昆明医科大学学报 2014,35(12):24~28
Journal of Kunming Medical University
CN 53 -1221/R

CCDC8 基因表达与乳腺癌分子分型的相关性研究

李云芬[1)]，唐一吟[2)]，王建逵[2)]，杨承钢[2)]，陈 芸[2)]，聂建云[2)]
(1) 昆明医科大学，云南 昆明 650031；2）昆明医科大学第三附属医院，云南省乳腺癌临床研究中心，云南 昆明 650118)

［摘要］**目的** 探讨 CCDC8 在乳腺癌组织中的表达及其与乳腺癌分子分型的关系. **方法** 采用免疫组化分析 CCDC8 在 100 例乳腺癌组织的表达情况及其与乳腺癌分子分型相关性. **结果** CCDC8 在乳腺癌组织的阳性表达率为 38%在数值上可见；CCDC8 基因阳性表达率在 ER 、PR 阳性组高于 ER、PR 阴性组，在 Ki67 阴性组高于 Ki67 阳性组（$P>0.05$）；但 CCDC8 基因的表达在 ER、PR、Her-2、 Ki67、分子分型分组中未发现差异有统计学意义. **结论** CCDC8 基因阳性表达率在 ER 阳性组、PR 阳性组、Ki67 阴性组较高，暂未发现 CCDC8 基因与乳腺癌分子分型的相关性.

［关键词］CCDC8；乳腺癌；分子分型；免疫组化
［中图分类号］R786；R739［文献标识码］A［文章编号］2095-610X（2014）12-0024-05

The Correlation of between CCDC8 Gene and Molecular Subtype of Breast Cancer

LI Yun-fen[1)], TANG Yi-yin[2)], WANG Jian-kui[2)], YANG Cheng-gang[2)], CHEN Yun[2)], NIE Jian-yun[2)]
(1) *Kunming Medical University*, *Kunming Yunnan* 650031; 2) *The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University*, *Yunnan Breast Cancer Clinical Research Center*, *Kunming Yunnan* 650118, *China*)

［**Abstract**］ Objective To determine the relation between CCDC8 gene and molecular subtype of breast cancer. Methods One hundred breast cancer tissue samples were collected in this study, and HIC was performed to investigate the expression of CCDC8 in breast tissue. Tumor characteristics (estrogen and progesterone receptor, Her-2, Ki67) were recorded. Results The positive expression of CCDC8 in breast cancer was 38%. The positive expression of CCDC8 in ER, PR positive group was higher than negative group, in Ki67 negative group was higher than positive group. But no correlation was found between CCDC8 and estrogen and progesterone receptor, Her-2, Ki67 and molecular subtype. Conclusion The positive expression of CCDC8 in ER, PR positive group and Ki67 negative group is higher, but there is no correlation between CCDC8 and molecular subtype.

［**Key words**］CCDC8; Breast cancer; Molecular subtype; HIC

美国癌症协会（American Cancer Society, ACS）在《A Cancer Journal for Clinicians》杂志上发布了 2012 年美国癌症统计预期数据，乳腺癌仍然高居女性恶性肿瘤发病率第一位，占所有新发女性恶性肿瘤的 29%；而因乳腺癌死亡的病例数排在第二位，占所有死于恶性肿瘤女性的 14%，仅次于肺癌[1]. 近年来乳腺癌的发病率逐年增高，但乳腺癌的病因机制却尚未完全明了. 目前认为乳腺癌是多阶段、多因素、多基因共同作用的结果，不少基因的变异与乳腺癌的发生、发展有关[2]，因此被称之为一种基因学异质的疾病[3]. CCDC8 是新发现的基因，本课题前期研究发现 CCDC8 在乳腺肿瘤组织中有表达，恶性组织表达量低于良性组织，CCDC8 的表达与年龄、肿块大小、nm23

［基金项目］国家自然科学基金资助项目（81360392）；云南省应用基础研究基金资助项目（2012FB063）
［作者简介］李云芬（1986~），女，云南保山市人，在读博士研究生，主要从事乳腺癌的基础研究工作.
［通讯作者］聂建云. E-mai:njyvip@sina.com

（non-metastasis 23，肿瘤转移抑制基因）有相关性，CCDC8 可能是乳腺癌的一个抑癌基因影响乳腺癌的发生发展[4]．现利用免疫组化实验分析 CCDC8 基因在乳腺癌组织中的表达及其与分子分型的相关性．

1　资料与方法

1.1　临床资料

选取昆明医科大学第三附属医院乳腺癌中心 2012 年 04 月至 2013 年 03 月收治的原发性乳腺癌患者 100 例．纳入标准：（1）首诊可手术的女性，年龄 18～80 岁；（2）根据查体、乳腺彩超、乳腺钼靶 X 线摄片、乳腺 MRI 检查结果，治疗前所有患者均有可测量的肿瘤病灶（至少有一个可测量病灶），临床分期在Ⅰ～Ⅲ期（炎性乳癌除外）；（3）心功能正常：左室射血分数 > 55%，心电图结果在正常值以内或无明显的异常；（4）肝肾功能正常：血 AST < 1.5 倍正常值上限，血总胆红素 < 正常值上限，血清肌酐 < 110 μmol/L，肌酐清除率 > 60 mL/min，尿素氮 < 7.1 mmol/L；（5）骨髓储备正常：白细胞 > 4.0×10^9/L，中性粒细胞 > 2.0×10^9/L，血红蛋白 > 100 g/L，血小板 > 100×10^9/L；（6）患者 ECOG 体能状况评分 0～2 级．排除标准：（1）全身检查发现有远处转移；（2）接受过抗肿瘤治疗（化疗、放疗、内分泌治疗等）；（3）合并第二恶性肿瘤；（4）患有严重心肝肾等重要器官功能不全或体质较差不能耐受手术治疗；（5）哺乳期或妊娠期乳腺癌，炎性乳癌．100 例样本资料中，年龄在 26～77 岁，中位年龄 47 岁；病理类型：均为浸润性导管癌；均无乳腺癌家族史；ER 阳性 83 例；PR 阳性 69 例；Her-2 阳性 23 例；P53 阳性 62 例；Ki67 阳性 78 例；nm23 阳性 74 例；Luminal-A 型 17 例，Luminal-B 型 69 例，Her-2 阳性型 4 例，Basal-like 型 10 例．

1.2　方法

分为 ER 阳性组、阴性组，PR 阳性组、阴性组，Her-2 阳性组、阴性组，P53 阳性组、阴性组，Ki67 阳性组、阴性组．（ER 表达（> 1%+）即为阳性，否则为阴性；PR 表达（> 1%+）即为阳性，否则为阴性；CerbB2 表达为（+++）或经 Fish 检测为扩增为 Her-2 阳性，否则为阴性；Ki67 表达（+，> 14%）为阳性，否则为阴性）．

分子分型方法：根据 2011 年在 St.Gallen 国际乳腺癌会议提出，在临床工作中可以根据免疫组化检测的 ER、PR、HER-2 和 Ki-67 的结果，将乳腺癌划分为 4 个类型[5]．

1.3　主要试剂

主要免疫组化试剂：兔抗人单克隆抗体 CCDC8，北京博奥森生物技术有限公司；二抗及显色剂，福州迈新生物技术公司．

1.4　免疫组化

组织蜡块 4 μm 连续切片，每一个蜡块切片 2 张，一张用 HE 染色核实病理诊断，另一张用于免疫组化染色，其中一张以 PBS 代替一抗作为阴性对照．透明，水化，CCDC8 抗体（1:400 稀释）用 0.2 mL 无菌蒸馏水进行修复，加入一抗后放入 4 摄氏度冰箱过夜，DAB 显色，苏木素染色．

1.5　评分标准

病理科医师在免疫组化结果诊断过程中，根据 ASCO 及 CAP 联合发表的病理免疫组化指标检测指南作为判断标准，对每张病理切片随机选取 10 个位点，并记数每个位点高倍镜下 100 个细胞，以百分比计算细胞的阳性率，取其平均数．CCDC8 基因在乳腺癌组织中免疫组化阳性表现为肿瘤细胞胞浆出现棕黄色颗粒．本研究以高倍镜（×400）下随机观察 10 个视野，根据阳性细胞百分率和染色强度进行半定量分析，CCDC8 阳性细胞表达数≥5%定为阳性．

1.6　统计学方法

采用 SPSS 统计软件包协助分析数据，绘制图表．检测 CCDC8 基因阳性表达率与 ER、PR、Her-2、Ki67、分子分型组之间的差异，采用两样本率的 χ^2 检验．检测 CCDC8 与 ER、PR、Her-2、Ki67、分子分型之间的关联性，采用 Pearon χ^2 检验．结果均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义．

2　结果

2.1　CCDC8 在乳腺癌组织中的表达

CCDC8 在乳腺癌组织中免疫组化阳性表现为肿瘤细胞胞浆出现棕黄色颗粒（图 1～3），阴性表现为肿瘤细胞胞浆无黄染（图 4）．本研究中，100 例组织中有 38 例乳腺癌组织中 CCDC8 呈阳性表达，推测 CCDC8 在乳腺癌组织中的阳性表达率约为 38%．

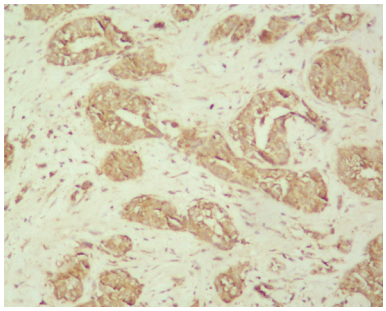

图1 CCDC8基因在乳腺癌组织中的阳性表达（SP×100）

Fig. 1 Positive expression of CCDC8 gene in breast cancer tissue（SP×100）

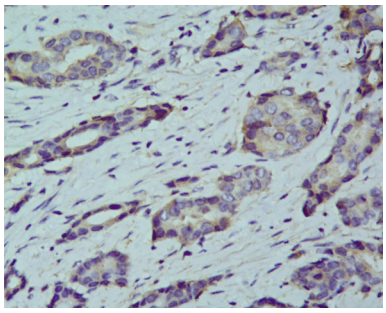

图2 CCDC8基因在乳腺癌组织中的阳性表达（SP×200）

Fig. 2 Positive expression of CCDC8 gene in breast cancer tissue（SP×200）

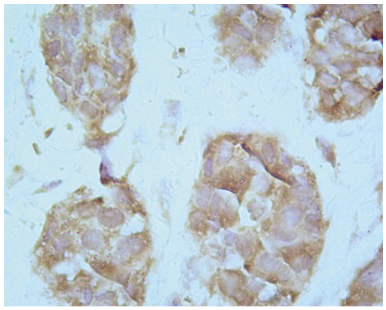

图3 CCDC8基因在乳腺癌组织中的阳性表达（SP×400）

Fig. 3 Positive expression of CCDC8 gene in breast cancer tissue（SP×400）

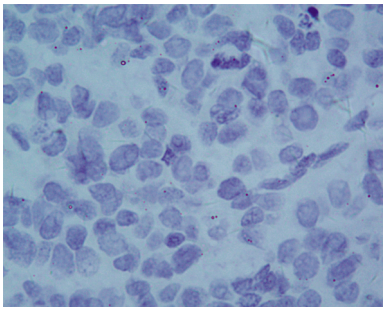

图4 CCDC8基因在乳腺癌组织中的阴性表达（SP×400）

Fig. 4 Negative expression of CCDC8 gene in breast cancer tissue（SP×400）

2.2 CCDC8在乳腺癌中的表达与临床病理特征的关系

在乳腺癌组织ER阳性组CCDC8基因阳性表达率高于ER阴性组，P值为0.2116（$P>0.05$），差异无统计学意义；CCDC8基因与ER的相关分析P值为0.423（$P>0.05$），两者之间不存在关联性．在乳腺癌组织PR阳性组CCDC8基因阳性表达率高于PR阴性组CCDC8基因，P值为0.2139（$P>0.05$），差异无统计学意义；CCDC8基因与PR的相关分析P值为0.428（$P>0.05$），两者之间不存在关联性．在乳腺癌组织Her-2阳性组CCDC8基因阳性表达率为39.19%，在乳腺癌组织Her-2阴性组CCDC8基因阳性表达率为37.66%，两样本率的比较Z值为-0.1237，P值为0.4494（$P>0.05$），差异无统计学意义；CCDC8基因与Her-2的相关分析P值为0.899（$P>0.05$），两者之间不存在关联性．在乳腺癌组织Ki67阴性组CCDC8基因阳性表达率高于Ki67阳性组，P值为0.2074（$P>0.05$），差异无统计学意义；CCDC8基因与Ki67的相关分析P值为0.415（$P>0.05$），两者之间不存在关联性.

在乳腺癌分子分型组，即Luminal-A型、Luminal-B型、Her-2阳性型、Basal-like型的CCDC8阳性表达率，采用两样本率的比较方法两两比较，P值均>0.05，差异无统计学意义；CCDC8基因与分子分型的相关分析P值为0.753（$P>0.05$），两者之间不存在关联性，见表1、表2.

3 讨论

人类CCDC8基因（Gene ID:83987）位于19q13.32，全长3 334 bp（46，913，586～46，916，919），开放读码框（ORF）长度为1 617 bp. Hanson等人[6]通过RT-PCR分析检测变量CCDC8在所有组织中均有表达．目前通过亲和纯化蛋白分析和质谱分析等筛选发现与CCDC8基因密切相关的基因有CUL7（Cullin 7）、OBSL1（Obscurin-Like 1）、P53、DBC1（Deleted in breast cancer 1）、14-3-3、ANKRA2（Ankyrin-repeat protein 2）、FBXW8、YB-1、INF462、ROC1、RCN3、LMNB2、BCR-ABL、RFX7等14个．当DNA受到损伤时，CCDC8编码的双螺旋结构域蛋白质是一个关键的辅助因子，通过促进Tip60介导的P53乙酰化参与P53介导的细胞凋亡，并且可能通过与细胞支架的衔接蛋白的交互作用参与生长调控[6].

表 1　CCDC8 在乳腺癌组织各病理指标组的阳性表达率

Tab. 1 The positive expression rate of CCDC8 gene in breast cancer tissue

分　组		*n*	阳性	阳性率（%）
ER	+	83	33	39.76
	−	17	5	29.41
PR	+	69	28	40.58
	−	31	10	32.26
Her-2	−	77	29	37.66
	+	23	9	39.13
Ki67	−	22	10	45.45
	+	78	28	35.90
分子分型	Luminal-A 型	17	8	47.06
	Luminal-B 型	69	25	36.23
	Her-2 阳性型	4	2	50.00
	Basal-like 型	10	3	33.33

表 2　CCDC8 基因与临床及病理指标的相关性

Tab. 2 The correlation of CCDC8 gene and clinical-phatholgical indexes

分组指标	分组	CCDC8	
		阴性	阳性
ER	阴性	12	5
	阳性	50	33
PR	阴性	21	10
	阳性	41	28
Her-2	阴性	48	29
	阳性	14	9
Ki67	阴性	12	10
	阳性	50	28
分子分型	Luminal-A	9	8
	Luminal-B	44	25
	Her-2	2	2
	Basal-like	7	3

CCDC8 基因的突变，与 3M 综合征（3-M Syndrome）密切相关[6,7]，高达 80%～95%的患者有 CCDC8 基因突变，甚至有研究认为它是 3M 综合征的直接始动者[8]. 突变的 CCDC8 基因通过与 CUL7（Cullin 7）、OBSL1（Obscurin-Like 1）和 P53 基因的相互作用，导致人体生长发育受抑制. 2009 年，Drucker KL 等发现 65%～80%的神经胶质瘤患者有 19 号染色体长臂的缺失[9]，而 CCDC8 基因正是位于该区段内. Y 盒结合蛋白基因（Y-box binding protein-1，YB-1）是一个与肿瘤细胞的转录和翻译相关的基因，Law JH 等研究发现此基因与 CCDC8 基因相互作用后可以抑制体外培养的乳腺癌细胞及前列腺癌细胞增殖[10].

乳腺癌是一种具有高度异质性特征的恶性肿瘤，即使是组织学类型、分期都相同的乳腺癌，其临床表现、临床疗效及预后却存在明显的差异[11]. 随着对乳腺癌分子机制的深入研究，医学界逐步认识到临床病理分类加入分子分型后能够从本质上认识该疾病，且能适应辅助和姑息治疗的发展. 乳腺癌的分子分型最早采用 Perou 等[12]8102 种人类基因及其克隆的 cDNA 芯片，将乳腺癌分为 Luminal 型，normal-like 型，HER-2 型，basal-like 型. 因基因芯片费用高昂，不适用于临床普及应用，2011 年 St.Gallen 国际乳腺癌大会上多数专家达成共识，在临床工作中可以根据免疫组化检测的 ER、PR、HER-2、Ki-67 的结果，将乳腺癌分为 Luminal A 型，Luminal B 型，HER-2 型，basal-like 型[5]. 分子分型的出现，为乳腺癌的个体治疗奠定了基础.

在乳腺癌的相关基因中，P53、DBC1、CUL7等是与乳腺癌密切相关的基因. CCDC8基因与P53、DBC1、CUL7有相互作用，课题组进行了一些探索性的预实验，发现了CCDC8表达水平有器官选择性（在乳腺癌和神经胶质瘤内的表达明显高于肺癌）；就乳腺癌而言，课题组前期试验发现它的表达在乳腺正常组织、良性肿瘤、癌旁和癌组织有差异. 本课题拟进一步从乳腺癌临床特征和分子生物学指标的角度揭示CCDC8基因的表达与乳腺癌的相关性.

课题组前期试验通过qRT-PCR检测CCDC8基因在乳腺癌中的表达[4]，发现CCDC8基因在乳腺良性肿瘤患者肿瘤组织中的表达强度明显高于乳腺癌患者癌组织中的表达，其表达水平差异具有显著统计学意义（$P<0.01$），推测CCDC8基因可能是一个抑癌基因，CCDC8基因在乳腺组织中表达可能与乳腺癌的发生有关. 课题组前期试验结果显示CCDC8在乳腺癌中有表达，且表达量低于良性乳腺疾病组织，CCDC8在年龄>50岁乳腺癌患者癌组织中的表达较≤50岁的高，CCDC8与年龄、肿块大小、nm23有相关性. 当前研究显示nm23基因是一种公认的肿瘤转移抑制基因，有研究发现nm23表达的下调可导致乳腺癌患者总生存率和无进展生产率的下降[13]，nm23可作为判断乳腺癌预后的独立指标. 因此,推测CCDC8可能是乳腺癌的一个抑癌基因，影响乳腺癌的发生发展. 推测CCDC8基因在乳腺癌发生、转移过程中可能起到一定作用,有可能作为影响乳腺癌预后的独立因素.

我国妇女乳腺癌发病高峰在45~50岁之间，50岁以后逐渐减少，但是近年来乳腺癌发病年龄呈现逐渐年轻化的趋势. 年轻乳腺癌患者较老年患者肿瘤细胞增殖快，侵袭力强. 患者越年轻，病情则越严重，复发率越高，且预后越差. 课题组前期研究分析显示CCDC8基因表达水平年龄>50岁组中的表达高于在年龄≤50岁组中的表达，50岁处于女性围绝经期年龄，体内雌激素水平变化较大，该结果提示在乳腺癌中CCDC8的表达量可能与体内雌激素水平有相关性，与乳腺癌的预后相关.

本研究通过免疫组化实验分析CCDC8基因在100例原发性乳腺癌组织中的表达. 通过对CCDC8基因的表达分别同ER、PR、Her-2、Ki-67、分析分型的表达水平进行相关性分析，发现了CCDC8基因阳性表达率在ER阳性组、PR阳性组、Ki67阴性组较高，与前期试验推测CCDC8基因可能是抑癌基因结果一致，但统计学分析未发现统计学差异，该结果可能是由于样本例数而引起的统计学误差，也可能与CCDC8基因作用的多阶段性有关. 该实验未发现CCDC8基因与乳腺癌分子分型有相关性.

课题组已经通过qRT-PCR实验、免疫组化实验分析CCDC8基因在乳腺癌组织中的表达情况，qRT-PCR实验结果均提示CCDC8基因与乳腺癌患者的年龄、肿块大小、nm23等相关，推测CCDC8基因可能是一个抑癌基因. 课题组将扩大样本例数继续进行分子生物学实验、动物实验等进一步研究CCDC8基因与乳腺癌的相关性，对乳腺癌发生、发展及预后的影响,以期找到新的治疗乳腺癌的靶点.

[参考文献]

[1] SIEGEL R,NAISHADHAM D,EMAL A. Cancer statistics, 2012 [J]. CA: a cancer journal for clinicians,2012 ,62(1):10-29.

[2] HUNTER D J,KRAFT P,JACOBS K B,et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer[J]. Nature genetics,2007,39(7):870-874.

[3] BANGE J,ZWICK E,ULLRICH A.Molecular targets for breast cancer therapy and prevention [J]. Nat Med,2001,7(5):548-52.

[4] 李云芬,聂建云,张婷,等. CCDC8基因在乳腺癌中的表达[J]. 肿瘤研究与临床,2014,26(4):226-229.

[5] GOLDHIRSCH A,WOOD W C,COATES A S,et al.Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. annals of oncology:official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO,2011,22(8):1 736-1 747.

[6] HANSON D,MURRAY P G,O'SULLIVAN J,et al. Exome sequencing identifies CCDC8 mutations in 3-M syndrome, suggesting that CCDC8 contributes in a pathway with CUL7 and OBSL1 to control human growth[J]. American journal of human genetics,2011,89(1):148-153.

[7] HANSON D,MURRAY P G,BLACK G C,et al. The genetics of 3-M syndrome: unravelling a potential new regulatory growth pathway [J]. Hormone research in paediatrics, 2011,76(6):369-378.

[8] DAI C,TANG Y,JUNG S Y,et al. Differential effects on p53-mediated cell cycle arrest vs. apoptosis by p90[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2011,108(47):18 937-18 942.

[9] DRUCKER K L,KITANGE G J,KOLLMEYER T M,et al. Characterization and gene expression profiling in glioma cell lines with deletion of chromosome 19 before and after mi-

（下转第53页）

[参考文献]

[1] MARCHAL C,REDONDO M,PADILLA M,et al. Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA)in pros-tatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia[J]. Histol Histopathol,2004,19(3):715－718.

[2] MHAWECH FAUCEGLIA P,ZHANG S, TERRACCIANO,et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: at immunohistochemical study using mutiple .tumour tissue microarray technique [J]. Histopathology,2007,50 (4): 472－483.

[3] 黄文斌，王劲松，黄悦,等. 前列腺特异性膜抗原在前列腺癌中的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志，2008，24(2): 215~218.

[4] 唐庆来，姚茂银，薛君，等. PSMA、PSA在前列腺癌组织中的表达及其与腺癌临床分期的相关分析 [J]. 东南大学学报[J]. 医学版,2010,29(1):65－69.

[5] PEMER S,HOFER M D,KIM R,et al.Prostate specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression [J]. Hum Pathology,2007,38(5): 696－701.

[6] 张斌,李文光,吴优,等. 前列腺癌组织中前列腺特异性膜抗原基因表达的临床意义[J]. 检验医学与临床杂志,2011,8(18):2 207－2 210.

[7] 温爽，盖宇，宗华凤，等. 前列腺癌组织p504s、E-Cadherin 和bcl-2蛋白表达及意义[J]. 大连医科大学学报,2013,35(2):123－126.

[8] 罗振国，韩宇平，陈向峰，等. PTEN蛋白和p504s (AMACR) 在前列腺癌中的表达相关性及临床意义[J]. 中国男科学杂志,2009,23(10):18－20.

[9] 孙文国,夏利,蒋雷鸣,等. TMPRESS2-ERG、AMACR和p63 在前列腺癌中的表达及相关性[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(11):1 351－1 355.

[10] STERNBERG S S. Diagnostic Surgical Pathology [M]. 回允中主译. 第3版. 北京：北京大学医学出版社，2003: 1 899－1 928.

[11] 曹立宇，张洪福，龚西瑜. 大肠肿瘤中P53和Bcl-2蛋白的表达 [J]. 临床与实验病理学杂志,2000,16(3): 214－216.

[12] JEMAL A,BRAY F,CENTER M M,et al. Global Cancer statistics [J]. Cancer Clin,2011,61(2):69－60.

[13] SIEGEL R,NAISHADHAM D,JEMAL A. Cancer statistics 2012[J]. CA Cancer J Clin,2012,62(1):10－29.

[14] 刘明,王建业,万钢,等. 1995-2008年北京医院前列腺癌诊断状况变迁 [J]. 中华泌尿外科杂志,2011,32(8):535－538.

[15] 刘蓉,路名芝,谢绮. 前列腺癌肿PSMA、PSCA的表达与病理分级、骨转移和预后的关系及其临床意义[J]. 实用临床医学,2012,13(2):136－138.

(2014－10－09 收稿)

(上接第 28 页)

crocell-mediated restoration of normal human chromosome 19. Genes, chromosomes & cancer,2009,48 (10):854－864.

[10] LAW J H,LI Y,TO K,et al. Molecular decoy to the Y-box binding protein-1 suppresses the growth of breast and prostate cancer cells whilst sparing normal cell viability [J]. PLoS One,2010,5(9):661－664.

[11] LIVASY C A,KARACA G,NANDA R,et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. Mod Pathol,2006,19(2):264－271.

[12] PEROU C M,SORLIE T,EISEN M B,et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature,2000,406(6797):747－752.

[13] CUBUKCU E,KANAT O,FATIH OLMEZ O,et al. Prognostic significance of estrogen receptor, progesterone receptor, HER2/neu, Ki-67, and nm23 expression in patients with invasive breast cancer [J]. J BUON,2013,18(2):359－365.

(2014－10－10 收稿)