

- targeting the epidermal growth factor receptor [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(5): 2958–2970
- 2 Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment [J]. N Engl J Med, 2008, 358(11): 1160–1174
- 3 Ellis LM, Hoff PM. Targeting the epidermal growth factor receptor: an important incremental step in the battle against colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(7): 1177–1179
- 4 甄永苏, 薛玉川, 邵荣光. 烯二炔类新抗生素 C1027 的抗肿瘤作用研究[J]. 中国抗生素杂志, 1994, 19(2): 164–168
- 5 马迪, 洪斌. 新型烯二炔类抗肿瘤抗生素力达霉素的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2007, 32(1): 11–16
- 6 盛唯瑾, 苗庆芳, 甄永苏. 抗表皮生长因子受体噬菌体抗体库的构建筛选及单链抗体可溶性表达[J]. 药学学报, 2009, 44(6): 597–6024
- 7 盛唯瑾, 尚伯杨, 苗庆芳, 等. 抗表皮生长因子受体的单链抗体 ER(Fv)的构建及其抗肿瘤活性[J]. 中国药学杂志, 2011, 46(18): 481–486
- 8 Sheng WJ, Shang Y, Miao QF, et al. Antitumor efficacy of the scFv-based fusion protein and its enediyne-energized analogue that are directed against epidermal growth factor receptor [J]. Anticancer Drugs, 2012, 23(4): 404–416
- 9 Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15S): 1009–1019
- 10 Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study [J]. Ann Oncol, 2011, 22(7): 1535–1546
- 11 Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl Med, 2010, 362(25): 2380–2388
- 12 Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer [J]. FEBS J, 2010, 277(2): 301–308
- 13 Whittaker S, Marais R, Zhu ADX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Oncogene, 2010, 29(36): 4989–5005
- 14 黄健清, 梁红玲, 张绪超. 肺癌中凋亡信号途径及其与 EGFR 通路的关系[J]. 广东医学, 2012, 33(7): 1015–1017
- 15 邱强, 王真, 蒋建明, 等. 力达霉素经线粒体依赖途径接到细胞凋亡[J]. 药学学报, 2007, 42(2): 132–138

(收稿日期:2013-12-24)

(修回日期:2014-01-06)

## 磷酸化 AKT 和 HER-2 蛋白在早发性乳腺癌中的表达及意义

顾 蕾 陈一飞 应明真 王雅杰

**摘要** 目的 探讨 pAKT 和 HER-2 蛋白在女性早发性乳腺癌组织中的表达及其临床意义。方法 采用免疫组化 SP 法检测 66 例病理资料完整的女性早发性乳腺癌标本中 pAKT 和 HER-2 的表达状态,并分析其与肿瘤大小、淋巴结转移及 ER、PR 等的关系。结果 66 例乳腺癌组织中的 pAKT 表达阳性率为 46.97% (31/66), HER-2 表达阳性率为 31.82% (21/66), pAKT 的表达水平在 ER 阳性和 ER 阴性组间差异具有统计学意义 ( $P = 0.030$ ), 与肿瘤大小 ( $P = 0.769$ )、淋巴结转移 ( $P = 0.322$ )、临床分期 ( $P = 0.359$ )、病理类型 ( $P = 0.569$ )、组织学分级 ( $P = 0.778$ )、PR 表达 ( $P = 0.309$ ) 均无关; HER-2 表达水平在淋巴结转移和未转移组间的差异有统计学意义 ( $P = 0.012$ ), 而与肿瘤大小 ( $P = 0.995$ )、临床分期 ( $P = 0.661$ )、病理类型 ( $P = 0.846$ )、组织学分级 ( $P = 0.763$ )、ER 表达 ( $P = 0.610$ )、PR 表达 ( $P = 0.860$ ) 均无关; pAKT 与 HER-2 表达呈正相关 ( $r = 0.270, P = 0.029$ )。结论 在早发性乳腺癌中, pAKT 及 HER-2 过表达与患者后续激素治疗的反应性及早期复发、淋巴结转移等恶性生物学行为密切相关。同时,联合应用芳香化酶抑制剂和 AKT 信号通路抑制剂可能会更好的控制早发性乳腺癌的发生和发展。

**关键词** 乳腺肿瘤 磷酸化蛋白激酶 B 人表皮生长因子受体 2 免疫组织化学

[中图分类号] R73 [文献标识码] A

Expression and Clinical Significance of pAKT and HER-2 Protein in Early-onset Breast Cancers. Gu Lei, Chen Yifei, Ying Mingzhen,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072175, 81102010, 81372854); 上海市科委基础研究重点项目(13NM1401504); 上海市重点学科建设项目(B905); 第二军医大学附属长海医院 1255 学科建设计划特色培育项目(CH125530400)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:wangyajie168@gmail.com

Wang Yajie. Department of Oncology, Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**Abstract Objective** To discuss the expression and clinical significance of pAKT and HER-2 protein in early-onset breast cancer patients. **Methods** Immunohistochemical Envision assay was used to detected the expression of pAKT and HER-2 protein in 66 early-onset breast cancer patients with complete pathological datas, and the correlation with tumor size, lymph node metastasis and ER, PR, etc were analyzed. **Results** The expression rate of pAKT was 46.97% (31/66) and HER-2 was 31.82% (21/66). The expression of pAKT was associated with ER positive ( $P = 0.030$ ) status and HER-2 was with lymph node metastasis ( $P = 0.012$ ). Besides that, pAKT was positive correlated with HER-2 expression ( $r = 0.270, P = 0.029$ ). **Conclusion** In the early-onset breast cancers, overexpression of HER-2 and activated AKT signal pathway plays an important role in development of breast cancer. Combining aromatase inhibitors and inhibitors of AKT signaling pathway might be a better choice in early-onset breast cancers.

**Key words** Breast tumor; pAKT; HER-2; IHC

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,发生率居第1位,病死率居第2位,全世界每年约有138万女性患乳腺癌,45万女性死于乳腺癌,在欧美国家,乳腺癌占女性恶性肿瘤约23%<sup>[1]</sup>。在我国许多大城市如北京、上海等地乳腺癌的发生率和病死率逐年上升,已接近西方发达国家水平,且与西方发达国家相比,中位发病年龄提前10~15年,且发病年龄呈现年轻化趋势,成为年轻妇女健康的极大威胁<sup>[1,2]</sup>。在年轻女性乳腺癌患者中,往往表现治疗效果不佳,预后较差。 $\text{PI}_3\text{K}/\text{Akt}$ (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B)通路是目前研究比较多的信号通路,在乳腺癌肿瘤细胞增殖、血管新生和转移以及放化疗耐受中起着重要的作用<sup>[3]</sup>。人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族的成员,乳腺癌患者可检测到HER-2基因扩增, $\text{PI}_3\text{K}/\text{Akt}$ 通路是其主要的胞内信号转导通路之一,HER-2基因的过表达不仅与肿瘤的发生、发展有关,还是一个重要的临床预后指标<sup>[4]</sup>。本研究通过收集笔者医院2006年1月~2012年12月有完整病理资料35岁以下早发性女性乳腺癌患者共66例进行检测pAKT、HER-2表达状态,旨在探讨其相互关系以及在乳腺癌发生、发展中的作用。

## 材料与方法

1. 基本情况:收集2006年1月~2012年12月于笔者医院行手术治疗且被病理证实发病年龄为35岁以下( $\leq 35$ 岁)乳腺癌的患者66例,从病案室取得住院号收集所有病历原始资料,对乳腺癌患者的资料进行收集和整理按照临床特征、TNM分期及淋巴结转移等指标进行分类统计。所有病例术前未接受放疗或者化疗,术后给予常规放化疗,内分泌治疗,化疗前经过CT、MRI和骨扫描等检查证实无远处转移。

2. 标本处理及切片:将新鲜乳腺肿瘤固定在中性10%甲醛内过夜。常规石蜡包埋,切片厚度5μm,苏木素-伊红(HE)染色进行病理诊断和病理分型。部分切片裱于涂胶玻

片上,经37℃烤干,待免疫组化染色。

3. 试剂及免疫组化染色:pAKT单克隆抗体(Ser473)及HER-2单克隆抗体(29D8)均购自Cell Signaling Transduction公司,SP(streptavidin-peroxidase)试剂盒、DAB显色剂等购自Vector公司。采用免疫组化SP法常规技术,用PBS代替一抗作为阴性对照,已知的阳性标本作为阳性对照。pAKT一抗工作液稀释浓度为1:50,HER-2一抗工作液稀释浓度为1:200。一抗反应条件为4℃过夜,二抗反应条件为37℃40min。

4. 结果判读:(1)pAKT结果判读:采用双盲法,由两位经验丰富的病理科医师各自判定结果,对结果不一致者再进行复核。采用二级计分法,阳性细胞阳性染色为淡黄色、棕黄色、棕褐色,定位于胞质,阳性细胞计分标准为: $\leq 5\%$ 为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。染色强度:不着色为阴性0分,淡棕黄色为弱阳性(+)计1分,深棕黄色为强阳性(++)计3分,阳性介于弱阳性和强阳性之间为(++)计2分。综合判定取二者分值之积:0分为(-),1~4分为(+),5~8分为(++)9~12分为(+++);0~4分为阴性,5~12分为阳性。(2)HER-2结果判读:对照HE染色切片,确定肿瘤细胞区域。每个标本随机检测5个视野,数500个以上肿瘤细胞,以肿瘤细胞膜着色判断为阳性,根据阳性细胞数及细胞染色强度进行评价:无阳性细胞或<10%的肿瘤细胞有细胞膜染色,记为(-);>10%的肿瘤细胞呈微弱或不完整的细胞膜染色,记为(+);>10%的肿瘤细胞呈弱至中度的完整细胞膜染色或<30%的肿瘤细胞呈现强的完整的胞膜染色,记为(++)>30%的浸润性癌细胞胞膜呈全周的强染色,记为(+++);其中对HER-2(-)或(+)定义为HER-2阴性,HER-2(++)定义为阳性,HER-2(++)的标本进一步行FISH检测确定为阴性或阳性。

5. 统计学方法:数据应用SPSS 17.0软件进行检验,计数资料使用Pearson  $\chi^2$ 检验和Fisher确切概率检验。相关分析采用Spearman相关分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 结 果

1. pAKT和HER-2在乳腺癌组织中的表达:对

66例早发性乳腺癌石蜡标本进行切片染色,观察结果可见图1、图2,pAKT蛋白主要表达于细胞质及部分细胞核中,HER-2为肿瘤细胞膜着色。66例乳腺癌组织中pAKT表达阳性率为46.97% (31/66),HER-2表达阳性率为31.82% (21/66),相关性分析结果显示,pAKT与HER-2表达呈正相关,相关系数为0.270 ( $P=0.029$ ,表1)。

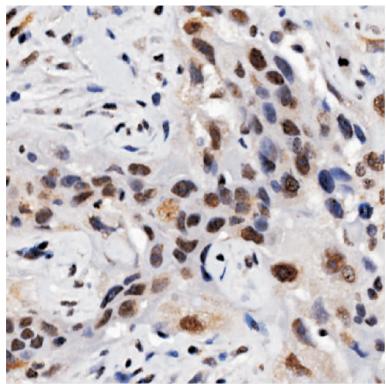


图1 pAKT在乳腺癌组织中的阳性表达(SP法, $\times 200$ )

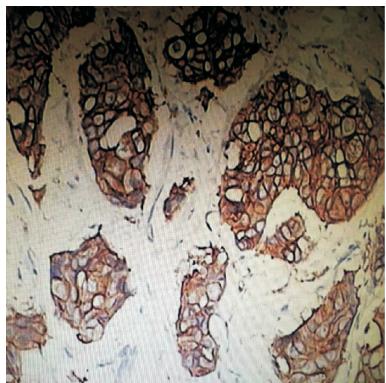


图2 HER-2乳腺癌组织的阳性表达(SP法, $\times 200$ )

表1 pAKT蛋白表达与HER-2蛋白表达的关系[n(%)]

HER-2	pAKT		$\chi^2$	$P$
	阴性	阳性		
阴性	28(62.2)	17(37.8)		
阳性	7(33.3)	14(66.7)	4.797	0.029

2. 乳腺癌中pAKT的表达与临床病例特征的关系:pAKT的阳性表达率在ER阳性组和ER阴性组间的差异有统计学意义( $P=0.030$ ),ER阳性组高于ER阴性组(59.3% vs 23.5%)。不同的PR状态、肿瘤大小、淋巴结转移数目、临床分期、病理类型以及组织学分级组间pAKT的阳性表达率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 pAKT蛋白表达与乳腺癌临床病理参数的关系

临床特征	pAKT[n(%)]		$P$
	阴性	阳性	
肿瘤直径(cm)			
≤2	10(55.6)	8(44.4)	
>2	19(51.4)	18(48.6)	0.769
淋巴结状态			
未转移	16(50.0)	16(50.0)	
转移	14(63.6)	8(36.4)	0.322
分期			
1期	6(50.0)	6(50.0)	
2期	14(46.7)	16(53.3)	
3期	11(68.8)	5(31.2)	0.359
病理类型			
浸润性导管癌	28(54.9)	23(45.1)	
非浸润性导管癌	5(45.5)	6(54.5)	0.569
组织学分级			
1~2级	24(52.2)	22(47.8)	
3级	9(56.3)	7(43.7)	0.778
ER表达			
阴性	16(69.6)	7(30.4)	
阳性	16(41.0)	23(59.0)	0.030
PR表达			
阴性	18(58.1)	13(41.9)	
阳性	14(45.2)	17(54.8)	0.309

3. HER-2的表达与其他临床病例特征的关系:在淋巴结未转移和转移组中,HER-2表达阳性率差异有统计学意义( $P=0.012$ ),不同的ER、PR状态、肿瘤大小、临床分期、病理类型、以及组织学分级间,其阳性表达率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 HER-2蛋白表达与乳腺癌临床病理参数的关系

临床特征	HER-2[n(%)]		$P$
	阴性	阳性	
肿瘤直径(cm)			
≤2	21(61.8)	13(38.2)	
>2	15(62.5)	9(37.5)	0.955
淋巴结状态			
未转移	19(86.4)	3(13.6)	
转移	22(53.7)	19(46.3)	0.012
分期			
1期	9(75.0)	3(25.0)	
2期	21(63.6)	12(36.4)	
3期	10(58.8)	7(41.2)	0.661
病理类型			
浸润性导管癌	36(66.7)	18(33.3)	
非浸润性导管癌	7(63.6)	4(36.4)	0.846
组织学分级			
1~2级	30(66.7)	15(33.3)	
3级	10(62.5)	6(37.5)	0.763
ER表达			
阴性	16(69.6)	7(30.4)	
阳性	24(63.2)	14(36.8)	0.610
PR表达			
阴性	20(64.5)	11(35.5)	
阳性	20(66.7)	10(33.3)	0.860

## 讨 论

AKT 最早在 1991 年被发现,为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家庭成员,长度 56kDa,是典型的癌基因<sup>[5]</sup>。AKT 作为 PI<sub>3</sub>K/AKT 通路中的核心蛋白,通过激活或者抑制下游的大量靶点,比如 MDM2、mTOR、Bcl-2、GSK3 等,在肿瘤的发生和细胞存活中发挥重要作用。大量研究表明 AKT 在乳腺癌、原发性肝癌、结肠癌、胃癌、卵巢癌、脑胶质瘤等肿瘤中都过度表达<sup>[6]</sup>。目前 pAKT(ser473) 在乳腺癌中的检测也受到重视。Benesch 等<sup>[7]</sup>的研究发现,pAKT 在乳腺癌中的表达率高达 58%。Aleskandarany 等<sup>[8]</sup>的研究发现,在早期浸润性导管癌 pAKT 的表达率高达 76%,本研究发现早发性乳腺癌组织中 pAKT 表达阳性率为 46.97%(31/66)。

乳腺癌是雌激素依赖性肿瘤,雌激素及其受体在正常乳腺发育以及乳腺癌发展中起关键作用。可使 ER 被磷酸化而激活的激酶包括 AKT、Pak1、PKA 等。Sabnis 等<sup>[9]</sup>在转染乳腺癌 UMB-1 细胞的小鼠身上发现,AKT 的活性同样可导致乳腺癌细胞对芳香化酶抑制剂的耐受性,本研究发现 pAKT 阳性表达率在 ER 阳性组中明显高于阴性组。提示 ER 信号通路与 AKT 信号通路互相促进,与文献报道相符。pAKT 高表达的乳腺癌,激素受体表达概率也更高,因此 AKT 也可能是提示内分泌治疗的效果的一个潜在的指标。

原癌基因 HER-2 的编码基因定位于人类染色体 17q21,是具有酪氨酸蛋白激酶活性的受体,是 EGFR 家族的成员之一,HER-2 基因扩增所导致的 HER-2 蛋白过度表达可见于乳腺癌,HER-2 基因状态对乳腺癌的预后、风险评估、内分泌治疗、化疗、靶向治疗等方面都有决定性的影响<sup>[10]</sup>。20%~30% 的乳腺癌中有 HER-2 的扩增和过表达,且早发性乳腺癌更容易出现 HER-2 过表达或者扩增,本研究结果为 31.82%<sup>[11~13]</sup>。腋淋巴结转移是评估乳腺癌风险分级的可靠参数,研究表明 HER-2 阳性表达与腋淋巴结转移有相关性,淋巴结有转移者 HER-2 阳性率相对较高<sup>[14]</sup>。笔者的研究结果也表明有腋淋巴结转移组 HER-2 基因扩增率高于无腋淋巴结转移组。

PI<sub>3</sub>K/AKT 通路是 HER-2 蛋白的主要的转导通路之一,HER-2 与 HER-3 结合后,再与活化的受体相结合,使得磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate,PIP<sub>2</sub>)被磷酸化,生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinosi-

tol-3,4,5-trisphosphate,PIP<sub>3</sub>),从而募集 AKT 到细胞内,在 PDK1 和 mTORC2 作用下生成 pAKT,进一步参与调节细胞抗凋亡<sup>[15]</sup>。本研究发现,pAKT 的表达与 HER-2 的表达呈正相关,PI<sub>3</sub>K/AKT 信号途径的级联激活可能对乳腺癌的发生发展具有重要的作用。

综上所述,pAKT 在早发性乳腺癌组织中存在高表达,且表达率与 ER 状态相关,在一定程度上可以反映高表达 pAKT 的患者后续激素治疗的反应性。对 HER-2 的检测可以在一定程度上预测患者的复发转移等预后情况。除此之外,pAKT 与 HER-2 表达呈正相关,提示高表达的 HER-2 可促使下游靶分子 AKT 的磷酸化,但 HER-2 并非唯一的激活因子。因此笔者相信联合应用芳香化酶抑制剂和 AKT 信号通路抑制剂可能会更好的控制早发性乳腺癌的进展。同时,在临床诊疗中不能完全仅依赖 HER-2 的表达来判断乳腺癌进展及预后,进一步完善 pAKT 准确而简便的临床检测方法,根据 EGFR/PI<sub>3</sub>K/AKT 整条信号通路中的关键因子进行综合评估,才能更准确地预测预后,更有效地指导临床治疗。

## 参考文献

- Ahmedin J, Freddie B, Melissa M, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69~90
- Liu W, Bagaitkar J, Watabe K. Roles of AKT signal in breast cancer [J]. Front Biosci, 2007, 12: 4011~4019
- Melanie S, Carrie AC, et al. Akt Proximity ligation assays for isoform-specific Akt activation in breast cancer identify activated Akt1 as a driver of progression[J]. J Pathol, 2012, 227: 481~489
- Lin Y, Cui HX, Xu HY, et al. Jolkinolide B induces apoptosis in MDA-MB-231 cells through inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2012, 27: 1976~1980
- Yu P, Zhou L, Ke W, et al. Clinical significance of pAKT and CD44v6 overexpression with breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(8): 1283~1292
- Bellacosa A, Kumar CC, Di Cristofano A, et al. Activation of AKT kinases in cancer: implications for therapeutic targeting[J]. Adv Cancer Res, 2005, 94: 29~86
- Benesch C, Schneider C, Voelker HU, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of pyruvate kinase M2 and pAkt expression in breast cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(5): 1689~1694
- Aleskandarany MA, Rakha EA, Ahmed MA, et al. Clinicopathologic and molecular significance of phospho-Akt expression in early invasive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(2): 407~416
- Sabnis G, Goloubeva O, Jelovac D, et al. Inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway improves response of long-term estrogen-deprived breast cancer xenografts to antiestrogens[J]. Clin

- Cancer Res, 2007, 13(9): 2751–2757
- 10 Gonzalez Angulo AM, Morales Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 608: 1–22
- 11 Verma S, Joy AA, Rayson D, et al. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer [J]. Oncologist, 2013, 18(11): 1153–1166
- 12 Chen WQ, Pan KF, Ouyang T, et al. BRCA1 germline mutations and tumor characteristics in Chinese women with familial or early-onset breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 117: 55–60
- 13 Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis is

correlated with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(20): 3324–3330

- 14 Fatih D, Umut D, Diclehan K, et al. Clinical significance of lymph node ratio in locally advanced breast cancer molecular subtypes [J]. Onkologie, 2013, 36(11): 637–640
- 15 Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer [J]. Annu Rev Pathol, 2009, 4: 127–150

(收稿日期:2013-12-09)

(修回日期:2013-12-30)

## H2A 在乳腺癌组织中的表达及临床意义

王蓓莉 应明真 蒋马伟 陈光榆 王雅杰

**摘要 目的** 本研究探讨核心组蛋白(core histone H2A, H2A)在乳腺癌组织中的表达及其临床意义。**方法** 应用免疫组化方法,检测97例乳腺癌组织中H2A的表达情况。**结果** H2A在乳腺癌组织中的阳性表达率明显高于乳腺癌癌旁组织( $P=0.000$ )。H2A的表达强度与TNM分期有关( $P=0.026$ ),与年龄、瘤体大小、腋窝淋巴结转移、组织学分级无相关性。**结论** 乳腺癌组织中H2A过表达与肿瘤发生发展密切相关。

**关键词** 乳腺癌 H2A 免疫组织化学

[中图分类号] R737

[文献标识码] A

**Expressions of H2A in Breast Carcinoma and Their Clinical Significances.** Wang Beili, Ying Mingzhen, Jiang Mawei, et al. Department of Oncology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**Abstract Objective** To evaluate the expression and clinical significance of H2A in breast cancer. **Methods** The expression of H2A in the breast cancer tissues of 97 patients was detected by immunohistochemical method. **Results** The positive expression rate of H2A increased in breast carcinoma, which was higher than that of those paracancerous ( $P=0.000$ ). The expression of H2A were positively correlated with the TNM staging ( $P=0.026$ ). No relationship was found to be with the age, the tumor size, the histological grade and the lymph node metastasis. **Conclusion** The overexpressions of H2A was closely correlated with the tumor carcinogenesis.

**Key words** Breast cancer; H2A; Immunohistochemistry

乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤之一。据世界卫生组织国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)统计,2008年全球女性乳腺癌新发病例达138万,占全部女性恶性肿

瘤发病的22.9%,死亡病例46万,占全部女性恶性肿瘤死亡的13.7%<sup>[1]</sup>。我国每年女性乳腺癌新发病例16.9万,死亡病例约4.5万,在女性常见恶性肿瘤中排名第2位<sup>[2]</sup>。癌症的发生是由多基因、多步骤参与的复杂的病理生理过程,基因突变或调控失常为正常细胞转变为恶性细胞的关键因素<sup>[3]</sup>。检测基因的蛋白表达水平并分析其与临床病理参数之间的相关性,评测肿瘤的生物学行为,有利于对患者进行个体化诊疗和准确地评估预后。本研究应用免疫组化的方法检测乳腺癌组织中H2A蛋白的表达情况,并与癌旁组织中的H2A蛋白表达情况相比较,检测其与患者年龄、瘤体直径、淋巴结转移、组织学分级、TNM分期之间的关系,探究其临床意义。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072175, 81102010, 81372854);上海市科委基础研究重点项目(13NM1401504);上海市重点学科建设项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科(王蓓莉、应明真、王雅杰);上海交通大学医学院附属新华医院肿瘤科(王蓓莉、蒋马伟、陈光榆)

通讯作者:王雅杰,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:ya-jiewa0459@163.com