

DNA 拓扑异构酶 II α 在乳腺癌中的表达*

杨良权¹, 周东光¹, 娄欢欢², 毛大华³

(1. 秦皇岛市妇幼保健院 乳腺科, 河北 秦皇岛 066000; 2. 秦皇岛市开发区医院 外科, 河北 秦皇岛 066004; 3. 贵州医科大学附院, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 分析 DNA 拓扑异构酶 II α (TOP II α) 在乳腺癌中的表达。方法: 收集 141 例病理确诊的乳腺癌组织, 采用免疫组织化学的方法检测癌组织中 TOP II α 的表达, 分析 TOP II α 表达与乳腺癌患者年龄、家族史、月经状况、肿瘤大小、有无淋巴结转移及病理分级的关系, 观察 TOP II α 在不同分子分型 (Luminal A 型、B 样型、B-like 型、HER2 表达型及三阴性) 乳腺癌中的表达。结果: Top II α 表达水平与乳腺癌患者的年龄、家族史、月经状况、肿瘤大小及是否有淋巴结转移无关 ($P > 0.05$), 与乳腺癌病理分级有关 ($P < 0.05$), 随肿瘤组织学分级越高, Top II α 表达水平越高; Top II α 在 Luminal B-like 型、HER2 表达型和三阴性乳腺癌患者中明显高表达, 在 Luminal A 型和 B 样型中低表达。结论: Top II α 表达水平与乳腺癌病理分级及分子分型有关。

[关键词] 乳腺肿瘤; DNA 拓扑异构酶 II α ; 基因表达; 免疫组织化学

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)06-0729-03

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.06.025

The Expression and Clinical Significances of TOP II α in Different Molecular Type of Breast Cancer

YANG Liangquan¹, ZHOU Dongguang¹, LOU Huanhuan², MAO Dahua³

(1. Department of Galactophore, Maternal&Child Care Center of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei, China;

2. Department of Surgery, Qinhuangdao Development District Hospital, Qinhuangdao 066004, Hebei, China;

3. the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze expression and clinical significance of TOP II α in breast cancer. **Methods:** The breast cancer tissues were collected from 141 patients with pathologically diagnosed breast cancer. The expression of Top II α in cancer tissue was detected by immunohistochemistry. The correlation between the expression of Top II α and age of patients, family history, menstrual status, tumor size, lymph node metastasis and pathological grades were analyzed. The expression of Top II α in different molecular type of breast cancer (luminal A type, B type, B-like type, HER2 expression type and triple negative breast cancer) were observed. **Results:** There was no correlation between the expression level of Top II α and age of patients, family history, menstrual status, tumor size and lymph node metastasis ($P > 0.05$). There existed a positive correlation between Top II α expression level and pathological grades of breast cancer ($P < 0.05$). The higher pathological grade, the more Top II α expression. There was a significantly high expression of Top II α in the luminal B-like type, HER2 expression type and triple negative breast cancer while there was a significantly low expression in luminal A type and B type breast cancer. **Conclusion:** Top II α expression level is related to pathological grades and molecular type of breast cancer.

[Key words] breast cancer; topoisomerase II α ; gene expression; immunohistochemistry

* [基金项目] 河北省科技厅项目 (152777118)

网络出版时间: 2016-06-16 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20160616.1743.060.html>

近年来,乳腺癌在我国的发病率迅速升高,在部分发达城市已成为女性恶性肿瘤的第一大疾病。乳腺癌治疗以手术、化疗、放疗、内分泌治疗及基因靶向治疗为主,其中化疗是控制复发转移的主要手段,多药耐药(multidrug resistance,MDR)是影响乳腺癌辅助化疗疗效的重要原因,MDR产生的机制是多基因及多步骤综合作用的结果^[1-3]。DNA 拓扑异构酶 II α (topoisomerase II α , Top II α) 基因是一个耐药基因,Topo II α 能对特殊的 DNA 序列进行识别,并通过 Tyr 与 DNA 5' 断端的磷酸基以共价键结合,改变 DNA 的拓扑结构,催化断裂链的重新连接 DNA 分子链的过程^[4]。Topo II α 在喉鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤等肿瘤细胞中高度表达,并且与细胞增殖高度相关^[5]。本研究通过免疫组化方法检测乳腺癌组织中 TOP II α 表达,探讨 TOP II α 表达与乳腺癌临床病理的关系及其在不同分子分型乳腺癌中的表达特点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2012 年 1 月~2014 年 10 月收治的乳腺癌女性患者 141 例,31~61 岁,中位年龄 42 岁,病理分期 I 期 18 例,II 期 89 例,III 期 34 例,所选标本均经病理证实为浸润性导管癌。排除术前均行化疗、放疗或内分泌治疗患者。

1.2 方法

所有乳腺癌标本组织经甲醛液固定,石蜡包埋,采用免疫组织化学 Envision 二步法检测雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、表皮生长因子受体 2(HER-2)、增殖细胞相关的核抗原(Ki-67)及 TOP II α 表达(试剂盒均购自丹麦 DAKO 公司),步骤严格按照说明书进行,用 PBS 代替一抗作阴性对照,以已知阳性组织作阳性对照,用 DAB 显色,苏木素复染,根据文献[6]判断结果。在细胞核内有黄色或棕黄色着色颗粒为阳性,阳性细胞 <5% 为(-),5%~10% 为可疑(\pm),10%~50% 为(+),50%~75% 为(++),>75% 为(+++);(+)-(+++) 判断为阳性患者,(-)及(\pm) 判断为阴性患者。

1.3 观察指标

分析 TOP II α 表达与乳腺癌患者年龄、家族史、月经状况、肿瘤大小、有无淋巴结转移及病理分

级的关系,观察 TOP II α 在不同分子分型(Luminal A 型、B 样型、B-like 型、HER2 表达型及三阴性)乳腺癌中的表达。分子分型按文献[6]分类标准,Luminal A 型(ER/PR 阳性,且 PR 高表达,HER2 阴性,Ki-67 低表达),Luminal B 样型(ER/PR 阳性,HER2 阴性,Ki-67 高表达或 PR 低表达),Luminal B-like 型(ER/PR 阳性,HER2 阳性,任何状态的 Ki-67),HER2 表达型(HER2 阳性,ER/PR 阴性),三阴性(HER2 阴性,ER/PR 阴性)。

1.4 统计学处理

运用 SPSS 17.0 系统进行分析,计数资料用百分比或率(%)表示,组间比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为有差异有统计学意义。

2 结果

Top II α 表达水平与乳腺癌患者的年龄、家族史、月经状况、肿瘤大小及是否有淋巴结转移无关($P > 0.05$),与乳腺癌病理分级有关($P < 0.05$),随肿瘤的组织学分级越高,Top II α 表达水平越高,见表 1。Top II α 在 Luminal B-like 型、HER2 表达型和三阴性乳腺癌患者中明显高表达,在 Luminal A 型和 B 样型中低表达。见表 2。

表 1 Top II α 表达与乳腺癌临床病理指标
Tab.1 The correlation between Top II α expression and clinical and pathological indicators of breast cancer

指标	n	Top II α 表达(n,%)		χ^2	P
		-	+		
年龄					
≤35	12	2(16.7)	10(83.3)	0.980	0.264
>35	129	39(30.2)	90(69.8)		
家族史				0.611	0.312
有	13	5(38.5)	8(61.5)		
无	128	36(28.1)	92(71.9)		
月经状况				0.012	0.535
绝经	85	25(29.4)	60(70.6)		
未绝经	56	16(28.6)	40(71.4)		
肿瘤大小				1.351	0.509
T2	103	28(27.2)	75(72.8)		
T3	18	5(27.8)	13(72.2)		
T4	20	8(40.0)	12(60.0)		
淋巴结转移				0.318	0.352
有	74	20(27.0)	54(73.0)		
无	67	21(31.3)	46(68.6)		
病理分级				6.21	0.042
I	18	13(72.2)	5(27.8)		
II	89	56(63.0)	33(37.0)		
III	34	14(41.2)	20(58.8)		

表 2 TOP II α 表达与不同分子分型乳腺癌 ($n, \%$)
Tab. 2 The correlation between TOP II α expression
and different molecular types of breast cancer

乳腺癌分子类型	n	Top II α 表达	
		-	+
Luminal			
A 型	28	18(64.3)	10(35.7)
B 样型	19	11(57.9)	8(42.1)
B-like 型	35	12(34.3)	23(65.7)
HER2 表达型	31	7(22.6)	24(77.4)
三阴性	28	8(28.6)	20(71.4)

3 讨论

乳腺癌的发生是一个多基因、多步骤参与的复杂过程,无论在分子生物学特征、组织形态、免疫表型、基因特点,还是对治疗的反应上都存在着极大的差异,而这种异质性的存在提示其在分子水平上可能具有不同的分子亚型。Top II α 基因产物为同型二聚体蛋白质,其与 DNA 能形成稳定的共价复合物;同时 Top II α 也可通过染色体上两个解离位点作用于 DNA,即 DNase 超敏感区和斯加弗得相关区(scaf-fold association region, SAR),是客观反映细胞恶性程度的指标之一^[1]。Top II α 可作为增殖指数,表达与 S-G₂/M 期,其高表达使肿瘤细胞复制加快,提高肿瘤的恶性程度^[2]。有研究表明,Top II α 在乳腺癌临床后期病人如伴有 Top II α 高表达,其预后较低表达者差^[3]。本研究结果显示,Top II α 表达水平与乳腺癌患者的年龄、家族史、月经状况及肿瘤大小和是否有淋巴结转移无关($P > 0.05$),与乳腺癌病理分级有关($P < 0.05$),且随组织学分级越高,Top II α 表达水平越高,说明 Top II α 的表达与乳腺癌的恶性程度有关,Top II α 能够较为客观地反映乳腺癌的增殖活性,对预后有一定的预测作用。

Top II α 阳性率在有 HER2 扩增的 Luminal B-like 和 HER2 表达型中占 71.55% (47/66),明显高于其他 3 种类型,与 Konecny 等^[7] 的检出率 (62.6%) 相近。有文献报道,在 HER2 基因扩增的原发性乳腺癌中,Top II α 基因出现扩增的概率为 24.3% ~ 55%, Top II α 和 HER2 之间存在一定的相关性^[8]。因 HER2 与 Top II α 都位于 17q12-22,故两者在基因表达和变化上存在某种联系,HER2 的过表达,能够引起 Top II α 基因和蛋白质

的改变^[9-10]。王云翔等^[11]认为 Top II α 蛋白表达可以作为 HER2 过表达型乳腺癌的独立预后因子。三阴性乳腺癌 Top II α 表达率 71.4% (20/28),Tan 等^[12]采用免疫组化法研究了三阴性乳腺癌的 Top II α 表达情况,发现三阴性中存在较广泛的 Top II α 表达水平 (79.4%),认为 Top II α 可作为判断三阴性乳腺癌患者预后及指导化疗的有效指标^[13-15]。本研究结果显示,Top II α 表达水平达 (71.4%) 与文献报道一致,也支持上述观点。

综上,在乳腺癌患者癌组织中,病理分级越高,Top II α 表达越高。Top II α 在有 HER2 扩增的 Luminal B-like 型、HER2 表达型乳腺癌中有较高表达,说明 Top II α 、HER2 共表达提示肿瘤恶性程度更高。Top II α 表达水平与乳腺癌病理分级及分子分型有关。

4 参考文献

- [1] Park K, Kim J, Lim S, et al. Topoisomerase II-alpha (topoII) and HER2 amplification in breast cancers and response to preoperative doxorubicin chemotherapy [J]. *European Journal of Cancer*, 2003(5):631-634.
- [2] 施为建,王渝芝,蒋凤莲,等. 乳腺浸润性导管癌中多药耐药相关蛋白的表达情况 [J]. *中国健康月刊*, 2011(8):15-16.
- [3] Andrea JE, Adachi K, Morgan AR. Fluorometric assays for DNA topoisomerases and topoisomerase-targeted drugs: quantitation of catalytic activity and DNA cleavage [J]. *Molecular Pharmacology*, 1991(4):495-501.
- [4] 钱晨影,再利,巢晖. 靶向抑制 DNA 拓扑异构酶的抗肿瘤药物研究 [J]. *大学化学*, 2014(1):1-10.
- [5] 潘亚奇,袁公,杨艳维. DNA 拓扑异构酶 II α 与肿瘤 [J]. *医学信息*, 2011(2):415.
- [6] 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 (2013 版) [J]. *中国癌症杂志*, 2013(8):637-693.
- [7] Konecny GE, Untch M. HER2 gene amplification and response to dose dense sequential epirubicin and paclitaxel as neoadjuvant therapy of primary breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006(1):48.
- [8] Siddiqua A, Long LM, Li L, et al. Expression of HER-2 in MCF-7 breast cancer cells modulates anti-apoptotic proteins Survivin and Bcl-2 via the extracellular signal-related kinase (ERK) and phosphoinositide-3 kinase (PI3K) signalling pathways [J]. *BMC Cancer*, 2008(8):129.

(下转第 734 页)