

核型 BAG-1 在早期乳腺癌的表达及其意义

覃宇周, 欧海玲, 刘剑仑

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅重点科研课题(重 200313)

作者单位: 530021 南宁, 广西肿瘤医院胃肠乳腺科

作者简介: 覃宇周(1973-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 胃肠肿瘤及乳腺癌的基础和临床研究。E-mail: QYZ402@126.com

通讯作者: 刘剑仑(1957-), 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 乳腺癌的基础和临床研究。E-mail: jianlun@gxmu.net.cn

[摘要] 目的 探讨核型 BAG-1 在早期乳腺癌组织中的表达与传统预后因素如临床病理特征、ER、PR、HER2 的关系及其意义。方法 用免疫组化二步法检测 76 例有完整随访资料的早期乳腺癌患者乳腺癌组织中核型 BAG-1、ER、PR 及 HER2 的蛋白表达, 并进行统计学分析。结果 核型 BAG-1 在早期乳腺癌组织中的阳性率为 14.47%。核型 BAG-1 表达与患者的年龄、绝经状态、肿瘤的病理类型及 HER2 的蛋白表达无关($P > 0.05$), 与 ER、PR 蛋白表达相关($P < 0.05$)。单因素分析显示核型 BAG-1、ER、HER2 与预后相关, 多因素分析显示只有核型 BAG-1 表达与预后相关。结论 核型 BAG-1 与 ER、PR 相关, 可能作为早期乳腺癌预后判断的指标之一。

[关键词] 核型 BAG-1; ER; 早期乳腺癌; 预后

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)10-1009-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.10.01

Expression and significance of nuclear BAG-1 in early breast cancer QIN Yu-zhou, OU Hai-ling, LIU Jian-lun. Department of Gastrointestine and Breast, Guangxi Cancer Hospital, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To observe retrospectively the expression and significance of nuclear BAG-1 in early breast cancer (EBC) and its relationship with clinical pathological features and ER, PR, HER2. **Methods** A total of 76 patients with EBC were followed up in this study. The protein expressions of nuclear BAG-1, ER, PR and HER2 in these patients were detected by immunohistochemical two-step method and statistically analyzed. **Results** The positive rate of protein expression of nuclear BAG-1 was 14.47%. The protein expression of nuclear BAG-1 was not related to age, menopausal status, histology and HER2 ($P > 0.05$), but positively related to PR and ER ($P < 0.05$). Nuclear BAG-1, ER, HER2 were correlated with prognosis in univariate analysis with COX proportional hazard model. In multivariate analysis, only nuclear BAG-1 was correlated with prognosis. **Conclusion** The results of this small pilot study suggest that the protein expression of nuclear BAG-1 in EBC was correlated with ER and PR, that might be a novel prognostic biomarker.

[Key words] Nuclear BAG-1; ER; Early breast cancer (EBC); Prognosis

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,其预后评估是临床所面临的重要问题之一。临床上早期乳腺癌常用的评价指标如肿瘤的组织类型、激素受体、HER2 等存在一定局限性,增加生物诊断参数对评估肿瘤的生物特性并提供适合的治疗是必要的。本研究对早期乳腺癌组织中核型 BAG-1 和 ER、PR、HER2 的蛋白表达和临床病理特征进行分析,以探讨核型 BAG-1 在早期乳腺癌的意义。

1 材料和方法

1.1 临床资料 病例来自于广西壮族自治区肿瘤医院 1985 ~ 2003 年的早期乳腺癌 (TNM 分期为: T₁N₀M₀) 患者,随访截点为 2006 年 6 月。76 例早期乳腺癌患者全部为女性,43 例无复发转移,33 例发生了复发转移事件。年龄 25 ~ 79 岁,中位年龄 50 岁。随访时间为 3.5 ~ 16 年,中位随访时间为 6.14 年。所有患者均未进行过新辅助化疗。患者临床资料比较见表 1。

表 1 患者临床资料比较[n(%)]

组别	例数	年龄(岁)		组织学类型			手术方式			术后辅助化疗			术后内分泌治疗	
		<40	≥40	浸润性导管癌	单纯癌及其他	改良根治术	根治术	保乳术及乳房单纯切除	未化疗	CMF	CAF	未进行	TAM	
未复发转移组	43	21(48.8)	22(51.2)	29(67.4)	14(33.6)	30(69.7)	8(18.6)	5(11.7)	4(9.3)	33(76.7)	6(14.0)	16(37.2)	27(62.8)	
复发转移组	33	15(45.5)	18(54.5)	20(60.6)	13(39.4)	24(72.7)	5(15.2)	4(12.1)	4(12.1)	25(75.8)	4(12.1)	11(33.3)	22(66.7)	
χ^2		0.086		0.381		0.157		0.191		0.122				
P		0.77		0.537		0.924		0.91		0.73				

1.2 主要试剂 第一抗体 BAG-1 兔单抗购自武汉博士德公司;ER、HER2 鼠多抗及 PR 兔多抗 MaxVision™ 试剂盒、DAB Kit、MVS-0071 (Tris 抗原修复液) 购自福州迈新公司。

1.3 实验步骤和方法 所有患者组织切片均采用免疫组织化学二步法进行各基因蛋白检测。每次染色均设阴性和阳性对照。用已知的各个基因的阳性切片作阳性对照及做预试验。用 PBS 代替一抗作阴性对照。

1.4 结果判断标准 参照有关文献^[1]的方法, 采用阳性细胞蛋白表达率与阳性细胞染色强弱相结合

的办法进行综合判断。

1.5 统计学处理 用 SPSS13.0 统计软件包进行统计分析, 两组间比较采用 χ^2 检验, 多因素间比较采用 Cox 回归分析。

2 结果

2.1 核型 BAG-1 和 ER、PR、HER2 在早期乳腺癌中的蛋白表达情况 在 76 例乳腺癌组织中, 有 11 例核型 BAG-1 染色呈阳性, 阳性率为 14.47%。同时检测出 ER、PR 及 HER2 的阳性率分别为 43.42%、53.95%、51.32%。见表 2。

表 2 核型 BAG-1 和 ER、PR、HER2 在早期乳腺癌中的蛋白表达情况[n(%)]

基因类型	阴性	弱阳性	中等阳性	强阳性	阳性表达率(%)
核型 BAG-1	65(85.53)	4(5.26)	6(7.89)	1(1.32)	14.47
ER	43(56.58)	4(5.26)	17(22.37)	12(15.79)	43.42
PR	35(46.05)	7(9.21)	14(18.42)	20(26.32)	53.95
HER2	37(48.68)	13(17.11)	11(14.47)	15(19.74)	51.32

2.2 核型 BAG-1 蛋白表达与年龄、绝经状态、病理类型及 ER、PR、HER2 的关系 经 χ^2 检验分析, 核型 BAG-1 蛋白表达与患者的年龄、绝经状态、肿瘤

的病理类型及 HER2 的蛋白表达无关 ($P > 0.05$), 与 ER、PR 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 核型 BAG-1 蛋白表达与年龄、绝经状态、病理类型及 ER、PR、HER2 的相关关系

核型 BAG-1	年龄(岁)		绝经状态			病理类型			ER		PR		HER2	
	<40	≥40	绝经前	绝经后	改良根治术	单纯癌	髓样癌	其他	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
未复发转移组	56	9	28	37	42	18	4	1	40	25	33	2	30	7
复发转移组	8	3	8	3	7	2	1	1	3	8	32	9	35	4
χ^2	1.276		3.318			2.487			4.496		4.021		1.151	
P	0.259		0.069			0.478			0.034		0.045		0.283	

2.3 单因素及多因素分析结果 将患者年龄、绝经状态及 4 个基因逐一引入 Cox 风险比例模型进行单因素分析, 结果显示: 年龄、绝经状态及 PR 与早期乳腺癌的预后无关 ($P > 0.05$); 核型 BAG-1、ER、HER2 与早期乳腺癌的预后显著性相关 ($P <$

0.05), 按其相对危险度从小到大依次为 ER、核型 BAG-1、HER2 (见表 4)。将 ER、核型 BAG-1、HER2 选入 Cox 风险比例模型进行多因素分析, 结果显示只有核型 BAG-1 与早期乳腺癌预后差相关。

表4 年龄、绝经状态及4个基因的Cox风险比例模型单因素分析

因素	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	95% CI
年龄	0.041	0.011	1.830	1	0.228	1.233	0.927~1.291
绝经状态	0.317	0.102	0.701	1	0.315	0.711	0.616~0.849
核型 BAG-1	0.395	0.171	4.223	1	0.024	0.681	0.430~0.804
ER	-0.705	0.255	6.224	1	0.015	0.509	0.232~0.718
PR	-0.029	0.214	0.089	1	0.889	0.918	0.605~1.497
HER2	0.527	0.161	11.171	1	0.001	1.461	1.396~2.490

3 讨论

BAG-1 (BAG family molecular chaperone regulator 1, BAG-1) 是一种多功能凋亡抑制蛋白,可与其他类型的蛋白如 Bcl-2、RAF-1 激酶、某些酪氨酸激酶生长因子、肝细胞生长因子受体、来自血小板生长因子受体以及甾体类激素受体等结合而相互作用。BAG-1 在乳腺癌中呈高表达。一般认为, BAG-1 的表达是乳腺癌侵袭性降低的反映。浸润性乳腺癌中 BAG-1 和 Bcl-2 的表达与激素受体、预后好相关^[2], 是独立的预后因素^[3], 但也有不同观点^[4]。更多研究聚焦在 BAG-1 蛋白亚型的研究上。BAG-1 蛋白有三种亚型: BAG-1 (胞浆型)、BAG-1M (核型)、BAG-1L (核型)。在浸润性乳腺癌中, 胞浆型多见, 也有约 11% 患者可见核型 BAG-1。核型 BAG-1 与 PR 的表达相关^[5], 其高表达与浸润性导管癌无病生存期短相关^[6], 本研究针对早期乳腺癌, 发现核型 BAG-1 的表达率为 14.47%, 与患者的年龄、绝经状态、肿瘤的病理类型及 HER2 的蛋白表达无关, 与 ER、PR 呈正相关, 与预后差相关, 为独立的预后因素。但 Millar 等^[7] 认为浸润性导管癌的核型 BAG-1 高表达提示局部复发、远处转移低, 对 ER 阳性患者他莫昔芬治疗效果好, 其预后也好。因此我们认为, 核型 BAG-1 参与了早期乳腺癌的进展过程, 可能参与 ER、PR 的调控和作为早期乳腺癌预后

判断的指标之一, 但需要大样本、前瞻性研究加以证实以及进一步研究它在内分泌治疗中的预测作用。

参考文献

- 1 Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, et al. Bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 1995, 55(2):237-241.
- 2 Nadler Y, Camp RL, Giltman JM, et al. Expression patterns and prognostic value of Bag-1 and Bcl-2 in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(2):R35.
- 3 Turner BC, Krajewski S, Krajewska M, et al. BAG-1: a novel biomarker predicting long-term survival in early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(4):992-1000.
- 4 O'Driscoll L, Linchan R, M Kennedy S, et al. Lack of prognostic significance of survivin, survivin-deltaEx3, survivin-2B, galectin-3, bag-1, bax-alpha and MRP-1 mRNAs in breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2003, 201(2):225-236.
- 5 Cutress RI, Townsend PA, Sharp A, et al. The nuclear BAG-1 isoform, BAG-1L, enhances oestrogen-dependent transcription [J]. *Oncogene*, 2003, 22(32):4973-4982.
- 6 Tang SC, Shehata N, Chernenko G, et al. Expression of BAG-1 in invasive breast carcinomas [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(6):1710-1719.
- 7 Millar EK, Anderson LR, McNeil CM, et al. BAG-1 predicts patient outcome and tamoxifen responsiveness in ER-positive invasive ductal carcinoma of the breast [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(1):123-133.

[收稿日期 2009-06-10][本文编辑 谭毅 黄晓红]

参考文献中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中, 引用英文文献的比例很高, 但有不少作者将英、美人的姓名搞错, 以至用光盘核对时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是: “名” 可以有 1 个、2 个或 3 个, 但“姓” 只有一个。姓是不可以简写的; “名” 可以缩写, 第一个字母大写, 不用缩写点。

例如: John Quincy Public 写为 Public JQ

· 本刊编辑部 ·