

ER β 和 PTEN 在人乳腺癌组织中的表达及其临床意义

孙子涵 潘沁汶 苑龙 魏宏屹 姜军

【摘要】 目的 探讨 ER β 和 PTEN 在乳腺癌组织中的表达与临床病理特征及患者预后的关系。**方法** 回顾性收集 2008—2009 年在第三军医大学西南医院乳腺外科手术切除的 110 例乳腺癌组织标本,运用免疫组织化学方法检测组织标本中 ER β 和 PTEN 的表达。采用 χ^2 检验分析其表达与临床病理特征之间的关系,ER β 和 PTEN 相关性分析采用 Spearman 方法,运用 Kaplan-Meier 生存分析方法分析两者的表达与患者生存的关系。**结果** ER β 在乳腺癌组织中阳性率为 62.7% (69/110),PTEN 在乳腺癌组织中阳性率为 59.1% (65/110)。ER β 和 PTEN 在乳腺癌组织中的表达呈正相关($r=0.276$, $P=0.003$)。ER β 的表达与临床分期和淋巴结转移有关($\chi^2=11.766$, $P=0.003$; $\chi^2=9.919$, $P=0.007$)。PTEN 的表达也与临床分期和淋巴结转移有关($\chi^2=9.014$, $P=0.011$; $\chi^2=12.201$, $P=0.002$)。患者随访时间为 8~70 个月,中位随访时间为 39 个月。生存分析结果显示,ER β 阳性患者较阴性患者具有更好的 5 年 DFS($\chi^2=7.707$, $P=0.005$)。PTEN 的表达也与较好的 5 年 DFS 有关($\chi^2=7.057$, $P=0.008$)。笔者将 ER β 和 PTEN 组合起来分为 ER β 阳性 PTEN 阴性组(48 例)、ER β 阴性 PTEN 阳性组(17 例)、ER β 阳性 PTEN 阳性组(21 例)以及 ER β 阴性 PTEN 阴性组(24 例)4 个组进行生存分析,结果显示:组间差异有统计学意义($\chi^2=16.790$, $P<0.001$),ER β 阴性 PTEN 阴性组患者 5 年 DFS 显著低于 ER β 阴性 PTEN 阳性组、ER β 阳性 PTEN 阴性组、ER β 阳性 PTEN 阳性 3 个组($\chi^2=4.162$, $P=0.041$; $\chi^2=4.835$, $P=0.028$; $\chi^2=12.640$, $P<0.001$)。**结论** ER β 和 PTEN 表达均阴性的乳腺癌患者预后较差,两者联合可以作为乳腺癌患者判断预后的分子标记。

【关键词】 乳腺肿瘤; 雌激素受体 β ; PTEN 磷酸水解酶; 预后

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

Expressions of ER β and PTEN in human breast cancer tissue and clinical significance Sun Zihan, Pan Qinwen, Yuan Long, Wei Hongyi, Jiang Jun. Department of Breast Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Correspondence author: Jiang Jun, Email: jcbd@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the expressions of ER β and PTEN in human breast cancer tissue, and their correlation with clinicopathological characteristics. **Methods** We retrospectively examined ER β and PTEN expressions in breast cancer specimens from 110 patients treated in Department of Breast Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University in 2008–2009 by immunohistochemistry. χ^2 test was used to analyze the relationship between the expressions of two factors and the clinicopathological characteristics, Spearman method was used to analyze the correlation between ER β and PTEN, and Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the relationship between their expressions and patients' survival. **Results** The positive expression rate of ER β was 62.7% (69/110) and the positive expression rate of PTEN was 59.1% (65/110), indicating a positive correlation between ER β and PTEN ($r=0.276$, $P=0.003$). ER β expression was associated with TNM stage ($\chi^2=11.766$, $P=0.003$) and lymph node metastasis ($\chi^2=9.919$, $P=0.007$); PTEN expression was also correlated with TNM stage ($\chi^2=9.014$, $P=0.011$) and lymph node metastasis ($\chi^2=12.201$, $P=0.002$). The patients were followed up for 8–70 months, median 39 months. Survival analysis showed that ER β positive patients exhibited a better 5-year DFS than those with ER β negative did ($\chi^2=7.707$, $P=0.005$), and PTEN positive patients had a better 5-year DFS compared with PTEN

negative patients ($\chi^2 = 7.057, P = 0.008$). There were 48 patients with ER β positive and PTEN negative, 17 patients with ER β negative and PTEN positive, 21 patients with ER β positive and PTEN-positive and 24 patients with ER β -negative and PTEN-negative. The above-mentioned 4 groups showed a significant difference in DFS ($\chi^2 = 16.790, P < 0.001$), DFS in patients with ER β negative and PTEN negative was significantly lower than that in other 3 groups ($\chi^2 = 4.162, P = 0.041; \chi^2 = 4.835, P = 0.028; \chi^2 = 12.640, P < 0.001$). **Conclusion** The breast cancer patients with negative ER β and PTEN expressions have a poor prognosis, so the two factors can be used as new molecular markers for evaluation of prognosis.

[Key words] Breast neoplasms; Estrogen receptor β ; PTEN phosphohydrolase; Prognosis

乳腺癌是一种雌激素依赖性肿瘤。雌激素通过与 ER 结合,激活细胞信号通路,从而参与了乳腺癌的发生、发展。人 ER 为核受体家族的一员,主要分为 ER α 和 ER β 两种亚型。ER α 目前已被证明与乳腺癌细胞的增殖密切相关,是乳腺癌内分泌治疗的重要参考指标之一^[1]。但是,仍然有部分 ER α 阳性患者出现内分泌治疗抵抗,因此寻找治疗抵抗的原因以及探索新的预后指标是目前乳腺癌研究的一个热点。

既往研究表明,ER β 能抑制乳腺癌细胞的增殖^[2-3]。本课题组前期研究也表明,ER β 1 通过与分化抑制因子 1 (inhibitor of differentiation 1, ID1) 结合上调 p21 基因的表达式来抑制乳腺癌细胞增殖^[4]。但是,也有研究者认为 ER β 促进乳腺癌的发展^[5]。因此,ER β 在乳腺癌中的作用仍需要更多的研究。

PTEN 基因是众多肿瘤预后的评价指标,研究其作用机制对肿瘤的诊断及其基因治疗具有重要意义。既往研究报道,在乳腺癌细胞中 ER β 可以上调抑癌基因 PTEN 的表达,减少磷酸化蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 亦称 AKT) 的水平,降低乳腺癌细胞的增殖能力并增加其对他莫昔芬治疗的敏感性^[6]。

然而,在人乳腺癌组织中,ER β 和 PTEN 的表达与乳腺癌患者预后的关系目前尚不清楚。因此,本研究通过免疫组织化学方法检测人乳腺癌组织中 ER β 和 PTEN 的表达,探讨其与临床病理特征及患者预后的关系。

材料和方法

一、一般资料

回顾性分析 2008—2009 年在第三军医大学西南医院乳腺外科住院手术治疗的乳腺癌患者病例资料共 110 例。所有患者均为女性,年龄为 31~75 岁,术前均确诊为原发性乳腺癌,且均未行新辅助化疗及放射治疗。临床病理特征的统计包括患者年龄、肿瘤大小、淋巴结转移状态、临床分期以及 ER α 、PR 和 HER-2 的表达状态。随访方式为患者术后每半年进行电话随访或者门诊随访,截止时间为 2015 年

4 月。所有患者均签署知情同意书。本课题研究已经通过西南医院医学伦理委员会批准。

二、免疫组织化学

乳腺癌石蜡切片以 4 μ m 厚度连续切片,56 $^{\circ}$ C 孵箱过夜脱蜡后,置于二甲苯 10 min \times 2 次,梯度酒精(100% \times 2 次、95%、90%、85%、80%、75%,各 5 min)进行水化。采用高温高压碱修复方法,将切片置于乙二胺四乙酸修复液中沸水煮 20 min,自然晾干,PBS 浸洗 5 min \times 3 次。过氧化物酶阻断,于 3% H_2O_2 溶液中,37 $^{\circ}$ C 30 min,PBS 浸洗 5 min \times 3 次。一抗孵育,每一切片分别给予 ER β 兔单克隆抗体(美国 Abcam 公司,稀释倍数 1:200),PTEN 兔单克隆抗体(美国 Abcam 公司,稀释倍数 1:200),4 $^{\circ}$ C 过夜。取出切片,37 $^{\circ}$ C 30 min 复温。二抗(丹麦 DAKO 公司,抗体号 K5007)孵育,37 $^{\circ}$ C 30 min 避光。PBS 浸洗 5 min \times 3 次,DAB 显色,苏木素复染,脱水,透明,中性树胶封片。

三、结果判定

ER β 和 PTEN 的免疫组织化学染色结果判定分别由两名病理科医师独立完成。ER β 染色定位在细胞核^[7],PTEN 染色定位在细胞质中^[8]。其结果判定依据光镜下免疫组织化学染色强度与阳性细胞百分数两者之和综合判定。染色强度分为 4 级:无染色记 0 分,低强度记 1 分,中等强度记 2 分,高强度记 3 分;阳性细胞百分比分为 5 级:<10% 记 1 分;11%~25% 记 2 分;26%~50% 记 3 分;51%~75% 记 4 分;>75% 记 5 分。总分 \geq 4 分为阳性。

四、统计学分析

采用 SPSS21.0 软件分析进行数据分析。年龄、肿瘤大小等临床病理特征差异分析采用 χ^2 检验,ER β 和 PTEN 相关性分析采用 Spearman 方法,生存分析采用 Kaplan-Meier 法。以 $P < 0.050$ 为差异有统计学意义。

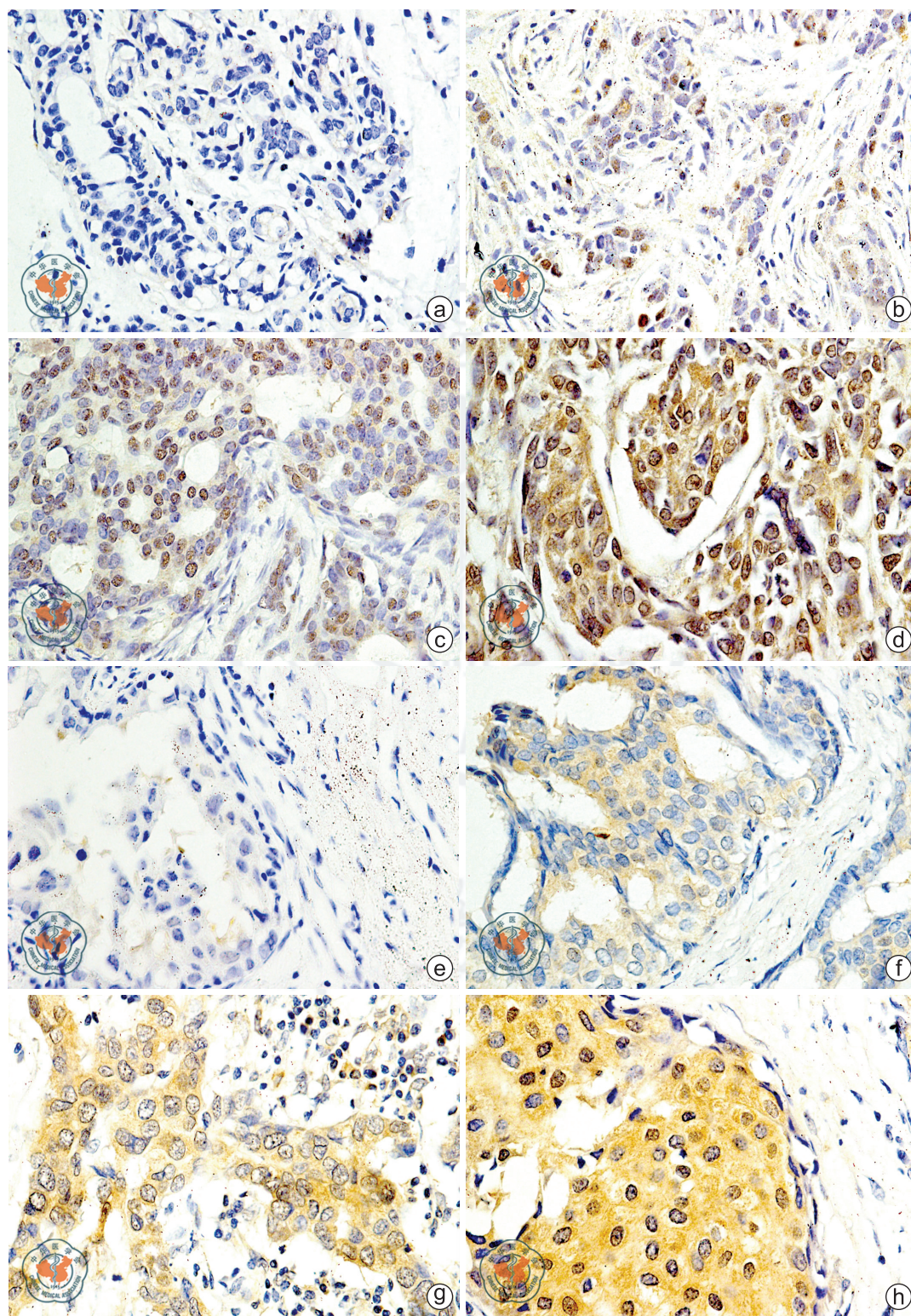
结 果

一、ER β 和 PTEN 在乳腺癌组织中的表达

110 例乳腺癌组织中,其中 69 例为 ER β 表达阳

性,阳性表达率为 62.7% (69/110);65 例为 PTEN 表达阳性,阳性表达率为 59.1% (65/110) (图 1)。

其中有 48 例为 ER β 和 PTEN 均表达阳性,24 例为 ER β 和 PTEN 均表达阴性。



注:a,b,c,d 图分别表示 ER β 在乳腺癌组织中评分为 1 分(强度 0,百分比 1)、3 分(强度 1,百分比 2)、6 分(强度 2,百分比 4)、8 分(强度 3,百分比 5);e,f,g,h 图分别表示 PTEN 在乳腺癌组织中评分为 1 分(强度 0,百分比 1)、4 分(强度 1,百分比 3)、6 分(强度 2,百分比 4)、8 分(强度 3,百分比 5)

图 1 ER β 和 PTEN 在乳腺癌组织中的免疫组织化学染色结果(SP $\times 200$)

二、ERβ 和 PTEN 表达与乳腺癌临床病理特征的关系

ERβ 的表达与临床分期 ($\chi^2 = 11.766, P = 0.003$) 和淋巴结转移有关 ($\chi^2 = 9.919, P = 0.007$); PTEN 的表达也与临床分期 ($\chi^2 = 9.014, P = 0.011$) 和淋巴结转移有关 ($\chi^2 = 12.201, P = 0.002$); 两者的表达与患者年龄、肿瘤大小以及 ERα、PR、HER-2 的表达差异均无统计学意义 (表 1)。将 110 例患者 ERβ 和 PTEN 免疫组织化学结果做 Spearman 相关性分析, 结果显示, ERβ 表达与 PTEN 的表达呈正相关性, 相关性程度不高 ($r = 0.276, P = 0.003$) (表 2)。

三、ERβ 和 PTEN 表达与乳腺癌患者预后的关系

患者随访时间为 8 ~ 70 个月, 中位随访时间为 39 个月。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, ERβ 阳性乳腺癌患者较阴性患者具有更好的 5 年 DFS (图 2a); 同样的, PTEN 的表达也与患者的 5 年 DFS 有关 (图 2b)。同时, 笔者将 ERβ 和 PTEN 组合起来分为 ERβ 阳性 PTEN 阴性、ERβ 阴性 PTEN 阳性、ERβ

阳性 PTEN 阳性以及 ERβ 阴性 PTEN 阴性 4 个组进行生存分析。结果显示, 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 16.790, P < 0.001$)。ERβ 阴性 PTEN 阴性组分别与 ERβ 阴性 PTEN 阳性组、ERβ 阳性 PTEN 阴性组、ERβ 阳性 PTEN 阳性 3 个组相比较, ERβ 阴性 PTEN 阴性组预后最差 ($\chi^2 = 4.162, P = 0.041$; $\chi^2 = 4.835, P = 0.028$; $\chi^2 = 12.640, P < 0.001$) (图 3)。

讨 论

ERβ 定位于 14 号染色体的 q 臂, 大小 40 kb, 编码由 530 个氨基酸组成的相对分子质量为 5 900 的蛋白质。ERβ 主要包括 ERβ1、ERβ2 (亦称 ERβcx) 和 ERβ5 三种亚型, 其中 ERβ1 为全长野生型。自 ERβ 被发现以来, 其与 ERα 在乳腺癌发生发展中的作用一直是研究者们关注的焦点。两者由不同的基因编码, 在结构和功能上各有差异。ERα 与 ERβ 可在细胞内形成同源或异源二聚体, 共同参与下游的

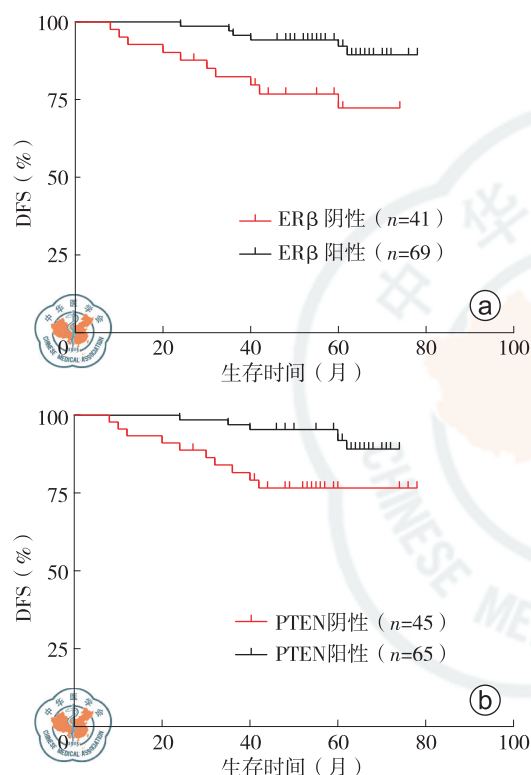
表 1 110 例乳腺癌患者临床病理特征与 ERβ 和 PTEN 表达的关系

| 临床病理特征 | 例数 | ERβ(例) | | χ^2 值 | P 值 | PTEN(例) | | χ^2 值 | P 值 |
|-----------|----|--------|----|------------|-------|---------|----|------------|-------|
| | | 阴性 | 阳性 | | | 阴性 | 阳性 | | |
| 年龄 | | | | | | | | | |
| <50 岁 | 58 | 24 | 34 | 0.885 | 0.347 | 24 | 34 | 0.011 | 0.916 |
| ≥50 岁 | 52 | 17 | 35 | | | 21 | 31 | | |
| 临床分期 | | | | | | | | | |
| I | 49 | 13 | 36 | 11.766 | 0.003 | 16 | 33 | 9.014 | 0.011 |
| II | 50 | 19 | 31 | | | 20 | 30 | | |
| III | 11 | 9 | 2 | | | 9 | 2 | | |
| 肿瘤直径 | | | | | | | | | |
| ≤2 cm | 51 | 14 | 37 | 3.974 | 0.137 | 16 | 35 | 4.425 | 0.109 |
| >2 ~ 5 cm | 53 | 24 | 29 | | | 25 | 28 | | |
| >5 cm | 6 | 3 | 3 | | | 4 | 2 | | |
| 淋巴结转移 | | | | | | | | | |
| 0 枚 | 66 | 17 | 49 | 9.919 | 0.007 | 19 | 47 | 12.201 | 0.002 |
| 1 ~ 3 枚 | 26 | 13 | 13 | | | 13 | 13 | | |
| ≥4 枚 | 18 | 11 | 7 | | | 13 | 5 | | |
| ERα | | | | | | | | | |
| 阴性 | 33 | 16 | 17 | 2.535 | 0.111 | 11 | 22 | 1.119 | 0.290 |
| 阳性 | 77 | 25 | 52 | | | 34 | 43 | | |
| PR | | | | | | | | | |
| 阴性 | 28 | 13 | 15 | 1.347 | 0.246 | 11 | 17 | 0.041 | 0.840 |
| 阳性 | 82 | 28 | 54 | | | 34 | 48 | | |
| HER-2 | | | | | | | | | |
| 阴性 | 62 | 20 | 42 | 1.528 | 0.216 | 29 | 33 | 2.022 | 0.155 |
| 阳性 | 48 | 21 | 27 | | | 16 | 32 | | |

表 2 110 例乳腺癌组织中 ER β 和 PTEN 蛋白表达的相关性分析(例)

| PTEN | ER β | | 合计 |
|------|------------|----|-----|
| | 阳性 | 阴性 | |
| 阳性 | 48 | 17 | 65 |
| 阴性 | 21 | 24 | 45 |
| 合计 | 69 | 41 | 110 |

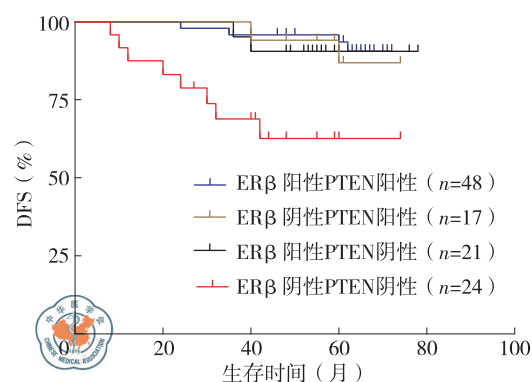
注: $r=0.276, P=0.003$



注:a 图表示 110 例乳腺癌患者中,ER β 阳性表达的患者 5 年 DFS 显著高于 ER β 阴性的患者, $\chi^2=7.707, P=0.005$;b 图表示 110 例乳腺癌患者中,PTEN 阳性表达的患者 5 年 DFS 显著高于 ER β 阴性的患者, $\chi^2=7.057, P=0.008$

图 2 ER β 和 PTEN 表达与乳腺癌患者 DFS 的关系

信号转导。有文献报道,在给予阿那曲唑治疗的患者中,当 ER α 与 ER β 的表达比值在 1.0 ~ 1.5 之间时,其对治疗的反应是最好的^[9]。该研究结果提示,ER α 与 ER β 在乳腺癌中的作用非常复杂,两者不同的表达比例可能形成不同二聚体形式(同源或异源),而不同的二聚体在下游信号转导过程中发挥不同的作用。那么,如果把 ER β 作为一个独立因素研究,它在乳腺癌中又发挥怎样的作用呢?有研究者认为,ER β 促进了乳腺癌的发展^[10]。Chang 等^[11]研究发现,ER β 在他莫昔芬治疗抵抗的乳腺癌细胞中呈高表达,并且与较差的内分泌治疗效果有关。Guo 等^[12]的研究表明,ER β 表达阳性患者的



注:110 例乳腺癌患者中 ER β 阴性 PTEN 阴性组比较 ER β 阴性 PTEN 阳性组,ER β 阳性 PTEN 阴性组和 ER β 阳性 PTEN 阳性组,患者的 5 年 DFS 最低, $\chi^2=4.162, P=0.041$; $\chi^2=4.835, P=0.028$; $\chi^2=12.640, P<0.001$

图 3 不同 ER β 与 PTEN 表达分组乳腺癌患者 DFS 的比较

DFS 较阴性患者更差。与之相反,另外一些研究却表明,ER β 在乳腺癌中发挥抑癌作用,并且与患者较好的预后有关^[13-15]。Thomas 等^[16-17]发现在乳腺癌基底样细胞系中,ER β 可以抑制肿瘤细胞的侵袭能力和上皮细胞间质转换能力。Honma 等^[18]发现在给予他莫昔芬治疗的患者中,ER β 的表达与患者较好的生存率有关。笔者的研究结果表明,ER β 表达与患者较好的预后有关,并且其高表达与较少的淋巴结转移有关。但是,ER β 在乳腺癌中发挥抑癌作用的机制仍不清楚。因为 ER β 有多种剪切变体,这也是导致各研究结果不一致的可能原因。本研究以 ER β 全长野生型为研究对象,排除其他剪切体的可能干扰,旨在进一步阐明 ER β 在乳腺癌中的作用。

PTEN 基因是新发现的抑癌基因,位于 10q23.3,转录产物为 515 kb 大小的 mRNA。PTEN 蛋白可调控体内某些特殊蛋白质的合成,这种蛋白可通过去除磷酸化进而修饰其他蛋白质和脂肪。基于这种特性,PTEN 蛋白被定性为磷酸酶。抑癌基因 PTEN 于 1997 年被报道之后即成为研究热点^[19]。它是迄今发现的第一个具有双特异磷酸酶活性的抑癌基因,也是继 p53 基因后另一个较为广泛地与肿瘤发生密切关系的基因。目前有研究表明,ER β 可能作用于丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(mitogen activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK)和 PI3K/AKT 信号通路^[20]。Lindberg 等^[6]在细胞实验中发现,ER β 可以上调抑癌基因 PTEN 的表达,从而减少磷酸化 AKT 的水平,最终降低乳腺癌细胞的增殖能力以及增加对他莫昔芬治疗的敏感性。Wang 等^[21]在人乳腺癌组织

中发现,ER β 表达阳性且磷酸化 AKT 表达阴性的患者,其生存期较其他组患者更长。以上这些研究结果表明,ER β 可能通过增加 PTEN 的表达来抑制 PI3K/AKT 细胞通路的作用,最终导致细胞增殖、侵袭作用的减弱。研究结果只是从现象上观察到人乳腺癌组织中 ER β 和 PTEN 的表达呈正相关,但相关程度不高,考虑与本研究样本量太小(仅有 110 例)有关,因此还需要笔者扩大样本量来进一步的研究。同时,笔者发现两者的表达与患者较高的 5 年 DFS 有关。在下一步研究中,笔者拟在细胞实验中阐明 ER β 和 PTEN 影响乳腺癌发展的相关机制。所以,更大样本量的临床研究以及两者影响乳腺癌的机制方面的研究仍需本课题组进一步进行。

参 考 文 献

- [1] Holst F. Estrogen receptor alpha gene amplification in breast cancer: 25 years of debate[J]. World J Clin Oncol, 2016, 7(2):160-173.
- [2] Ogawa S, Inoue S, Watanabe T, et al. The complete primary structure of human estrogen receptor beta (hER beta) and its heterodimerization with ER alpha in vivo and in vitro[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 243(1):122-126.
- [3] Leung YK, Mak P, Hassan S, et al. Estrogen receptor (ER)-beta isoforms: a key to understanding ER-beta signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(35):13 162-13 167.
- [4] Chen L, Qiu J, Yang C, et al. Identification of a novel estrogen receptor beta1 binding partner, inhibitor of differentiation-1, and role of ERbeta1 in human breast cancer cells [J]. Cancer Lett, 2009, 278(2):210-219.
- [5] Guo L, Zhang Y, Zhang W, et al. Correlation between estrogen receptor beta expression and the curative effect of endocrine therapy in breast cancer patients[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(6):1568-1572.
- [6] Lindberg K, Helguero LA, Omoto Y, et al. Estrogen receptor beta represses Akt signaling in breast cancer cells via downregulation of HER2/HER3 and upregulation of PTEN: implications for tamoxifen sensitivity[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(2):R43.
- [7] Ren X, Yuan L, Shen S, et al. c-Met and ERbeta expression differences in basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37(8):11 385-11 395.
- [8] Sakr RA, Barbashina V, Morrogh M, et al. Protocol for PTEN expression by immunohistochemistry in formalin-fixed paraffin-embedded human breast carcinoma [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2010, 18(4):371-374.
- [9] Madeira M, Mattar A, Logullo AF, et al. Estrogen receptor alpha/beta ratio and estrogen receptor beta as predictors of endocrine therapy responsiveness-a randomized neoadjuvant trial comparison between anastrozole and tamoxifen for the treatment of postmenopausal breast cancer[J]. BMC Cancer, 2013, 13:425.
- [10] Liu J, Guo H, Mao K, et al. Impact of estrogen receptor-beta expression on breast cancer prognosis: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 156(1):149-162.
- [11] Chang HG, Kim SJ, Chung KW, et al. Tamoxifen-resistant breast cancers show less frequent methylation of the estrogen receptor beta but not the estrogen receptor alpha gene [J]. J Mol Med (Berl), 2005, 83(2):132-139.
- [12] Guo L, Meng J, Yilamu D, et al. Significance of ERbeta expression in different molecular subtypes of breast cancer[J]. Diagn pathol, 2014, 9:20.
- [13] Omoto Y, Inoue S, Ogawa S, et al. Clinical value of the wild-type estrogen receptor beta expression in breast cancer [J]. Cancer Lett, 2001, 163(2):207-212.
- [14] Järvinen TA, Peltö-Huikko M, Holli K, et al. Estrogen receptor beta is coexpressed with ERalpha and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer[J]. Am J Pathol, 2000, 156(1):29-35.
- [15] Marotti JD, Collins LC, Hu R, et al. Estrogen receptor-beta expression in invasive breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study [J]. Mod Pathol, 2010, 23(2):197-204.
- [16] Thomas C, Gustafsson JA. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(8):597-608.
- [17] Thomas C, Rajapaksa G, Nikolos F, et al. ERbeta1 represses basal breast cancer epithelial to mesenchymal transition by destabilizing EGFR[J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(6):R148.
- [18] Honma N, Horii R, Iwase T, et al. Clinical importance of estrogen receptor-beta evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(22):3727-3734.
- [19] Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer [J]. Science, 1997, 275(5308):1943-1947.
- [20] Cotrim CZ, Fabris V, Doria ML, et al. Estrogen receptor beta growth-inhibitory effects are repressed through activation of MAPK and PI3K signalling in mammary epithelial and breast cancer cells [J]. Oncogene, 2013, 32(19):2390-2402.
- [21] Wang J, Zhang C, Chen K, et al. ERbeta1 inversely correlates with PTEN/PI3K/AKT pathway and predicts a favorable prognosis in triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 152(2):255-269.

(收稿日期:2016-02-22)

(本文编辑:宗贝歌)

孙子涵,潘沁汶,苑龙,等. ER β 和 PTEN 在人乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2016, 10(5):276-281.