

Tyrer-Cuzick 模型联合 SNPs 位点在江西地区乳腺癌诊断中应用研究

张 乐,徐胜昔,郭翔取,张利群

(南昌大学附属九江市第一人民医院乳腺科,江西 九江 332000)

摘要:目的 探讨 Tyrer-Cuzick 模型联合 SNPs 位点在江西地区乳腺癌诊断中的应用价值。方法 选取 2016 年 1 月~2017 年 12 月我院收治的乳腺癌患者 150 例作为 A 组,选择同期乳腺良性肿瘤患者 130 例作为 B 组。采用病史采集回顾性分析,使用 Gail 及 Tyrer-Cuzick 模型计算乳腺癌患病风险值,比较两者的风险值的灵敏度、准确度,绘制 ROC 曲线图,比较曲线下面积。使用 PCR 测序法统计 FGFR2 基因 rs2981582 位点基因型数目及频率,采用非条件 Logist 回归分析结果。结果 Tyrer-Cuzick 模型应用于风险评估的敏感度 66.00%,特异度 86.92%,阳性预测值为 85.34%,阴性预测值 68.90%;其 ROC 曲线下面积 0.786 大于 Gail 模型的 0.665,差异有统计学意义($P<0.001$);FGFR2 基因 rs2981582 位点在 A 组基因型 CC、CT、TT 的分布频率分别为 44.00%、43.33%、12.67%,在 B 组基因型 CC、CT、TT 的频率分别为 38.46%、38.46%、23.08%。结论 Tyrer-Cuzick 模型联合 rs2981582 位点可用于江西地区乳腺癌筛查和诊断,不失为一种新方法,且 TT 基因型可能增加江西地区乳腺癌患病风险。
关键词: Tyrer-Cuzick 模型;SNPs 位点;乳腺癌

中图分类号:R737.9;R445.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.24.038

文章编号:1006-1959(2018)24-0131-03

Application of Tyrer-Cuzick Model Combined with SNPs Locus in the Diagnosis of Breast Cancer in Jiangxi Area

ZHANG Le,XU Sheng-xi,GUO Xiang-qu,ZHANG Li-qun

(Department of Breast,the First People's Hospital,Nanchang University,Jiujiang 332000,Jiangxi,China)

Abstract:Objective To investigate the value of Tyrer-Cuzick model combined with SNPs in the diagnosis of breast cancer in Jiangxi. Methods From January 2016 to December 2017, 150 patients with breast cancer admitted to our hospital were selected as group A, and 130 patients with benign breast tumors were selected as group B. Retrospective analysis of medical history was used to calculate the risk value of breast cancer using Gail and Tyrer-Cuzick models. The sensitivity and accuracy of the risk values were compared. ROC curves were drawn and the area under the curve was compared. The number and frequency of FGFR2 gene rs2981582 genotyping in the two groups were counted by PCR sequencing, and the results were analyzed by unconditional Logist regression. Results The sensitivity of the Tyrer-Cuzick model was 66.00%, the specificity was 86.92%, the positive predictive value was 85.34%, and the negative predictive value was 68.90%. The area under the ROC curve was 0.786, which was larger than 0.665 of the Gail model,the difference was statistically significant($P<0.001$); the distribution frequency of FGFR2 gene rs2981582 in group A genotype CC, CT, TT was 44.00%, 43.33%, 12.67%, respectively. The frequency of group B genotype CC, CT, TT was 38.46. %, 38.46%, and 23.08%.Conclusion Tyrer-Cuzick model combined with rs2981582 can be used for breast cancer screening and diagnosis in Jiangxi, which is a new method, and TT genotype may increase the risk of breast cancer in Jiangxi.

Key words: Tyrer-Cuzick model;SNPs locus;Breast cancer

在我国罹患乳腺癌的妇女死亡率呈逐年上升趋势。及早对女性进行乳腺癌风险评估,提高乳腺癌早期检出率是关键。而乳腺癌预测模型及 SNP (single nucleotide polymorphism) 是目前研究的热点。本文旨在将 Tyrer-Cuzick 模型与江西地区亚裔妇女乳腺癌易感基因的 SNP 位点结合应用在乳腺癌风险评估中,以期建立一个新的风险评估形式。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月~2017 年 12 月南昌大学附属九江市第一人民医院女性乳腺癌接受手术作者简介:张乐(1982.10-),女,江西九江人,硕士,主治医师,研究方向:乳腺肿瘤

治疗的患者 150 例作为 A 组,患者术前未接受化疗或放疗,年龄 35~69 岁,平均年龄(51.02 ± 4.63);选择同期乳腺良性肿瘤女性患者 130 例作为 B 组,患者无恶性肿瘤病史,年龄 35~69 岁,平均年龄(52.78 ± 5.01),本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2 提取数据 收集上述病例相关危险因素信息,分别应用 Gail 模型和 Tyrer-Cuzick 模型回顾性计算 280 例妇女未来 5 年患癌风险值。

1.3 FGFR2 基因 rs2046210 位点的基因提取 将上述收集 280 例患者肿块标本石蜡块每例制作成 10~15 μm 的石蜡切片 3 片。采用成都福际生物的通用

基因组 DNA 提取试剂盒,按照试剂盒说明书抽提基因组 DNA。提取完毕 DNA 后尽快使用。根据 NCBI 数据库及国内外文献报道,选择 FGFR2 基因 rs2981582 位点作为研究对象。采用 Primer Premier 5.0 软件设计引物(上海英俊生物技术公司),上游引物 5'-CGTGAGCCAAGCCTCTACTT-3',下游引物 5'-TCTCACACGATTGCTTCAGG-3'。按下列比例配制反应液:10×PCR buffer 2.5 μl, DNA 模板 2.0 μl, dNTP 0.5 μl, Taq 酶 0.5 μl, Forward primer 1.0 μl, reverse primer 1.0 μl, 纯化水 17.5 μl, 反应体系总体积 25 μl。上样于 ABI 9700 PCR 仪进行扩增(ABI, USA)。PCR 扩增参数:95℃ 50 s, 54℃ 50 s, 72℃ 1 min, 35 个循环后, 72℃ 延伸 5 min。PCR 产物送上海吉凯基因有限公司测序,统计基因型的数目及频率,然后计算相应等位基因的频率。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件分析两组使用 Gail 模型和 Tyrer-Cuzick 模型计算出来的风险值,分别计算其 ROC 曲线下面积,进行 χ^2 检验, $P < 0.001$ 表示差异有统计学意义,ROC 曲线下面积在 0.5~0.7 时有较低准确性,ROC 曲线下面积在 0.7~0.9 时有一定准确性,ROC 曲线下面积 > 0.9 时有较高准确性。采用 χ^2 检验验证该位点基因型分布频率是否符合 Hardy-Weinberg 平衡定律、比较等位基因频率在两组之间的差异, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。分别采用非条件 Logistic 回归计算 OR 和 CI 评估 rs2981582 多态性与乳腺癌患病风险及临床病理参数的关系。

2 结果

2.1 两种模型预测未来 5 年患浸润性乳腺癌的风险值比较 使用 Gail 模型预测上两组未来 5 年患浸润性乳腺癌的风险值所绘制的 ROC 曲线(见图 1),确定该曲线上的界值,该界值为 0.31%,风险值 $> 0.31\%$ 为高风险,风险值 $< 0.31\%$ 为低风险。Gail 模型应用于风险评估的敏感度 53.33%,特异度 77.69%,阳性预测值为 73.39%,阴性预测值 59.06%,有统计学意义($\chi^2 = 16.98$, $P < 0.001$),ROC 曲线下面积 0.665。使用 Tyrer-Cuzick 模型预测未来 5 年患浸润性乳腺癌的风险值所绘制的 ROC 曲线见图 2,确定该 ROC 曲线上的界值,该界值为 0.53%,风险值 $> 0.53\%$ 为高风险,风险值 $< 0.53\%$ 为低风险列出诊断性试验的评价结果。Tyrer-Cuzick 模型应用于风险评估的敏感度 66.00%,特异度 86.92%,阳性预测值为 85.34%,阴性预测值 68.90%,差异有统计学意义($\chi^2 = 17.00$,

$P < 0.001$),ROC 曲线下面积 0.786。

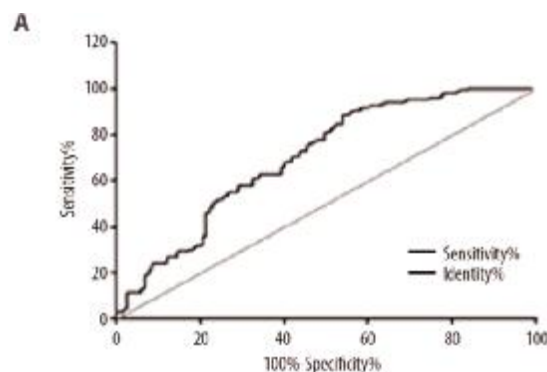


图 1 Gail 模型预测未来 5 年两组患浸润性乳腺癌的风险值 ROC 曲线

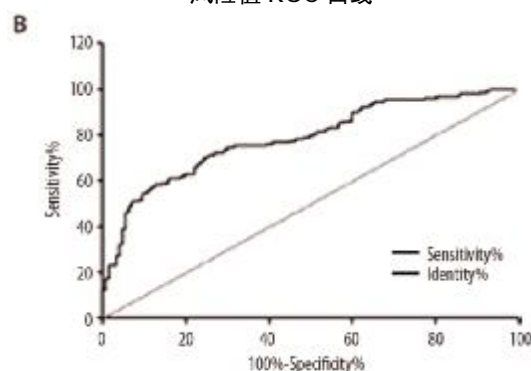


图 2 Tyrer-Cuzick 模型预测未来 5 年两组患浸润性乳腺癌的风险值 ROC 曲线

2.2 两组 FGFR2 基因 rs2046210 位点基因分型结果比较 FGFR2 基因 rs2981582 位点在 A 组的基因型 CC、CT、TT 的例数分别为 66 例、65 例、19 例,其分布频率分别为 44.00%、43.33%、12.67%。等位基因 T 的频率为 34.60%,等位基因 C 的频率为 58.67%;B 组基因型 CC、CT、TT 的例数分别为 50 例、50 例、30 例,其频率分别为 38.46%、38.46%、23.08%,等位基因 T 的频率为 42.25%。两组 rs2981582 点位基因型与乳腺癌患病风险结果见表 1。

表 1 两组 rs2981582 点位基因型与乳腺癌患病风险结果

SNP 位点	基因型	OR(95%CI)
rs2981582	CC	1.00(内参)
	CT	0.985(0.585, 1.657)*
	TT	0.480(0.243, 0.949) [△]

注: * $P > 0.05$, $^{\Delta} P < 0.05$

3 讨论

我国目前应用较广的乳腺癌风险评估模型仍以 Gail 模型为主,但大量报道显示其可能低估了女性乳腺癌患病风险。Tyrer-Cuzick 模型将恶性肿瘤家族史、遗传及非遗传因素等多种早前广泛报道与乳腺癌发病密切相关的因素囊括在内,故相较于前者,后者准确性更高但后者在我国缺乏各地大样本报

道。本研究采用病史采集回顾性分析将两组分别使用 Gail、Tyrer-Cuzick 模型计算出的乳腺癌患病风险值绘制出 ROC 曲线图,通过比较曲线下面积。明确得出 Tyrer-Cuzick 模型预测准确性优于 Gail 模型,为其提供了江西地区样本数据。

SNP 是指基因组上单个核苷酸的变异(转换、颠换、缺失和插入)所形成的第三代可检测的遗传标志物质,变异频率一般 $>1\%$ 。SNP 在 CG 序列上出现最为频繁,且多是由 C 转换为 T,原因可能是胞嘧啶常被甲基化,而后自发地脱氨成为胸腺嘧啶^[1]。SNP 位点多态性的差异会造成不同个体对环境的刺激产生差异性敏感,从而导致疾病发病率及耐药性的个体差异^[2]。本研究显示在江西地区人群样本中 FGFR2 基因 rs2981582 位点等位基因 T 在 A 组的分布频率为 34.60%,而在 B 组的分布频率为 42.25%,分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡检验。基因 CC、CT、TT 型在乳腺癌 A 组的分布频率分别为 44.00%、43.33%、12.67%。对照 B 组频率分别为 38.46%、38.46%、23.08%。采用 Logistic 回归显示 TT 基因型分布频率在 A 组低于 B 组,差异有统计学意义($P=0.035$),以 CC 基因型作为内参,TT 基因型可能是降低乳腺癌保护的因素。这说明 rs2981582 位

点 TT 基因型有可能增加乳腺癌患病风险。

因此,Tyrer-Cuzick 模型联合 rs2981582 位点可用于江西地区乳腺癌筛查和诊断,不失为一种新方法。

参考文献:

- [1]黄俊海.Gail 乳腺癌评估模型在乳腺癌社区预防中的作用[J].中外医学研究,2015,13(35):151-152.
- [2]Seyednoori T,Pakseresht S,Roushan Z.Risk of Developing Breast Cancer by Utilizing Gail Model [J].Women Health, 2012,52(4):391-402.
- [3]付莉,陈双龙.FGFR2 基因 rs2981582 位点单核苷酸多态性与乳腺癌易感性的关系[J].山东医药,2013,15(53):4-6.
- [4]安丽营,张开治.Gail 和 Cuzick-Tyrer 乳腺癌风险评估模型应用的初探[J].中国妇幼保健,2016,31(5):945-946.
- [5]Solyom S,Aressy B,Pylklis K,et al.Breast cancer-associated Abraxas mutation disrupts nuclear localization and DNA damage response functions [J].Sci Transl Med,2012,4 (122): 122-123.
- [6]陈琦,贺亚宁.乳腺癌易感基因单核苷酸多态性与激素受体状态关联性研究现状 [J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(23): 1929-1933.

收稿日期:2018-10-18;修回日期:2018-11-2

编辑/成森