

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.08.013

MUC1 在不同免疫表型乳腺癌组织中的强阳性表达及其与预后的关系

谢轶群¹, 包家林¹, 徐明², 裔海鹰¹, 黄雷³

Strongly Positive Expression of MUC1 and Its Relationship with Prognosis in Different Immunophenotypes of Breast Cancer Tissues

XIE Yiqun¹, BAO Jialin¹, XU Ming², YI Haiying¹, Huang Lei³

1. Department of Breast Surgery, Shanghai Huangpu Center Hospital, Shanghai 200002, China, 2. Department of Pathology; 3. Department of Medical Genetics, E-Institutes of Shanghai Universities, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

Corresponding Author: BAO Jialin, E-mail: xieyiqun@yahoo.cn

Abstract: Objective To explore the clinical significance of strongly positive expression (+ + +) of mucin1 (MUC1) for prognosis and individual treatment in different immunophenotypes of breast cancer.

Methods Three hundred and thirty-five cases of breast cancer were categorized as follows: ER+ /PR+, HER2-; ER+ /PR+, HER2+; ER-, PR-, HER2+ and ER-, PR-, HER2- subtype. The expression levels of ER, PR, HER2 and MUC1 were detected by mean of immunohistochemistry and the relationship between the strongly positive expression of MUC1 and prognosis of breast cancer was analyzed. **Results**

The strongly positive rate of MUC1 in 335 cases was 46.3%, 5-year overall survival rates(OS) of patients with strongly positive expression of MUC1 was lower ($P < 0.05$). In 335 cases, ER+ /PR+, HER2- subtype was 130, ER+ /PR+, HER2+ subtype was 64, ER-, PR-, HER2+ subtype was 67 and ER-, PR-, HER2- subtype was 74. The strongly positive rate of MUC1 of four subtypes was 59.2%, 56.3%, 32.8% and 27.0%, respectively. The strongly positive rate of MUC1 has related to the immunophenotypes of breast cancer ($P < 0.01$). 5-year overall survival rates(OS) of patients with strongly positive expression of MUC1 was lower in ER+ /PR+, HER2- and ER-, PR-, HER2+ subtype ($P < 0.05$) by group analysis of prognosis. **Conclusion** The strongly positive expression of MUC1 was related to the immunophenotypes of breast cancer and played different role in prognosis of different immunophenotypes of breast cancer. The prognosis of patients with MUC1 strongly positive expression was poorer in ER+ /PR+, HER2- and ER-, PR-, HER2+ subtype.

Key words: Breast cancer; Mucin 1; Immunophenotype; Prognosis; Immunohistochemistry

摘要:目的 探讨黏蛋白 1(mucin1, MUC1)强阳性表达在不同免疫表型乳腺癌中对指导预后及个体化治疗的意义。**方法** 采用免疫组织化学法检测 335 例乳腺癌组织中 ER、PR 和 HER2 的表达,将乳腺癌分为四个免疫表型,采用免疫组织化学法测定各免疫表型中 MUC1 的阳性及强阳性表达情况,并对其与不同免疫表型乳腺癌预后的关系进行统计分析。**结果** 335 例乳腺癌患者中 MUC1 强阳性表达率为 46.3%, MUC1 强阳性表达患者 5 年总生存率低于非强阳性表达者,两者之间差异存在统计学意义 ($P < 0.05$)。335 例乳腺癌中 ER+ /PR+、HER2-型 130 例, ER+ /PR+、HER2+型 64 例, ER-、PR-、HER2+型 67 例, ER-、PR-、HER2-型 74 例; MUC1 强阳性表达率分别为 59.2%、56.3%、32.8% 和 27.0%, MUC1 强阳性表达与乳腺癌免疫表型相关 ($P < 0.01$)。预后分组分析表明 ER+ /PR+、HER2-型, ER-、PR-、HER2+型乳腺癌患者中, MUC1 强阳性表达患者 5 年总生存率低于非强阳性表达者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** MUC1 强阳性表达与乳腺癌免疫表型相关,在不同免疫表型乳腺癌预后中的作用也有所不同,在 ER+ /PR+、HER2-型及 ER-、PR-、HER2+型乳腺癌中 MUC1 强阳性表达提示预后较差。

关键词:乳腺癌;黏蛋白 1;免疫表型;预后;免疫组织化学

中图分类号:R737.9;R730.7

文献标识码:A

收稿日期:2012-08-08;修回日期:2013-01-31

基金项目:上海首批青年医师培养资助计划资助项目(沪卫人事[2012]105号);上海市黄浦区卫生事业发展奖励金资助项目(HWY-07156)

作者单位:1. 200002 上海,上海市黄浦区中心医院乳腺外科,2. 病理科;3. 上海交通大学医学院医学遗传学教研室

通信作者:包家林, E-mail: xieyiqun@yahoo.cn

作者简介:谢轶群(1977-),女,硕士,主治医师,主要从事乳腺肿瘤的研究

0 引言

黏蛋白 1(mucin 1, MUC1)是一种高分子量糖蛋白,主要分布于呼吸道、乳腺、胃肠道等上皮组织^[1-2]。MUC1 在乳腺癌组织中的强阳性表达与乳腺癌患者术后早期个体化治疗及预后判断的相关研究国内外均较少,我们先前的研究表明 MUC1 强阳性表达在 ER(+)乳腺癌患者术后具有独立的预后价值^[3]。为进一步明确 MUC1 的强阳性表达与乳腺癌患者预后的关系,本研究采用免疫组织化学法测定乳腺癌组织中 MUC1 的强阳性表达情况,并与乳腺癌免疫表型相结合,分组分析其不同免疫表型乳腺癌中的预后价值。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 一般资料 所有标本均系抽取上海市黄浦区中心医院乳腺外科 2004 年-2006 年间手术切除的乳腺癌组织标本,共 335 例,并经病理 HE 染色和本院两位以上病理科医师确诊。各组织标本均有完整术后病理资料。均为浸润性导管癌,其中 ER(+)和(或)PR(+)194 例(大部分接受他莫昔芬治疗 5 年),HER-2(+++)131 例(均未接受靶向治疗)。乳腺癌患者手术前均未经过抗癌治疗(包括放疗、化疗及内分泌治疗等)。乳腺癌患者均为女性,年龄分布 26~83 岁(平均 55 岁)。

1.1.2 主要试剂 MUC1 单克隆抗体由上海交通大学医学院遗传学教研室黄雷教授提供;EnVision 试剂购自上海蓝创生物科技发展有限公司;对二甲胺基偶氮苯(DAB)显色试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司。

1.2 方法

免疫组织化学染色:所有标本均经 10%中性甲醛固定,经常规脱水透明石蜡包埋,做 4 μ m 厚连续切片,免疫组织化学染色采用 EnVision 法。根据一抗说明书要求进行前处理。石蜡切片常规脱蜡至水后,以 3% H_2O_2 室温下孵育 10 min 以阻断内源性过氧化物酶的活性。石蜡切片浸入 0.05 mol/L EDTA pH 8.0 的缓冲液微波(98 $^{\circ}$ C)炉加热 10 min,重复 2 次,自然冷却 20 min,进行热诱导抗原修复。为阻断非特异性抗体结合,切片以 10%羊血清 PBS 中室温孵育 30 min。滴加抗鼠 MUC1 单克隆抗体(1:100),4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。滴加酶标记的二抗(EnVision 试剂),室温湿盒中孵育 60 min。DAB 显色 3 min,苏木精对比染色,常规乙醇梯度脱水、二甲苯透明、中性树胶封片、光学显微镜观察实验结果。实验中以 PBS 代替一抗作阴性对照,以已知阳性切片

作阳性对照。

1.3 免疫组织化学染色结果判定和乳腺癌患者的免疫表型

MUC1 染色阳性结果的判定标准:乳腺癌细胞膜和(或)胞质中出现棕褐色颗粒染色为 MUC1 阳性表达细胞。乳腺癌组织中 MUC1 表达强度分级,每张切片随机选择 5 个高倍视野,按阳性细胞数占同类细胞的百分率:阳性细胞数 <10%为阴性表达(-),10%~30%为中度表达(+),>30%~50%为高表达(++),>50%为强阳性表达(+++)^[4]。

ER、PR 状态的判定为重新进行读片,均记为(+)和(-)。ER、PR 判定标准^[5]:随机选择 5 个高倍视野, $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞细胞核着色判定为(+),<1%的肿瘤细胞细胞核着色判定为(-)。

HER-2 状态的判定为重新进行读片,均记为(+)和(-)。HER-2 判定标准^[6]:0:无着色;1+:任何比例的浸润癌细胞呈现微弱、不完整的细胞膜着色,或<10%的浸润癌细胞呈现弱至中等强度、完整但不均匀的细胞膜棕黄着色;2+: $\geq 10\%$ 的浸润癌细胞呈现弱至中等强度、完整但不均匀的细胞膜棕黄着色,或 $\leq 30\%$ 的浸润癌细胞呈现强且完整的细胞膜棕褐着色;3+:>30%的浸润癌细胞呈现强的、完整的细胞膜棕褐着色。本研究 0 或 1+判定为(-),3+判定为(+),剔除 HER-2(2+)患者。

根据 Carey 等^[7]的标准,以免疫组织化学结果为依据,将乳腺癌分成 4 种免疫表型:ER+/PR+、HER2-型为 ER(+)或 PR(+),而 HER2(-),共 130 例,占 38.8%;ER+/PR+、HER2+型为 ER(+)或 PR(+),而 HER2(+),共 64 例,占 19.1%;ER-,PR-,HER2+型为 ER(-)和 PR(-),而 HER2(+),共 67 例,占 20.0%;ER-,PR-,HER2-型为 ER(-)和 PR(-),而 HER2(-),共 74 例,占 22.1%。

1.4 随访

本组全部 335 例乳腺癌均从病理确诊时开始计算生存时间,随访截止时间为 2011 年 3 月,失访 13 例,随访率 96.1%,中位随访时间约 62.4 月。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析。本组乳腺癌患者中 MUC1 的阳性表达及强阳性表达与预后的关系、不同免疫表型与预后的关系、免疫表型与 MUC1 的阳性表达及强阳性表达的关系,采用 χ^2 检验进行分析;各免疫表型乳腺癌患者中 MUC1 的强阳性表达与预后的关系,采用 χ^2 检验及 Fisher 精确检验进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各免疫表型间 MUC1 强阳性表达率两两比较,采用

检验水准分割法, $P < 0.007$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌患者中 MUC1 的阳性表达、强阳性表达及其与预后的关系

335 例乳腺癌患者中, MUC1 阳性表达率为 86.9%(291/335); MUC1 强阳性表达率为 46.3%(155/335)。本组 335 例乳腺癌患者中获得随访 322 例, 失访 13 例, 死亡 86 例, 5 年总生存率为 73.3%。

在获得随访的 322 例乳腺癌患者中, MUC1 阳性表达者 280 例, 死亡 76 例, 5 年总生存率为 72.9%; MUC1 阴性表达者 42 例, 死亡 10 例, 5 年总生存率为 76.2%。经 χ^2 检验分析, 本组乳腺癌患者中 MUC1 阳性表达与预后无关 ($\chi^2 = 0.21, P > 0.05$)。

在获得随访的 322 例乳腺癌患者中, MUC1 强阳性表达者 149 例, 死亡 48 例, 5 年总生存率为 67.8%; MUC1 非强阳性者 173 例, 死亡 38 例, 5 年总生存率为 78.0%。经 χ^2 检验分析, 本组乳腺癌患者中 MUC1 强阳性表达与预后相关 ($\chi^2 = 4.30, P < 0.05$), 强阳性表达者预后可能较差。

2.2 乳腺癌患者不同免疫表型与预后的关系

在获得随访的 322 例乳腺癌患者中, ER+/PR+, HER2-型 121 例, 死亡 17 例, 5 年总生存率为 86.0%; ER+/PR+, HER2+ 型 63 例, 死亡 10 例, 5 年总生存率为 84.1%; ER-, PR-, HER2+ 型 66 例, 死亡 30 例, 5 年总生存率为 54.5%; ER-, PR-, HER2-型 72 例, 死亡 29 例, 5 年总生存率为 59.7%。经 χ^2 检验分析, 不同免疫表型的乳腺癌患者预后不同 ($\chi^2 = 32.31, P < 0.01$), ER+/PR+, HER2-型预后较好, 提示乳腺癌患者的不同免疫表型与预后相关。

2.3 不同免疫表型乳腺癌患者中 MUC1 的阳性表达、强阳性表达

335 例乳腺癌患者中, ER+/PR+, HER2-型, ER+/PR+, HER2+ 型, ER-, PR-, HER2+ 型以及 ER-, PR-, HER2-型等四型的 MUC1 阳性表达率经 χ^2 检验分析, 不同免疫表型间 MUC1 阳性表达差异无统计学意义, 见表 1。

335 例乳腺癌患者中, ER+/PR+, HER2-型, ER+/PR+, HER2+ 型, ER-, PR-, HER2+ 型以及 ER-, PR-, HER2-型等四型的 MUC1 强阳性表达率经 χ^2 检验分析, 不同免疫表型间 MUC1 强阳性表达不完全相同, 提示 MUC1 强阳性表达与乳腺癌免疫表型相关, 见表 2。对各免疫表型间 MUC1 强阳性

表 1 乳腺癌不同免疫表型中 MUC1 的阳性表达

Table 1 The positive expression of MUC1 in different immunophenotypes of breast cancer

Immunophenotype	n	MUC1		Positive rate(%)	χ^2	P
		(+)- (++)	(+)- (+++)			
ER+/PR+, HER2-	130	11	119	91.5		
ER+/PR+, HER2+	64	7	57	89.1		
ER-, PR-, HER2+	67	10	57	85.1		
ER-, PR-, HER2-	74	16	58	78.4	7.62	>0.05

表达率两两比较(共 6 组), 除 ER+/PR+, HER2-型与 ER+/PR+, HER2+ 型、ER-, PR-, HER2+ 型与 ER-, PR-, HER2-型两组差异无统计学意义 ($P > 0.007$), 其余各组间两两比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.007$)。

表 2 乳腺癌不同免疫表型中 MUC1 的强阳性表达

Table 2 The strongly positive expression of MUC1 in different immunophenotypes of breast cancer

Immunophenotype	n	MUC1		Strongly positive rate(%)	χ^2	P
		(+)- (++)	+++			
ER+/PR+, HER2-	130	53	77	59.2		
ER+/PR+, HER2+	64	28	36	56.3		
ER-, PR-, HER2+	67	45	22	32.8		
ER-, PR-, HER2-	74	54	20	27.0	27.23	<0.01

2.4 不同免疫表型乳腺癌患者中 MUC1 的强阳性表达与预后的关系

335 例乳腺癌患者中, 获得随访的有 322 例。其中, ER+/PR+, HER2-型 121 例, MUC1 表达强阳性者 5 年总生存率为 80.3%, MUC1 非强阳性表达者 5 年总生存率为 94.0%, 经 χ^2 检验分析, 本型 MUC1 表达强阳性者预后较差 ($\chi^2 = 4.57, P = 0.03$)。ER+/PR+, HER2+ 型 63 例, MUC1 强阳性表达者 5 年总生存率为 77.8%, MUC1 非强阳性表达者 5 年总生存率为 92.6%, 经 Fisher 精确检验分析, 本型 MUC1 强阳性表达与预后无关 ($P = 0.17$)。ER-, PR-, HER2+ 型 66 例, MUC1 表达强阳性者 5 年总生存率为 31.8%, MUC1 非强阳性表达者 5 年总生存率为 65.9%, 经 χ^2 检验分析, 本型 MUC1 表达强阳性者, 预后较差 ($\chi^2 = 6.88, P = 0.01$)。ER-, PR-, HER2-型 72 例, MUC1 表达强阳性者 5 年总生存率为 45.0%, MUC1 非强阳性表达者 5 年总生存率为 65.4%, 经 χ^2 检验分析, 本型 MUC1 强阳性表达与预后无关 ($\chi^2 = 2.50, P = 0.11$), 见表 3。

可见, MUC1 强阳性表达可能并非独立预后因

表 3 不同免疫表型乳腺癌患者中 MUC1 的强阳性表达与预后的关系

Table 3 The relationship between the strongly positive expression of MUC1 and prognosis in different immunophenotypes breast cancer

MUC1	n	Prognosis		Survival rate (%)	χ^2	P
		Survival	Fatality			
ER+/PR+,HER2-						
+++	71	57	14	80.3	4.57	0.03
(-)-(++)	50	47	3	94.0		
ER+/PR+,HER2+						
+++	36	28	8	77.8	/	0.17
(-)-(++)	27	25	2	92.6		
ER-,PR-,HER2+						
+++	22	7	15	31.8	6.88	0.01
(-)-(++)	44	29	15	65.9		
ER-,PR-,HER2-						
+++	20	9	11	45.0	2.50	0.11
(-)-(++)	52	34	18	65.4		

Note: /; Fisher probabilities

子,其在 ER + /PR + , HER2-型及 ER-, PR-, HER2 + 型中提示预后较差,在 ER + /PR + , HER2 + 型及 ER-, PR-, HER2-型中并无指导预后的价值。

3 讨论

MUC1 在乳腺癌中常出现过表达且顶端定位不清,呈非极性分布^[8]。MUC1 的抗原决定簇 CA15-3 通常作为血清癌胚抗原,用于监测乳腺癌的复发转移,在出现远处转移的乳腺癌患者中,有 50%~80%伴有 CA15-3 水平增高^[9]。

MUC1 在乳腺癌组织中的阳性表达率较高(约 78%~90%),其阳性表达与乳腺癌预后并不相关^[10-11]。本研究结果表明乳腺癌患者中 MUC1 阳性表达与预后不相关,与之相符。我们先前的研究表明在乳腺癌组织中测定 MUC1 的强阳性表达可能对乳腺癌术后早期更具临床价值^[3]。本研究中,乳腺癌患者 MUC1 强阳性表达率为 46.3%,MUC1 强阳性表达患者 5 年总生存率低于 MUC1 非强阳性表达者,提示乳腺癌患者中 MUC1 强阳性表达可能与预后相关,强阳性表达者预后可能较差。

乳腺癌的预后受多重因素影响^[7,12-15],如年龄、肿块大小、淋巴结状态、免疫表型、治疗方案等。近年来,越来越多的研究认为免疫表型是乳腺预后的独立预后因子,并且已开始运用于指导临床治疗及预后^[7,14],本研究表明不同免疫表型的乳腺癌患者预后不同,ER + /PR + , HER2-型预后较好。为了明确 MUC1 强阳性表达在预后中的具体价值,本研究首先对 MUC1 在不同免疫表型乳腺癌中的阳性

及强阳性表达情况进行了分析。结果显示 MUC1 在四型(ER + /PR + , HER2-型, ER + /PR + , HER2 + 型, ER-, PR-, HER2 + 型以及 ER-, PR-, HER2-型)中阳性表达率分别为 91.5%、89.1%、85.1%和 78.4%,差异无统计学意义;但在四型中强阳性表达率分别为 59.2%、56.3%、32.8%和 27.0%,差异有统计学意义,提示在乳腺癌各免疫表型间 MUC1 强阳性表达率存在差异,MUC1 强阳性表达与乳腺癌免疫表型相关,MUC1 强阳性表达在不同免疫表型乳腺癌中的预后价值或存在差异。

本研究对各免疫表型乳腺癌患者中 MUC1 强阳性表达与预后的关系进行了分组分析。结果显示在 ER + /PR + , HER2-型及 ER-, PR-, HER2 + 型乳腺癌患者中,MUC1 强阳性表达者 5 年总生存率低于 MUC1 非强阳性表达者,两者差异有统计学意义,MUC1 在这两型乳腺癌中的强阳性表达提示患者预后较差。在 ER + /PR + , HER2 + 型及 ER-, PR-, HER2-型乳腺癌患者中,MUC1 强阳性表达者 5 年总生存率低于 MUC1 非强阳性表达者,但差异均无统计学意义。上述结果表明 MUC1 强阳性表达与不同免疫表型乳腺癌预后的关系有所不同,在 ER + /PR + , HER2-型及 ER-, PR-, HER2 + 型乳腺癌患者中具有预后价值,在 ER + /PR + , HER2 + 型及 ER-, PR-, HER2-型乳腺癌患者中尚无明确预后价值。

MUC1 强阳性表达影响乳腺癌预后的机制尚不明了。在 ER + /PR + , HER2-型乳腺癌中,MUC1 强阳性表达提示预后差的原因,我们认为可能与其稳定雌激素受体 α ,促使雌二醇介导的乳腺癌细胞的生长有关^[15];亦可能与其促进转录信号转导子和活化子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)通路的活化有关^[16];亦可能与其促进脂质代谢通路活化,导致他莫昔芬治疗失败有关^[17]。在 ER-, PR-, HER2 + 型乳腺癌中 MUC1 强阳性表达提示预后差的原因,我们认为可能与 MUC1 导致该类乳腺癌患者对紫杉酚、阿霉素等常规化疗药物抵抗有关^[18-19]。

本研究再次引入 MUC1 强阳性表达的概念,并探讨其与不同免疫表型乳腺癌预后的关系,我们的研究表明 MUC1 强阳性表达与乳腺癌免疫表型相关,其在不同免疫表型乳腺癌中对预后作用也有所不同,在 ER + /PR + , HER2-型及 ER-, PR-, HER2 + 型乳腺癌中 MUC1 强阳性表达提示预后较差,在其他免疫表型乳腺癌中其无指导预后的价值。MUC1 强阳性表达对预后影响的机制以及是否具有独立预后价值仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Ciborowski P, Finn OJ. Non-glycosylated tandem repeats of MUC1 facilitate attachment of breast tumor cells to normal human lung tissue and immobilized extracellular matrix proteins (ECM) in vitro: potential role in metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19(4): 339-45.
- [2] Ren G, Yu G, Liu LW, *et al.* Expression and significance of MUC1 in gallbladder carcinoma[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2009, 36(10): 844-6. [任刚, 于国, 刘丽威, 等. MUC1 蛋白在胆囊癌中的表达及其意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2009, 36(10): 844-6.]
- [3] Yi HY, Xie YQ, Li Y, *et al.* The strongly positive expression of MUC1 in ER-positive breast cancer tissues and the relationship between MUC1 and prognosis of breast cancer [J]. *Zhongguo Ai Zheng Za Zhi*, 2011, 21(2): 115-9. [裔海鹰, 谢轶群, 李圆, 等. ER 阳性乳腺癌中 MUC1 的强阳性表达及其与预后的关系[J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(2): 115-9.]
- [4] Kondo K, Kohno N, Yokoyama A, *et al.* Decreased MUC1 expression induces E-cadherin-mediated cell adhesion of breast cancer cell lines[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(9): 2014-9.
- [5] Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2784-95.
- [6] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131(1): 18-43.
- [7] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, *et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study [J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2492-502.
- [8] Schroeder JA, Thompson MC, Gardner MM, *et al.* Transgenic MUC1 interacts with epidermal growth factor receptor and correlates with mitogen-activated protein kinase activation in the mouse mammary gland [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(16): 13057-64.
- [9] Bensouda Y, Andr F, Boulet T, *et al.* Prevalence of elevated serum CA 15-3 at time of metastatic relapse of breast cancer and correlation with hormone receptor status [J]. *Bull Cancer*, 2009, 96(10): 923-8.
- [10] Kufe D, Inghirami G, Abe M, *et al.* Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF3) with human malignant versus benign breast tumors [J]. *Hybridoma*, 1984, 3(3): 223-32.
- [11] Baldus SE, Wienand JR, Werner JP, *et al.* Expression of MUC1, MUC2 and oligosaccharide epitopes in breast cancer: prognostic significance of a sialylated MUC1 epitope [J]. *Int J Oncol*, 2005, 27(5): 1289-97.
- [12] Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, *et al.* Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(29): 3885-91.
- [13] Tantivatana T, Chongthanakorn M, Rongsriyam K, *et al.* Treatment outcomes and prognostic factors of patients with breast cancer: a retrospective review [J]. *J Med Assoc Thai*, 2009, 92(8): 1084-93.
- [14] Chen XS, Ma CD, Wu JY, *et al.* Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 can predict the prognosis of breast cancer [J]. *Tumori*, 2010, 96(1): 103-10.
- [15] Wei X, Xu H, Kufe D. MUC1 oncoprotein stabilizes and activates estrogen receptor alpha [J]. *Mol Cell*, 2006, 21(2): 295-305.
- [16] Khodarev N, Ahmad R, Rajabi H, *et al.* Cooperativity of the MUC1 oncoprotein and STAT1 pathway in poor prognosis human breast cancer [J]. *Oncogene*, 2010, 29(6): 920-9.
- [17] Khodarev NN, Pitroda SP, Beckett MA, *et al.* MUC1 - induced alterations in a lipid metabolic gene network predict response of human breast cancers to tamoxifen treatment [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(14): 5837-41.
- [18] Fessler SP, Wotkowicz MT, Mahanta SK, *et al.* MUC1* is a determinant of trastuzumab (Herceptin) resistance in breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 118(1): 113-24.
- [19] Cheng JP, Yan Y, Wang XY, *et al.* MUC1-positive circulating tumor cells and MUC1 protein predict chemotherapeutic efficacy in the treatment of metastatic breast cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(1): 54-61.

[编辑:安 凤;校对:周永红]