

PIK3CA 和 TP53 基因突变与乳腺癌分子分型及组织学分级相关性的研究



杨波¹, 张晓燕², 曾鸿³, 刘海量⁴, 刘彦慧², 韩淑珍⁵

1. 东莞市妇幼保健院乳腺科 (广东东莞 523000)
2. 东莞市妇幼保健院产前诊断中心 东莞市生殖与遗传研究所 (广东东莞 523000)
3. 东莞市妇幼保健院病理科 (广东东莞 523000)
4. 东莞博奥木华基因科技有限公司 (广东东莞 523808)
5. 东莞市厚街医院病理科 (广东东莞 523000)

【摘要】 目的 分析乳腺癌突变基因与乳腺癌分子分型和组织学分级的关系, 为进一步治疗提供参考依据。方法 回顾性收集 2016 年 2 月至 2017 年 8 月期间广东省东莞市妇幼保健院和东莞市厚街医院诊治的 46 例未行化疗的乳腺癌患者的病理切片标本, 采用免疫组织化学染色技术检测肿瘤组织中雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 及人表皮生长因子受体-2 (HER-2) 的表达, 并对病理切片组织进行分级。使用多重 PCR 技术, 扩增所选择的 50 个肿瘤相关基因的 207 个热点突变区域, 然后采取高通量的半导体测序平台 (SSP) 进行检测。结果 46 例乳腺癌患者的组织学分级: I 级 8 例, II 级 18 例, III 级 20 例; ER/PR/HER-2 状态分型: Luminal A 型 9 例, Luminal B 型 23 例, HER-2 过表达型 9 例, basal-like 型 5 例。所有样本共检测到 8 种基因的 33 个位点突变, 包括 AKT1、APC、BRAF、CDKN2A、KRAS、PTEN、PIK3CA 和 TP53 基因, 其中 PIK3CA 基因突变 24 例, TP53 基因突变 18 例, CDKN2A 基因突变 2 例, 其余突变基因各检出 1 例。乳腺癌的总基因突变情况与组织学分级和分子分型均无关 ($P>0.05$); PIK3CA 基因突变与乳腺癌的组织学分级相关, 组织学分级越低 PIK3CA 基因的突变频率越高 ($P<0.05$)。结论 PIK3CA 基因在组织学分级 I 级患者中的突变率明显增高。

【关键词】 乳腺癌; 突变谱; 基因筛查; 高通量测序

Study on the correlation between PIK3CA/TP53 gene mutations and molecular typing and histological grading of breast cancer

YANG Bo¹, ZHANG Xiaoyan², ZENG Hong³, LIU Hailiang⁴, LIU Yanhui², HAN Shuzhen⁵

1. Department of Breast Surgery, Dongguan Maternal and Child Health Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, P. R. China
2. Center of Prenatal Diagnosis, Dongguan Institute of Reproductive and Genetic Research, Dongguan Maternal and Child Health Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, P. R. China
3. Department of Pathology, Dongguan Maternal and Child Health Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, P. R. China
4. Capital Bio Technology Inc, Dongguan, Guangdong 523808, P. R. China
5. Department of Pathology, Dongguan Houjie Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, P. R. China

Corresponding author: LIU Yanhui, Email: liuliang71215@163.com

【Abstract】 Objective To provide reference for further treatment by analyzing the relationship between mutant genes of breast cancer and histological classification and molecular typing of breast cancer. **Methods** Retrospectively collected the pathological specimens of 46 breast cancer patients who treated by the Dongguan Maternal and Child Health Hospital and the Dongguan Houjie Hospital between February 2016 and August 2017 without chemotherapy. Among the selected 46 breast cancer patients, we detected tumor tissue estrogen receptor (ER)/ pregnancy hormone receptor (PR)/human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) status by immunohistochemistry and classified the pathological tissue section. By using multiple PCR techniques, we detected 207 hot mutation regions of the 50 extended tumor-related genes on the semiconductor sequencing platform. **Results** There were 8 cases of grade I, 18 cases of grade II, 20 cases

DOI: 10.7507/1007-9424.201812093

基金项目: 东莞市社会科技发展项目 (项目编号: 2015108101030)

通信作者: 刘彦慧, Email: liuliang71215@163.com

of grade III in 46 breast cancer patients according to histological grade. Of the 46 cases, there were 23 cases of Luminal B, 9 cases of Luminal A, 9 cases of HER-2 (+), 5 cases of type basal-like according to ER/PR/HER-2 expression status. Moreover, we found that there were 33 gene locus mutations of 8 genes, including AKT1, APC, BRAF, CDKN2A, KRAS, PTEN, PIK3CA, and TP53. Among of them, the mutation of PIK3CA gene took the most of 24 cases, followed by TP53 (18 cases), 2 cases of CDKN2A gene mutation, and 1 case in the remaining four types of genes respectively. we found that the gene mutations of breast cancer were not related to the histological classification and molecular type ($P>0.05$), the PIK3CA gene mutation was related to the histological classification of breast cancer, the lower the histological classification level, the higher PIK3CA gene mutation rate ($P<0.05$). TP53 gene mutation was not related to histological grading and molecular type ($P>0.05$). **Conclusions** The PIK3CA gene mutation rate in patients with histological grading I level increased significantly. The combination of PIK3CA gene mutation and histological grading of breast cancer may become a molecular biological indicator to judge the degree of malignancy and prognosis of breast cancer.

【Keywords】 breast cancer; mutate spectrum; genetic screening; high-throughput sequencing

目前乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,在我国乳腺癌已成为女性因恶性肿瘤死亡的第4位病因^[1],中国可能超越美国成为全球乳腺癌新发病例数最多的国家^[2]。现已证实,乳腺癌与多种因素相关,但遗传因素尤为重要^[3]。乳腺癌相关基因表达水平的变化远早于形态学变化,不同基因表达谱可能反映不同的肿瘤亚型,涉及不同的表型和临床特征^[4-5]。随着高通量基因测序技术的快速发展,为检测数千个基因的表达提供了强有力的工具。乳腺癌多基因表达谱已逐渐应用于临床实践,对其分子机制有了更深入的了解^[6]。新的分子肿瘤标志物可能被用于更准确的诊断和开发出更有效的个体化靶点治疗药物。本研究的主要目的是通过半导体测序平台(semiconductor sequencing platform, SSP)进行乳腺癌多基因突变谱检测,分析乳腺癌突变基因与乳腺癌分子分型和组织学分级的关系,为进一步治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:①在广东省东莞市妇幼保健院和东莞市厚街医院行乳腺超声并发现病灶;②超声引导下穿刺活检证实为非特殊类型浸润性导管癌且随后进行手术切除活检。排除标准:①术前进行新辅助化疗;②病理学类型为特殊类型浸润性导管癌。

回顾性收集2016年2月至2017年8月期间广东省东莞市妇幼保健院和东莞市厚街医院收治的符合要求的患者46例,其中男1例,女45例;年龄31~86岁,平均年龄47岁。结合2012版WHO乳腺癌肿瘤组织学分级^[7]分为I、II及III级,其中I级8例(17.4%),II级18例(39.1%),III级20例(43.5%)。依据雌激素受体(ER)/孕激素受体(PR)/

人表皮生长因子受体-2(HER-2)状态分型:Luminal A型9例(19.6%),Luminal B型23例(50.0%),HER-2过表达型9例(19.6%);basal-like型5例(10.9%)。本研究经东莞市妇幼保健院伦理委员会批准,且所有样本的采集均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色 采用免疫组织化学染色法检测乳腺癌组织及其对应的癌旁组织(距离癌组织小于3cm)中ER、PR及HER-2的表达状态。取纳入研究的乳腺癌石蜡标本切片,行常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水;用3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶;以0.01 mol/L(pH=6.0)柠檬酸盐缓冲液高压修复抗原后以山羊血清封闭;滴加一抗4℃孵育过夜;滴加辣根酶标记的二抗;滴加链霉亲和素-过氧化物酶(SP);DAB染色后以苏木精复染;最后应用中性树脂封片。以PBS溶液代替一抗作阴性对照,以已知阳性染色正常的乳腺组织标本作阳性对照。

1.2.2 基因突变分析 采集患者的外周血,提取外周血DNA,行超声波打断、酶补齐、加A尾和接头,再以多重PCR扩增构建测序文库,对构建好的文库分别进行Nanodrop 2000紫外分光光度计、Qubit荧光定量仪和1%琼脂糖凝胶电泳(设备:赛默飞,威尔明顿公司,美国)定量检测。本研究方案扩增50个肿瘤相关基因的207个热点突变区域,基因测序采用BioelectronSeq 4000高通量测序仪器(东莞博奥木华基因科技有限公司,东莞,中国)。将待检样本的基因突变位点与clinvar(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、单核苷酸多态性数据库(The Single Nucleotide Polymorphism Database, dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)和肿瘤中体细胞突变的目录(Catalogue of Somatic Mutations in Cancer, COSIMC)数据库

(<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>) 进行匹配得出突变意义。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件进行统计学数据分析。根据分组情况分别采用 Pearson χ^2 或 Fisher 确切概率法比较组间的差异。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基因突变检测结果

46 例患者中, 有 38 例 (82.6%) 患者在 50 种常

见乳腺癌相关基因中产生 8 种基因的 33 个位点突变。产生突变的基因型包括 AKT1、APC、BRAF、CDKN2A、KRAS、PTEN、PIK3CA 和 TP53, 其中 PIK3CA 基因的突变例数最多, 共检测出 24 例 (52.2%); TP53 基因突变次之, 检测出 18 例 (39.1%), 患者的平均年龄为 43 岁; CDKN2A 基因突变检出 2 例, 其余突变基因各检出 1 例。三位点突变的患者有 2 例, 两位点突变的患者有 8 例, 单位点突变的患者有 28 例, 没有检测出基因突变的患者有 8 例。各基因突变情况具体见表 1。

表 1 46 例乳腺癌患者的高通量基因测序结果

基因	核苷酸改变	氨基酸改变	突变类型	类别	患者例数	突变频率 (%)
AKT1	c.49G>A	p.E17K	错义突变	致病性	1	29.5
APC	c.3313C>T	p.R1105W	错义突变	意义不明	1	40.6
BRAF	c.1796C>T	p.T599I	错义突变	意义不明	1	3.2
CDKN2A	c.385C>T	p.R129C	错义突变	意义不明	1	50.1
	c.296G>A	p.R99Q	错义突变	意义不明	1	50.6
KRAS	c.40G>A	p.V14I	错义突变	致病性	1	4.1
PTEN	c.511C>T	p.Q171X	终止密码突变	意义不明	1	16.5
PIK3CA	c.3140A>T	p.H1047L	错义突变	致病性	3	24.7 ~ 47.5
	c.3140A>G	p.H1047R	错义突变	致病性	10	6.7 ~ 82.0
	c.241G>A	p.E81K	错义突变	可能致病	1	14.9
	c.1636C>A	p.Q546K	错义突变	致病性	1	33.1
	c.1633G>A	p.E545K	错义突变	致病性	3	18.3 ~ 32.3
	c.1624G>A	p.E542K	错义突变	致病性	3	8.8 ~ 45.1
	c.1616C>G	p.P539R	错义突变	可能病性	1	30.9
	c.1258T>C	p.C420R	错义突变	致病性	1	62.8
	c.1214C>T	p.S405F	错义突变	致病性	1	4.1
	c.1035T>A	p.N345K	错义突变	致病性	2	8.1、25.6
TP53	c.856G>A	p.E286K	错义突变	致病性	1	49.8
	c.823delT	p.C275fs	缺失突变	意义不明	1	19.7
	c.817C>T	p.R273C	错义突变	致病性	2	25.1、65.8
	c.768_769del	p.T256fs	缺失突变	意义不明	1	13.4
	c.743G>A	p.R248Q	错义突变	致病性	2	8.7、46.9
	c.711G>A	p.M237I	错义突变	可能致病	1	40.3
	c.659A>G	p.Y220C	错义突变	致病性	1	29.4
	c.524G>A	p.R175H	错义突变	致病/可能致病	1	68.2
	c.517G>A	p.V173M	错义突变	致病/可能致病	1	3.4
	c.488A>G	p.Y163C	错义突变	可能致病	1	17.1
	c.404G>A	p.C135Y	错义突变	可能致病	1	8.7
	c.329G>C	p.R110P	错义突变	可能致病	1	12.5
	c.229C>T	p.P77S	错义突变	意义不明	1	33
c.206C>T	p.A69V	错义突变	意义不明	1	3.0	
c.1025G>C	p.R342P	错义突变	致病/可能致病	2	34.5、59.2	
c.1009C>G	p.R337G	错义突变	意义不明	1	37.0	

2.2 总基因突变情况与乳腺癌组织学分级和分子分型的关系

乳腺癌的总基因突变情况与组织学分级和分子分型均无关 ($P>0.05$), 具体见表 2。

2.3 PIK3CA 基因突变与乳腺癌组织学分级和分子分型的关系

PIK3CA 基因突变与乳腺癌的组织学分级相关, 组织学分级越低 PIK3CA 基因的突变频率越高 ($P<0.05$); 但与乳腺癌的分子分型、ER 表达、PR 表达及 HER-2 表达均不存在相关性 ($P>0.05$), 见表 3。

2.4 TP53 基因突变与乳腺癌组织学分级和分子分型的关系

TP53 基因突变与组织学分级、分子分型、ER 表达、PR 表达及 HER-2 表达均无关 ($P>0.05$), 具体见表 3。

3 讨论

目前, 乳腺癌患者的预后以及治疗方案的制定是基于肿瘤大小、肿瘤局部浸润情况、淋巴结病理状况等, 以及一些生物学指标如组织学分级、ER 表达、PR 表达、HER-2 表达等标准化的指标^[8]。分子

表 2 不同组织学分级和不同 ER/PR/HER-2 表达状态乳腺癌的基因检测情况 (例)

特点	总基因突变		P 值
	阳性 (n=38)	阴性 (n=8)	
组织学分级			
I 级和 II 级	23	3	0.267
III 级	15	5	
分子分型			
Luminal A 型	7	2	0.257
Luminal B 型	20	3	
HER-2 过表达型	8	1	
basal-like 型	3	2	
ER 表达			
(+)	27	5	0.281
(-)	11	3	
PR 表达			
(+)	26	5	0.296
(-)	12	3	
HER-2 表达			
(+)	30	4	0.088
(-)	8	4	

采用的是 Fisher 确切概率法, 故无具体统计量

表 3 不同组织分级和不同 ER/PR/HER2 表达状态乳腺癌的 PIK3CA 基因和 TP53 基因检测情况 (例)

特点	PIK3CA 基因突变				TP53 基因突变			
	阳性 (n=24)	阴性 (n=22)	χ^2 值	P 值	阳性 (n=18)	阴性 (n=28)	χ^2 值	P 值
组织学分级								
I 级	7	1			3	5		
II 级	10	8	-	0.047	5	13	-	0.377
III 级	7	13			10	10		
分子分型								
Luminal A 型	5	4			2	7		
Luminal B 型	14	9			9	14		
HER-2 过表达型	5	4	-	-	5	4	-	0.552
basal-like 型	0	5			2	3		
ER 表达								
(+)	20	12			11	21		
(-)	4	10	-	0.054	7	7	0.998	0.318
PR 表达								
(+)	19	12			10	21		
(-)	5	10	3.166	0.075	8	7	1.885	0.170
HER-2 表达								
(+)	19	15			16	18		
(-)	5	7	0.718	0.397	2	10	-	0.090

-: 采用的是 Fisher 确切概率法, 故无具体统计量

分型指导下的乳腺癌个体化治疗虽已成为常态,但仍需不断寻求更加高效的精准治疗方案。然而由于乳腺癌的异质性,使得不同类型的乳腺癌患者之间、甚至同一例患者病程的不同阶段,即使分期及分子分型相同,患者对治疗方案的反应也会存在一定的差异,甚至有的患者在接受最佳治疗方案的治疗过程中出现病情进展。乳腺癌的组织学分级常被作为一个单独的预后指标^[8],已有研究证实,乳腺癌的组织学分级与癌基因产物表达有关^[9-10],而乳腺癌基因突变与乳腺癌的无瘤生存率和总生存率显著相关^[6],与 ER 阳性、淋巴结阴性的乳腺癌复发风险高度相关^[11]。随着高通量基因分析技术的快速发展,乳腺多基因表达谱已逐渐应用于临床实践。本研究发现,乳腺癌总基因突变与组织学分级无关 ($P>0.05$);同时依据分子分型显示,Luminal B 型患者最多(23 例),Luminal A 型、HER-2 过表达型和 basal-like 型分别为 9 例、9 例和 5 例,4 型中基因突变也不具有差异性,与文献报道^[8]不一致。其主要原因可能是选取的基因不同所致,且肿瘤组织的发生发展是一个复杂多因素的过程。据此,笔者认为,不同突变基因对不同类型、不同阶段的乳腺癌的作用并不一致。此外,本研究存在局限性,即选取的样本数量较少,统计学结果不一定准确,存在一定的偶然性,下一步需增加样本量进行乳腺癌多基因突变谱检测,明确基因突变与乳腺癌的组织学分级和分子分型的相关性。

本研究检出率最高的基因为 PIK3CA 与 TP53 基因,前者[在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM): 171834]是乳腺癌中基因突变检出率最高的突变之一,该基因定位于 3q26.3,含 20 个外显子。PIK3CA 基因突变通过磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸激酶信号通路(PI3K/AKT)途径引发 AKT 持续活化,导致成纤维细胞和乳腺上皮细胞的生长和转化,不仅可以抑制细胞凋亡,还可以促进浸润。有研究^[12]表明,在乳腺癌中 PIK3CA 基因突变发生率为 8%~40%,约 4/5 发生在螺旋区(exon9)和激酶区(exon20)这 2 个热点区域。目前认为,PIK3CA 基因突变与乳腺癌患者年龄、淋巴结病理状况、肿瘤直径、肿瘤局部浸润情况及肿瘤细胞分化程度之间无显著相关性,但与不同的分子分型相关^[13]。也有报道^[14-15]表明,该基因突变与淋巴结转移情况及组织学分级相关。Kalinsky 等^[16]分析了 590 例乳腺癌标本后发现,PIK3CA 基因突变(中位随访时间为 12.8 年)可以改善总生存率($P=0.03$),预示良好预后。但也有

不同的研究结果。李少英等^[17]分析了 250 例乳腺癌标本后发现,PIK3CA 基因突变患者的生存时间显著缩短($P=0.004$),尤其是 ER 阳性和 HER-2 阴性的患者($P=0.002$)。还有研究^[18-19]证实,PI3K 通路激活后,无论是通过抑癌基因 PTEN 的失活还是癌基因 PIK3CA 的激活,都可引起乳腺癌患者对靶向药物 Herceptin 的耐药。通过对 PIK3CA 通路的研究可进一步明确乳腺癌的发病机制和寻找新的分子治疗靶点,以指导个体化的靶向治疗。邓粤敏等^[20]分析了 176 例原发性乳腺癌标本后发现,PIK3CA 基因突变与患者的年龄、淋巴结转移和肿瘤大小均无相关性,但与组织学分级有关,II-III 级患者的 PIK3CA 基因突变率远远高于 I 级患者($P<0.05$)。本研究发现,PIK3CA 基因突变与组织学分级存在明显的相关性,组织学分级 I 级患者的基因突变率为 87.5%,高于 II-III 级患者,差异具有统计学意义($P<0.05$),但与其他临床病理学特征未发现明显相关性。该结果说明,PIK3CA 基因突变可以作为判断乳腺癌恶性程度的指标,并对低度恶性乳腺癌的综合治疗起到一定的指导意义。但由于本研究的病例数较少,结果还有待进一步观察。

TP53(OMIM: 191170)由 11 个外显子和 10 个内含子组成,跨度约 20 kb。是一种抑癌基因,可以是胚系突变也可以是体细胞突变,与乳腺癌的发生有关。近年来国内外的研究^[21-23]发现,TP53 胚系突变在家族或遗传性乳腺癌中,尤其在年轻乳腺癌患者中的致病作用可能更大。在本研究中 TP53 基因突变与组织学分级和分子分型均无关。TP53 基因突变检出率在不同国家间具有年龄差异^[23-24],在中国乳腺癌高风险人群中具有较高的检出率,提示高风险人群或 BRCA1/2 基因突变阴性的年轻乳腺癌患者应该接受 TP53 突变的检测^[25]。本组患者中,发生 TP53 基因突变的乳腺癌患者共 18 例(39.1%),仅次于 PIK3CA 基因突变,且平均年龄为 43 岁,小于总体样本的平均年龄(47 岁),提示此基因突变在低龄乳腺癌患者中可能更为普遍,因此建议高风险人群或 BRCA1/2 基因突变阴性的年轻乳腺癌患者应检测 TP53 的基因突变情况。

综上所述,PIK3CA 基因在组织学分级 I 级患者中的突变率明显增高,说明该基因突变和乳腺癌组织学分级结合可能会是判断乳腺癌恶性程度及预后的分子生物学指标。此外,通过对该基因通路的研究找到新的靶点和靶向治疗方法,可完善乳腺癌的个体化综合治疗。在乳腺癌患者中 TP53 基因突变患者的年龄较低,建议高风险人群和 BRCA1/2

基因突变阴性的年轻乳腺癌患者应检测 TP53 基因的突变情况。

参考文献

- 1 Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, *et al.* Breast cancer in China. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-e289.
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- 3 Banin Hirata BK, Oda JM, Losi Guembarovski R, *et al.* Molecular markers for breast cancer: prediction on tumor behavior. *Dis Markers*, 2014, 2014: 513158.
- 4 van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 2002, 415(6871): 530-536.
- 5 Ivshina AV, George J, Senko O, *et al.* Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer Res*, 2006, 66(21): 10292-10301.
- 6 Lips EH, Michaut M, Hoogstraat M, *et al.* Next generation sequencing of triple negative breast cancer to find predictors for chemotherapy response. *Breast Cancer Res*, 2015, 17(1): 134.
- 7 Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, *et al.* WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IABC Press, 2012: 13-15.
- 8 Almendro V, Fuster G. Heterogeneity of breast cancer: etiology and clinical relevance. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(11): 767-773.
- 9 Ariga R, Zarif A, Korasick J, *et al.* Correlation of her-2/neu gene amplification with other prognostic and predictive factors in female breast carcinoma. *Breast J*, 2005, 11(4): 278-280.
- 10 徐倩倩, 王常珺, 孙强. 三阴性乳腺癌分子分型与个体化靶向治疗现状. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(11): 788-794.
- 11 Paik S, Shak S, Tang G, *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351(27): 2817-2826.
- 12 Kataoka Y, Mukohara T, Shimada H, *et al.* Association between gain-of-function mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified breast cancer cell lines. *Ann Oncol*, 2010, 21(2): 255-262.
- 13 袁鹏飞, 汪建光, 张丽柯, 等. PIK3CA 基因在乳腺癌不同分子亚型中突变的研究. *河南科技大学学报: 医学版*, 2014, 32(4): 245-246, 250.
- 14 Bhat-Nakshatri P, Goswami CP, Badve S, *et al.* Molecular insights of pathways resulting from two common PIK3CA mutations in breast cancer. *Cancer Res*, 2016, 76(13): 3989-4001.
- 15 von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, *et al.* Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 747-756.
- 16 Kalinsky K, Jacks LM, Heguy A, *et al.* PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16): 5049-5059.
- 17 李少英, 王维, 李建梅, 等. PIK3CA 基因突变与乳腺癌恶性程度和预后的关系. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(8): 605-608.
- 18 Park BH, Davidson NE. PI3 kinase activation and response to trastuzumab therapy: what's new with herceptin resistance? *Cancer Cell*, 2007, 12(4): 297-299.
- 19 Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, *et al.* A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell*, 2007, 12(4): 395-402.
- 20 邓粤敏, 徐韞健. PIK3CA 基因突变状态在乳腺癌不同临床病理特征中的研究. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(15): 2110-2111, 2114.
- 21 Laloo F, Varley J, Moran A, *et al.* BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer*, 2006, 42(8): 1143-1150.
- 22 樊菁, 吕勇刚, 王廷, 等. 易感基因突变与遗传性乳腺癌的关系. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2014, 8(6): 34-42.
- 23 Lee DS, Yoon SY, Looi LM, *et al.* Comparable frequency of BRCA1, BRCA2 and TP53 germline mutations in a multi-ethnic Asian cohort suggests TP53 screening should be offered together with BRCA1/2 screening to early-onset breast cancer patients. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(2): R66.
- 24 Mouchawar J, Korch C, Byers T, *et al.* Population-based estimate of the contribution of TP53 mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 4795-4800.
- 25 杨晓晨, 胡震, 吴昊, 等. 中国乳腺癌高风险人群中 TP53 基因胚系突变的研究. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(6): 761-765.

收稿日期: 2018-12-25 修回日期: 2019-03-01

本文编辑: 罗云梅