺 ILC 组织 FOXP1 阳性表达率降低,FOXR2 阳性表达率升高($P<0.05$)。乳腺 ILC 组织 FOXP1、FOXR2 表达与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。随访 3 年,248 例乳腺 ILC 患者总生存率为 69.11%。FOXP1 阳性表达组总生存率高于阴性表达组,FOXR2 阳性表达组总生存率低于阴性表达组($P<0.05$)。乳腺 ILC 患者死亡的独立危险因素包括 TNM 分期 III~IV 期、三阴性和 FOXR2 阳性,独立保护因素则为 FOXP1 阳性($P<0.05$)。**结论:**乳腺 ILC 组织 FOXP1 阳性表达降低,FOXR2 阳性表达升高,其异常表达与患者分化程度、TNM 分期等恶性病理特征及预后不良有关。

关键词:乳腺浸润性小叶癌;叉头框蛋白 P1;叉头框蛋白 R2;临床病理特征;预后

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)20-3964-03

Study on the Relationship between the FOXP1 and FOXR2 Expression in Breast Invasive Lobular Carcinoma Tissues and Clinicopathological Features and Prognosis*

HUANG Ruo-bing, XU Dan-ying, NI Wen-hao, WANG Lin, WANG Hong-bing[△]

(Department of Oncology, Xuzhou Medical University Affiliated Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the forkhead box protein P1 (FOXP1) and FOXR2 expression in breast invasive lobular carcinoma (ILC) tissues and clinicopathological features and prognosis. **Methods:** 248 breast ILC patients were selected, and the relationship between FOXP1 and FOXR2 expression in breast ILC tissues and clinicopathological features were analyzed. According to the FOXP1 and FOXR2 expression in breast ILC tissues, breast ILC patients were divided into positive/negative expression groups, survival curves of each group were drawn using the Kaplan-Meier method, the factors affecting the prognosis of breast ILC patients was analyzed by multivariate Cox regression analysis. **Results:** Compared with adjacent tissues, the FOXP1 positive expression rate in breast ILC tissues was decreased, and the FOXR2 positive expression rate was increased ($P<0.05$). The FOXP1 and FOXR2 expression in breast ILC tissues were related to the differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). 3 years after follow-up, the overall survival rate of 248 breast ILC patients was 69.11%. The overall survival rate in FOXP1 positive expression group was higher than that in negative expression group, and the overall survival rate in FOXR2 positive expression group was lower than that in negative expression group ($P<0.05$). The independent risk factors for death in breast ILC patients included TNM stage III-IV, triple negative and FOXR2 positive, and the independent protective factor was FOXP1 positive ($P<0.05$). **Conclusions:** The FOXP1 positive expression in breast ILC tissues is decreased, and the FOXR2 positive expression is increased, its abnormal expression is related to the differentiation degree, TNM stage and other malignant pathological features and poor prognosis.

Key words: Breast invasive lobular carcinoma; Forkhead box protein P1; Forkhead box protein R2; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3964-03

前言

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,乳腺浸润性小叶癌(ILC)是浸润性乳腺癌常见的组织学亚型之一,经治疗后预后

* 基金项目:江苏省高层次卫生人才"六个一工程"项目(LGY2016041)

作者简介:黄若冰(1997-),女,硕士研究生,规培医师,从事肿瘤方向的研究,E-mail: 15121749198@163.com

△ 通讯作者:王红兵(1967-),男,博士,主任医师,从事肿瘤方向的研究,E-mail: hbw0316@163.com

(收稿日期:2024-05-24 接受日期:2024-06-20)

仍较差^[1]。寻找与乳腺 ILC 发生发展相关的生物标志物对病情评估和患者预后的提升具有重要意义。叉头框蛋白(FOX)家族是一类与恶性肿瘤发展过程密切相关的转录因子,FOXP1、FOXR2 是 FOX 家族的成员, 研究报道 FOXP1 能抑制结肠癌细胞增殖、侵袭和胰腺癌细胞生长^[2];FOXR2 能促进前列腺癌细胞增殖和上皮间质转化^[3],并促进肺癌癌细胞增殖、迁移和侵袭^[4]。本研究检测乳腺 ILC 组织 FOXR2、FOXP1 的表达,分析二者与临床病理特征和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取徐州医科大学附属医院 2018 年 9 月~2021 年 1 月收治的 248 例乳腺 ILC 患者,术中留取部分乳腺 ILC 组织和癌旁组织(距离癌组织>3 cm 且经病理检查证实为正常组织)。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。纳入标准:(1)经病理检查确诊为乳腺 ILC^[5];(2)女性,签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他乳腺疾病或其他部位恶性肿瘤;(2)精神疾病;(3)自身免疫性疾病;(4)合并感染性疾病;(5)合并心、肺、肾等重要脏器功能障碍。

1.2 方法

癌组织和癌旁组织进行常规脱水、透明、石蜡包埋、切片、脱蜡、水化、切片、修复抗原、滴加 FOXP1 抗体、FOXR2 抗体孵

育过夜,切片染色 2 min,苏木素染液复染,梯度酒精脱水后中性树脂固定。最后使用光学显微镜观察显色程度,根据阳性细胞数和染色强度计算免疫组化评分。阳性细胞数:>75%计 4 分、>50%~75%计 3 分、>25%~50%计 2 分、5%~25%计 1 分、<5%计 0 分;染色强度:棕褐色为 3 分、棕黄色为 2 分、淡黄色为 1 分、无染色为 0 分;阳性细胞率与染色强度乘积 \geq 4 分为阳性^[6]。

1.3 随访

出院后患者通过门诊和电话随访 3 年,随访至终点事件(死亡)发生或终点时间 2024 年 1 月,统计 3 年生存情况,并计算总生存率。

1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计学软件。计数资料 χ^2 检验,以例(%)表示,以 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法分析乳腺 ILC 组织 FOXP1、FOXR2 不同表达患者生存情况;多因素 Cox 回归分析影响乳腺 ILC 患者的预后因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FOXP1、FOXR2 表达比较

与癌旁组织 57.66%阳性表达率相比,乳腺 ILC 组织 FOXP1 阳性表达率更低;FOXR2 阳性表达率比癌旁组织更高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 FOXP1、FOXR2 表达比较[例(%)]

Table 1 Comparison of FOXP1 and FOXR2 expression [n(%)]

| Groups | n | FOXP1 | FOXR2 |
|-------------------------|-----|------------|------------|
| Cancer tissues | 248 | 61(24.60) | 127(51.21) |
| Cancer adjacent tissues | 248 | 143(57.66) | 56(22.58) |
| χ^2 | - | 55.988 | 43.652 |
| P | - | <0.001 | <0.001 |

2.2 乳腺 ILC 组织 FOXR2、FOXP1 表达与临床病理特征的关系

乳腺 ILC 组织 FOXP1、FOXR2 阳性表达与淋巴结转移、分化程度、TNM 分期有关($P<0.05$),与其他无关($P>0.05$)。见表 2。

2.3 乳腺 ILC 组织 FOXP1、FOXR2 表达与患者预后的关系

248 例乳腺 ILC 患者随访 3 年失访 2 例,死亡 76 例,3 年总生存率为 69.11%(170/246)。根据乳腺 ILC 组织 FOXP1、FOXR2 阳性/阴性表达分为阳性/阴性表达组。结果显示,FOXP1 阳性表达组 3 年总生存率为 88.52%(54/61)比 FOXP1 阴性表达组的 62.70%(116/185)更高;而 FOXR2 阴性表达组 3 年生存率为 81.51%(97/119)比 FOXR2 阳性表达组的 57.48%(73/127)更高($\text{Log-rank } \chi^2=4.279, 5.106, P=0.039, 0.024$)。

2.4 乳腺 ILC 患者预后的单因素和多因素 Cox 回归分析

单因素分析:以生存状态(死亡/存活=1/0)为因变量,随访时间为时间变量,以表 2 有统计学差异的病理特征和 FOXP1、FOXR2 表达为自变量,进行 Cox 回归。多因素分析显示结果显示:FOXR2 阳性[HR(95%CI):2.161(1.234~3.787)]、三阴性[HR(95%CI):1.903(1.090~3.319)]和 TNM 分期 III~IV 期[HR(95%CI):2.003(1.096~3.664)]为乳腺 ILC 患者死亡的独立危险因素,FOXP1 阳性[HR(95%CI):0.492(0.276~0.877)]为独

立保护因素($P<0.05$)。

3 讨论

乳腺 ILC 是仅次于浸润性导管癌第二常见的乳腺癌病理学类型,与浸润性导管癌相比,其肿瘤体积更大,淋巴结转移率和双侧乳房受累比例更高^[7]。尽管大多数乳腺 ILC 患者激素受体阳性且对内分泌治疗具有良好的反应性,但仍有部分患者对内分泌治疗出现耐药,导致乳腺 ILC 患者预后较差^[1]。

FOXP1 是 FOX 家族 P 亚族成员,通过与多条信号通路相互作用参与肿瘤细胞进程调控^[2]。张小伟等^[8]研究报道,上调 FOXP1 能抑制肿瘤细胞迁移。然而关于 FOXP1 表达与乳腺 ILC 发生发展的关系尚不清楚。本文结果发现,乳腺 ILC 组织中 FOXP1 阳性表达率低,与淋巴结转移、TNM 分期和分化程度有关。分析原因可能是,FOXP1 表达受到磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路的调节,因上述通路的调节 FOXP1 表达降低促进乳腺 ILC 细胞分化、侵袭进而导致肿瘤进展^[9,10]。

FOXR2 是 FOX 家族 R 亚族成员,Xia D 等^[11]研究报道,FOXR2 能通过激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路促进非小细胞肺癌增殖、迁移、侵袭和糖酵解。本研究结果发现,乳腺 ILC 组织中 FOXP2 阳性表达率升高,与恶性临床病理特征有关。分析

表 2 乳腺 ILC 组织 FOXP1、FOXR2 表达与临床病理特征的关系[例(%)]

Table 2 Relationship between FOXP1, FOXR2 expression and clinicopathological features in breast ILC tissues [n(%)]

| Item | n | FOXP1 positive | | | FOXR2 positive | | |
|--------------------------------|-----|----------------|----------|-------|----------------|----------|-------|
| | | n(%) | χ^2 | P | n(%) | χ^2 | P |
| Age | | | | | | | |
| ≥ 60 years | 150 | 32(21.59) | 2.180 | 0.140 | 78(52.00) | 1.614 | 0.204 |
| <60 years | 98 | 29(29.59) | | | 49(50.00) | | |
| Tumor size | | | | | | | |
| > 2 cm | 169 | 39(23.08) | 0.661 | 0.416 | 88(52.07) | 0.158 | 0.691 |
| ≤ 2 cm | 79 | 22(27.85) | | | 39(49.37) | | |
| Morphotype | | | | | | | |
| Classic | 203 | 46(22.66) | 2.262 | 0.133 | 105(51.72) | 0.119 | 0.731 |
| Variant | 45 | 15(33.33) | | | 22(48.89) | | |
| Differentiation degree | | | | | | | |
| Poor differentiation | 102 | 13(12.75) | 13.122 | 0.000 | 66(64.71) | 12.631 | 0.000 |
| Medium to high differentiation | 146 | 48(32.88) | | | 61(41.78) | | |
| Triple-negative | | | | | | | |
| Yes | 64 | 12(18.75) | 1.590 | 0.207 | 38(59.38) | 2.302 | 0.129 |
| No | 184 | 49(26.63) | | | 89(48.37) | | |
| TNM stage | | | | | | | |
| Stage I ~ II | 77 | 32(41.56) | 17.323 | 0.000 | 24(31.17) | 17.951 | 0.000 |
| Stage III ~ IV | 171 | 29(16.96) | | | 103(60.23) | | |
| Lymph node metastasis | | | | | | | |
| Yes | 161 | 20(12.42) | 36.676 | 0.000 | 95(59.01) | 11.165 | 0.001 |
| No | 87 | 41(47.12) | | | 32(36.78) | | |

原因可能是,FOXP2 高表达能结合并激活 E- 钙粘蛋白信号,增强乳腺 ILC 细胞的转移和亲缘能力,导致乳腺 ILC 恶性进展^[12]。

本研究通过随访分析发现,乳腺 ILC 患者预后与癌组织 FOXP1、FOXR2 表达密切相关。本研究结果还显示,TNM III~IV 期,三阴性也会增加乳腺 ILC 患者死亡风险,其原因可能是三阴性乳腺癌具有高度浸润性和侵袭性特征,TNM 分期 III~IV 期反映患者肿瘤恶性程度更高,因此这类患者死亡风险更高^[13]。

综上所述,乳腺 ILC 组织 FOXP1 阳性表达降低和 FOXR2 阳性表达升高,与恶性临床病理特征有关,且 FOXP1 阳性表达和 FOXR2 阳性表达是乳腺 ILC 患者死亡的影响因素。

参考文献(References)

[1] 樊紫瑜,房焱,张晟. 乳腺浸润性小叶癌的临床病理特征、诊疗现状及展望[J]. 中国全科医学, 2021, 24(30): 3806-3813, 3820.
 [2] Wang L, Luo P, Yang Z, et al. FOXP1 inhibits pancreatic cancer growth by transcriptionally regulating IRF1 expression[J]. PLoS One, 2023, 18(3): e0280794.
 [3] Zhu X, Chen C, Wei D, et al. FOXP2 confers oncogenic effects in prostate cancer[J]. Elife, 2023, 9(12): e81258.
 [4] Chen X, Chen H, Liu M, et al. Long noncoding RNA LINC00520 accelerates lung adenocarcinoma progression via miR-1252-5p/FOXR2 pathway[J]. Hum Cell, 2021, 34(2): 478-490.
 [5] 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(2015 版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9): 692-754.
 [6] 白玲娇,陈小军,王婷. 乳腺癌超声弹性成像评分与免疫组化指标表达水平相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(10): 1239-1241, 1245.
 [7] 张雅聪,吕章艳,宋方方,等. 全球及我国乳腺癌发病和死亡变化趋势[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 14-20.
 [8] 张小伟,吴丹丹,徐婷婷. 叉头框蛋白 P1 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(10): 2447.
 [9] Halacli SO, Dogan AL. FOXP1 regulation via the PI3K/Akt/p70S6K signaling pathway in breast cancer cells [J]. Oncol Lett, 2015, 9(3): 1482-1488.
 [10] 胡晓玉,冯晓明. 转录因子 Foxp1 在免疫系统中的作用研究进展[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(6): 533-536.
 [11] Xia D, Chen Z, Liu Q. Circ-PGC increases the expression of FOXR2 by targeting miR-532-3p to promote the development of non-small cell lung cancer[J]. Cell Cycle, 2021, 20(21): 2195-2209.
 [12] Liu Y, Chen T, Guo M, et al. FOXA2-interacting FOXP2 prevents epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells by stimulating E-Cadherin and PHEF2 transcription[J]. Front Oncol, 2021, 2(11): 605025.
 [13] 马鹏飞,田霞,寇建锋. 转化生长因子-β1、可溶性 CD105、CC 趋化因子配体 20 水平与三阴性乳腺癌患者术后复发的关系 [J]. 癌症进展, 2022, 20(1): 29-33.