

染色质重塑基因 ARID2 在乳腺 Paget 病中的表达及临床病理分析

胡曦文^{1,2}, 向臣希^{1,3}, 马东慎^{1,3}, 刘慧^{1,3}

1. 徐州医科大学病理学教研室, 江苏 徐州 221002; 2. 徐州医科大学附属连云港东方医院病理科, 江苏 连云港 222042; 3. 徐州医科大学附属医院病理科, 江苏 徐州 221006

摘要: **目的** 探讨染色质重塑基因-AT 富集作用域 2 基因 (ARID2) 在乳腺 Paget 病 (MPD) 发生发展中的作用和临床意义。**方法** 选取 2011 年 3 月至 2019 年 1 月徐州医科大学附属医院收治的 30 例 MPD 伴发乳腺癌患者, 对其 MPD 石蜡包埋组织标本及伴发的乳腺癌石蜡包埋组织标本共 30 对, 采用免疫组织化学法检测 ARID2 及乳腺癌分子标志物 [雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、人类表皮生长因子受体 2 (HER2) 和肿瘤细胞增殖核抗原 (Ki-67)] 的表达情况, 并采用免疫荧光原位杂交 (FISH) 检测 HER2 的表达。分析配对样本间 ARID2 的表达差异, 及 ARID2 表达与乳腺癌分子标志物、分子分型 (根据 ER、PR、HER2 结果进行分型)、临床病理参数、生存时间的关系, 同时分析配对样本间分子表型的一致性。**结果** ARID2 在 MPD 中阳性率为 66.7%, 在伴发的乳腺癌组织中阳性率为 30.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。ARID2 的表达与 MPD 中 ER、PR、HER2、Ki-67 的表达、伴发乳腺癌类型及分子分型无明显关联性 (P 均 > 0.05), 与淋巴结转移、分期及生存时间亦无明显关联性 (P 均 > 0.05)。ER、PR、HER2 的表达和分子分型在 MPD 表皮内瘤细胞与伴发乳腺癌两种组织中的一致率分别为 70.0%、73.3%、96.7% 和 63.3%, 两种组织的表达一致率以 HER2 最高。**结论** MPD 表皮内病变与伴发的乳腺癌关系密切, ARID2 在 MPD 的发生发展中起作用, 尤其 HER2 可能在 MPD 的发生发展中起重要作用, 但其表达的意义和机制尚待进一步研究。

关键词: 乳腺 Paget 病; 乳腺癌, 伴发; AT 富集作用域 2 基因; 免疫组织化学; 分子标志物; 分子分型

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)04-0460-06

Expression and clinicopathologic significance of chromatin remodeling gene ARID2 in mammary Paget's disease

HU Xi-wen*, XIANG Chen-xi, MA Dong-shen, LIU Hui

* Department of Pathology, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

Corresponding author: LIU Hui, E-mail: hliu@xzhmu.edu.cn

Abstract: Objective To explore the role and clinical significance of chromatin remodeling gene-AT-rich interactive domain 2 (ARID2) in the occurrence and development of mammary Paget's disease (MPD). **Methods** Thirty MPD patients complicated with breast cancer admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from March 2011 to January 2019 were selected. Thirty pairs of paraffin-embedded tissue samples from patients with MPD and associated breast cancer were collected. The expression levels of ARID2 and breast cancer molecular markers [estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), tumor cell proliferating nuclear antigen (Ki-67)] were detected by immunohistochemistry, and HER2 expression was detected by immunofluorescence in situ hybridization (FISH) in two types of tissues. The difference of ARID2 expression between paired samples, the associations of ARID2 expression with breast cancer molecular markers, molecular typing (based on ER, PR, HER2 results), clinicopathological parameters and survival were analyzed, and the consistency of molecular phenotype among paired samples was analyzed. **Results** The positive rate of ARID2 was 66.7% in MPD tissues and 30.0% in breast cancer tissues ($P < 0.01$). ARID2 expression was not significantly correlated with expressions of ER, PR, HER2, Ki67, associated breast cancer type, molecular typing, lymph node metastasis, clinical stage and survival (all $P > 0.05$). The

consistency rates of expressions of ER, PR, HER2 and molecular typing between MPD epidermal tumor cells and associated breast cancer tissues were 70.0%, 73.3%, 96.7% and 63.3%, respectively. HER2 had the highest consistency rate between two types of tissues. **Conclusions** MPD is closely related to associated breast cancer. ARID2 and especially, HER2 may play the role in the occurrence and development of MPD. However, the further study is needed for the significance and mechanism of ARID2 and HER2 expressions.

Keywords: Mammary Paget's disease; Breast cancer, associated; AT-rich interactive domain 2 gene; Immunohistochemistry; Molecular makers; Molecular typing

乳腺 Paget 病(mammary Paget's disease, MPD)是一种少见的发生于乳头-乳晕复合体处的肿瘤,发病率占乳腺恶性肿瘤的1%~3%^[1]。约90%的病例伴有乳腺导管原位癌或浸润癌,不伴乳腺癌的病例少见^[1]。MPD的发病机制尚未完全阐明,目前主要有嗜表皮理论和表皮内转化理论两种^[2-3]。最近一项在MPD和乳腺外Paget病(extramammary Paget's disease, EMPD)中的全外显子测序研究发现,MPD和EMPD之间有相似的基因组景观, Paget细胞和伴发乳腺癌细胞是不同的分子实体^[4]。该实验结果支持了表皮内转化理论,认为MPD是Paget病的一种亚型,与下方的乳腺癌无关。在Paget病突变频率较高的基因中,参与染色质修饰的基因富集最显著,提示染色体重塑基因中的突变是Paget病发生发展的驱动事件。

染色体重塑基因-AT富集作用域2基因(AT-rich interactive domain 2, ARID2),又称BAF200,是酵母交换型转换/蔗糖不发酵(SWI/SNF)家族中PBAF染色质重塑复合物的一个特异性的亚基。研究表明ARID2在DNA损伤修复中起重要作用^[5-6]。近年来,研究者通过全外显子测序发现ARID2在肝癌、肺癌、白血病等多种疾病中存在不同程度的突变^[7-9]。其中,一项丙型肝炎病毒(HCV)相关肝癌患者中全外显子测序显示,ARID2最高突变率为18.2%^[6]。

据文献报道,ARID2在PD和MPD中突变率分别为24%、30%^[4]。然而,ARID2在MPD及伴发乳腺癌中的表达情况及其与乳腺癌分子标志物、分子分型、临床病理参数的相关性及生存分析尚未见研究。本研究拟通过免疫组化、免疫荧光原位杂交(FISH)等技术分析ARID2基因在MPD与伴发的乳腺癌之间的表达差异,初步探讨MPD与伴发乳腺癌的关系,及突变基因ARID2在MPD中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2011年3月至2019年1月徐州医科大学附属医院收治的30例MPD伴发乳腺癌

患者。入选标准:(1)所有患者均经病理诊断为MPD伴发乳腺癌;(2)术前未行放疗;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他肿瘤疾病;(2)术前行放疗;(3)会诊病例;(4)临床资料不完整。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会讨论并同意,所有研究对象均知情并签署知情同意书。患者均为女性,年龄37~73岁,中位年龄54岁,<55岁18例(60.0%),≥55岁12例(40.0%);未绝经者13例(43.3%),绝经后者17例(56.7%)。病理诊断合并导管原位癌(DCIS)者12例(40.0%),合并浸润性导管癌(IDC)者18例(60.0%);淋巴结转移10例(33.3%),无转移20例(66.7%);根据AJCC第八版乳腺癌分期系统对肿瘤进行TNM分期:0期11例(36.7%),I期5例(16.7%),IIA期6例(20.0%),IIB期4例(13.3%),IIIA期4例(13.3%)。

1.2 方法 收集30例患者的MPD石蜡包埋组织标本及其伴发的乳腺癌石蜡包埋组织标本,共30对。所有HE切片均由两名病理医师复阅片。采用免疫组化检测ARID2以及乳腺癌分子标志物[雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)和肿瘤细胞增殖核抗原(Ki-67)]的表达,并通过前三种标志物结果进行分子分型;分析配对样本间ARID2的表达差异,及ARID2表达与乳腺癌分子标志物、分子分型、临床病理参数、生存时间的关系,同时分析配对样本间分子表型的一致性。

1.3 仪器与试剂 ARID2抗体Abcam公司生产(克隆号:ab245530);兔二步法检测试剂盒(PV-9001)、DAB显色剂试剂盒为北京中杉金桥公司生产;ER(克隆号:SP1)、PR(克隆号:1E2)、HER2(克隆号:4B5)均为罗氏公司抗体;Ki-67(克隆号:UMAB107)为北京中杉金桥公司抗体。全自动免疫组化染色机Roche Benchmark XT,罗氏公司生产。Pathvysion HER2 DNA Probe kit双探针试剂盒,Abbott公司生产;荧光显微镜。

1.4 免疫组化法 ARID2检测 ARID2检测采用免疫组化PV-9001二步法,石蜡标本制成厚度为4 μm

的连续切片,以前列腺癌中肿瘤细胞核为阳性对照, PBS 替代一抗为空白对照,具体简要步骤:(1)70 °C 烤片 2 h,常规脱蜡、水化、高压锅抗原修复;(2)滴加 100 μ l 内源性过氧化物酶阻断剂,室温孵育 10 min, PBS 冲洗 3 次,各 2 min;(3)用免疫组化油笔画圈,圈内滴加 100 μ l 一抗,4 °C 冰箱过夜, PBS 冲洗 3 次,各 2 min;(4)滴加 100 μ l 反应增强液,室温孵育 20 min, PBS 冲洗 3 次,各 2 min;(5)滴加 100 μ l 二抗,室温孵育 20 min, PBS 冲洗 3 次,各 2 min;(6)滴加 100 μ l 新鲜配制的 DAB 试剂,显色,自来水冲洗,苏木素孵育 20 s,冲洗,脱水,透明,封片。光学显微镜下观察。

1.5 免疫组化法 ER、PR、HER2、Ki-67 检测 将石蜡标本制成厚度为 4 μ m 的连续切片,70 °C 烤片,1 h 后使用全自动免疫组化染色机 (Roche Benchmark XT) 完成后续步骤,待完成后脱水,透明,封片。光学显微镜下观察。

1.6 FISH 法 HER2 检测 FISH 检测采用 Abbott 公司生产 Pathvysion HER2 DNA Probe kit 双探针试剂盒,石蜡切片厚度为 4 μ m,具体步骤按试剂盒说明书进行脱蜡、蛋白酶消化、脱水,取 10 μ l 探针混合液加盖玻片、橡胶水泥封片,73 °C 变性 5 min 后 37 °C 湿盒杂交过夜。洗片后 10 μ l 二脒基苯基吡啶 (DAPI) 染色。制片完成后荧光显微镜下观察,Leica Application Suite X 软件进行图像采集。

1.7 免疫组化和 FISH 结果判读及分子亚型判定

(1) ARID2: 阳性染色为肿瘤细胞核黄色或棕黄色着色,采用半定量积分法对免疫组化结果进行判读。染色强度计分: 肿瘤细胞核无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。阳性细胞数所占肿瘤细胞比例计分: <6% 计 0 分,6% ~ 25% 计 1 分,26% ~ 50% 计 2 分,51% ~ 75% 计 3 分, >75% 计 4 分。将两项计分结果相乘, ≤ 4 分计为阴性, >4 分计为阳性。(2) ER、PR、HER2 和 Ki-67: ER、PR 免疫组化判读参照 AJCC 第八版乳腺癌分期, $\geq 1\%$ 的肿瘤细胞核染色判定为阳性。HER2 的免疫组化判读标准参照中国《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》, 0 为无着色细胞或 $\leq 10\%$ 肿瘤细胞呈不完整、微弱细胞膜染色; 1+ 为 >10% 肿瘤细胞呈不完整、微弱细胞膜着色; 2+ 为 >10% 肿瘤细胞呈弱 ~ 中等强度完整细胞膜着色; 或 $\leq 10\%$ 的肿瘤细胞呈强而完整细胞膜着色; 3+ 为 >10% 肿瘤细胞呈强、完整、均匀细胞膜着色,其中, 0、1+ 判定为阴性, 2+ 判定为不确定, 3+ 判定为阳性。根据 2013 年 St. Gallen 专家共识, Ki-67 \geq

20% 为高表达, <20% 为低表达。(3) FISH: FISH 结果按照美国病理学家协会 2018 版《CAP 临床实践指南: 乳腺癌 HER2 检测》标准, HER2/CEP17 比值 ≥ 2.0 且 HER2 平均拷贝数 ≥ 4.0 个信号/细胞, 判定为 HER2 阳性; HER2/CEP17 比值 <2.0 且 HER2 平均拷贝数 <4.0 个信号/细胞, 判定为 HER2 为阴性。(4) 分子亚型判定: 根据 ER、PR、HER2 的表达情况将乳腺癌分为 4 个亚型, 即 Luminal A 型 (ER+ 和/或 PR+, HER2-), Luminal B 型 (ER+ 和/或 PR+, HER2+), HER2+ 型 (ER-, PR-, HER2+) 和 Basal-like 型 (ER-, PR-, HER2-)。所有免疫组化及 FISH 结果均经两名高级职称病理医师阅片。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料以例 (%) 表述, 组间比较采用 χ^2 检验, 当 $n < 40$ 或 $T < 1$ 时, 采用 Fisher 确切概率法; 相关性采用 Spearman 相关分析; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARID2 在 MPD 伴发乳腺癌中的表达情况

ARID2 阳性表达为细胞核黄或棕黄色着色, 正常表皮及乳腺组织中无表达, ARID2 在 MPD 表皮内瘤细胞中的阳性表达率为 66.7%, 在伴发乳腺癌组织中的阳性表达率为 30.0%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1、图 1。

2.2 MPD 与伴发癌分子表型一致性分析 比较 MPD 表皮内瘤细胞及伴发乳腺癌组织中 ER、PR 及 Ki-67 的表达, ER 表达一致率 70.0%, PR 表达一致率 73.3%, Ki-67 表达一致率 36.7%。见表 2。在 MPD 及伴发 IDC 的 18 对样本中, 4 例 HER2 为 2+, 均经 FISH 检测见扩增。比较 MPD 与伴发的乳腺癌组织中 HER2 表达一致率达 96.7%。见表 2。基于免疫组化及 FISH 结果比较 MPD 表皮内肿瘤及其伴发乳腺癌的分子亚型, 两者一致率 63.3%。见表 3。

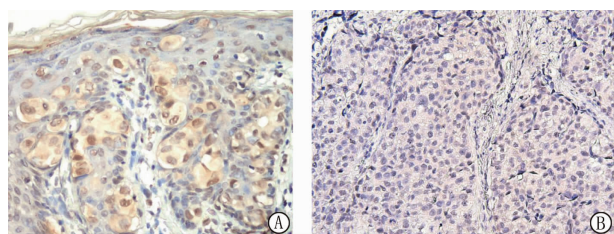
2.3 MPD 中 ARID2 的表达与分子标志物及分子分型的关联性 Fisher 确切概率法结果显示, MPD 中 ARID2 的表达与 ER、PR、HER2、Ki-67 表达及分子分型无明显关联性 (P 均 > 0.05)。见表 4。

表 1 MPD 组织和伴发乳腺癌组织中 ARID2 的表达情况
[n=30, 例(%)]

分组	例数	ARID2 表达情况		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
MPD	30	20(66.7)	10(33.3)	8.076	0.004
伴发乳腺癌	30	9(30.0)	21(70.0)		

表2 MPD与伴发的乳腺癌中乳腺癌分子标志物的比较

标志物是否一致	MPD/伴发 IDC (n=18)	例数	MPD/伴发 DCIS (n=12)	例数	一致率 [例(%)]	
ER						
一致	ER + /ER +	7	ER + /ER +	2	21 (70.0)	
	ER - /ER -	6	ER - /ER -	6		
不一致	ER + /ER -	3	ER + /ER -	2		
	ER - /ER +	2	ER - /ER +	2		
PR						
一致	PR + /PR +	3	PR + /PR +	1		22 (73.3)
	PR - /PR -	8	PR - /PR -	10		
不一致	PR + /PR -	3	PR + /PR -	1		
	PR - /PR +	4	-	-		
Ki-67						
一致	Ki-67 <20% /Ki-67 <20%	3	Ki-67 <20% /Ki-67 <20%	1	11 (36.7)	
	Ki-67 ≥20% /Ki-67 ≥20%	5	Ki-67 ≥20% /Ki-67 ≥20%	2		
不一致	Ki-67 <20% /Ki-67 ≥20%	9	Ki-67 <20% /Ki-67 ≥20%	8		
	Ki-67 ≥20% /Ki-67 <20%	1	Ki-67 ≥20% /Ki-67 <20%	1		
HER2						
一致	HER2 0/HER2 0	1	HER2 0/HER2 0	1		29 (96.7)
	HER2 3+ /HER2 3+	11	HER2 3+ /HER2 3+	11		
	HER2 1+ /HER2 0	1	-	-		
	HER2 2+ (FISH有扩增) /HER2 3+	3	-	-		
	HER2 3+ /HER2 2+ (FISH有扩增)	1	-	-		
不一致	HER2 0/HER2 3+	1	-	-		



注:A为MPD组织(×400);B为伴发的乳腺癌组织(×200)。

图1 同一患者 ARID2 在 MPD 中表达而在伴发癌中不表达的免疫组化染色结果

表4 MPD中 ARID2 表达与乳腺癌分子标志物及分子分型的关联性

	例数	ARID2 的表达情况(例)		P 值 ^a
		阳性 (n=20)	阴性 (n=10)	
ER				
+	14	10	4	0.709
-	16	10	6	
PR				
+	8	5	3	1.000
-	22	15	7	
HER2				
0~1+	4	1	3	0.103
2+	3	2	1	
3+	23	17	6	
Ki-67				
<20%	21	14	7	1.000
≥20%	9	6	3	
分子分型				
Luminal A	1	0	1	0.205
Luminal B	13	8	5	
HER2 过表达	15	11	4	
Basal-like	1	1	0	

注:^a表示检验方法为 Fisher 确切概率法。

表3 MPD与伴发的乳腺癌中分子分型的比较 (n=30)

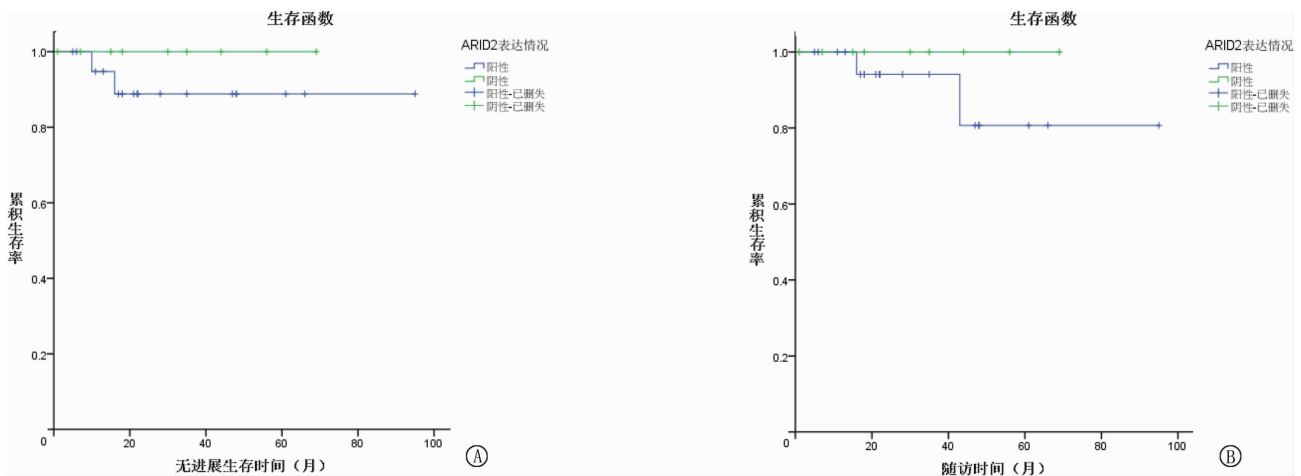
是否一致	MPD/伴发 IDC (n=18)	例数	MPD/伴发 DCIS (n=12)	例数	一致率 [例(%)]
一致	HER2 ^a /HER2 ^a	6	HER2 ^a /HER2 ^a	6	19 (63.3)
	Luminal B/Luminal B	5	Luminal B/Luminal B	1	
			Luminal A/Luminal A	1	
不一致	Luminal B/HER2 ^a	3	Luminal B/HER2 ^a	2	
	Luminal B/Luminal A	2	HER2 ^a /Luminal B	2	
	HER2 ^a /Luminal B	1			
	Basal-like/Luminal B	1			

注:^a为 HER2 过表达。

表5 ARID2 表达与临床病理参数的关联性

临床病理参数	例数	ARID2 的表达情况(例)		P 值 ^a
		阳性 (n=20)	阴性 (n=10)	
年龄/岁				
<55	18	11	7	0.264
≥55	12	9	3	
绝经状态				
有	13	8	5	0.706
无	17	12	5	
淋巴结转移				
有	10	7	3	1.000
无	20	13	7	
伴发乳腺癌				
DCIS	12	8	4	1.000
IDC	18	12	6	
分期				
0期	11	7	4	0.739
I	5	4	1	
II A	6	4	2	
II B	4	4	0	
III A	4	1	3	

注:^a表示检验方法为 Fisher 确切概率法。



注:A为无进展生存时间比较;B为总生存时间比较。

图2 ARID2阳性和阴性表达患者无进展生存时间、总生存时间比较

2.4 ARID2的表达与临床病理参数的关联性

Fisher确切概率法结果显示,ARID2的表达与年龄、绝经状态、淋巴结转移、伴发乳腺癌类型及分期均无明显关联性(P 均 >0.05)。见表5。

2.5 ARID2阳性和阴性表达患者无进展生存时间、总生存时间比较 随访时间1~95个月,30例患者随访结果显示,ARID2表达阳性20例中,1例术后10个月发生全身骨转移,1例术后16个月发生肺转移,2例分别于转移后6个月、27个月死亡,其余18例生存;ARID2表达阴性10例患者均生存。Kaplan-Meier生存分析显示,ARID2阳性组与阴性组间患者无进展生存时间、总生存时间差异均无统计学意义($P=0.389, P=0.377$)。见图2。

3 讨论

MPD的发病机制尚未完全阐明。最近一项研究表明,Paget细胞和伴发的乳腺癌是不同的分子实体,染色质重塑基因突变与MPD密切相关^[4]。ARID2作为参与突变的染色质重塑基因之一,在MPD中的突变率为30%^[4],在本研究中ARID2的阳性率为66.7%,与伴发乳腺癌(30.0%)之间差异存在统计学意义,提示ARID2可能参与了MPD的发生发展。

染色质重塑是指在基因转录前打开染色质紧密的超螺旋结构,使转录因子结合DNA,但DNA碱基序列不发生改变的过程,这一过程通过染色体复合物对核小体的结构重排实现。SWI/SNF染色质重塑复合物通过水解ATP获能,调控基因转录。ARID2是SWI/SNF家族中PBAF染色质重塑复合物的重要亚基,参与基因表达调控,其具体作用机制尚未阐明。研究认为其在不同组织中具有广泛的生理活性:ARID2与血清反应因子相互作用,激活心脏发育相关

基因启动子,在心脏形态形成和冠状动脉血管生成中起着关键作用^[10];在骨发育中,ARID2可促进成骨细胞分化^[11];在人淋巴样CEM细胞中,ARID2的缺失可破坏反式激活蛋白(Tat)激活的人免疫缺陷病毒长末端重复序列(HIV LTR)转录^[12];ARID2的缺失还会损害正常的胎儿和成人造血功能,同时加速MLL-AF9融合基因诱导的白血病的进展^[9];此外,ARID2还可通过促进依赖于Rad51的重组DNA修复来调节DNA损伤反应^[5]。

最近的几项研究对于ARID2作为抑癌基因的机制进行了阐述。上皮间质转化(EMT)过程与癌细胞转移相关,该过程伴随维持上皮或间质特征的相关因子表达的改变^[13]。Pan等^[14]研究发现在小鼠黑色素瘤细胞中ARID2的缺失可提高EMT相关基因的表达。Jiang等^[15]发现在肝细胞癌中,ARID2通过招募DNA甲基转移酶1(DNMT1)到Snail启动子从而上调Snail启动子甲基化并抑制Snail的转录,进而抑制肝细胞癌细胞的EMT。上述研究表明ARID2在某些肿瘤如黑色素瘤和肝细胞癌中可通过调控DNMT1进而抑制肿瘤细胞的EMT。MPD中是否也样存在这样一条抑癌通路,其具体机制是本课题下一步研究的方向。

MPD嗜表皮理论认为,MPD表皮内瘤细胞是由乳腺癌细胞沿导管蔓延到表皮所致,二者同源,表皮内转化理论认为MPD表皮内瘤细胞是表皮内癌,与乳腺癌无关,属于原位癌。本研究发现,MPD表皮内瘤细胞与伴发乳腺癌组织中ER、PR表达与分子分型一致率分别为70.0%、73.3%、63.3%。HER2表达阳性者在本研究MPD中占50.0%,且HER2在MPD及伴发癌中表达一致率高达96.7%,该结果提示MPD可能与其伴发乳腺癌相关,支持乳腺癌嗜表皮

理论,且 HER2 在 MPD 的发生发展中可能起重要作用。

在 MPD 表皮内瘤细胞与伴发乳腺癌组织中的乳腺癌分子标志物及分子分型的一致性分析中,仍有不一致的结果存在,由于乳腺癌有较为显著的异质性,笔者推测该现象:(1)可能是由于不同增殖潜能的肿瘤克隆累及表皮;(2)相同肿瘤克隆累及表皮后由于局部微环境的改变而导致侵袭和增殖能力下调;(3)不能完全除外 MPD 与伴发癌不同起源的可能;具体机制尚待进一步研究。

ARID2 作为 MPD 中突变频率较高的基因,本研究显示在 MPD 及伴发乳腺癌中的表达差异具有统计学意义,但未发现 ARID2 的表达与乳腺癌分子分型指标的关联性。该结果提示 ARID2 可能参与了 MPD 的发生发展,具体机制尚待进一步研究。生存分析显示,ARID2 阳性的乳腺癌患者无进展生存时间、总生存时间均低于阴性患者,但差异无统计学意义。该结果不排除样本量较少、随访时间短的局限,也可能与目前乳腺癌大多预后较好,放化疗及靶向治疗后患者生存期延长有关,尚需扩大样本量并长期随访证实。

综上所述,ARID2 作为 MPD 中新发现的突变基因,在 MPD 表皮内病变中的表达率显著高于伴发的乳腺癌,但与乳腺癌相关分子标志物、分子分型及临床病理和生存参数均无关联性,提示其可能参与了 MPD 的发生发展;MPD 与伴发乳腺癌分子表型一致性分析提示,MPD 可能与其伴发的乳腺癌密切相关,HER2 可能在 MPD 的发生发展中起重要作用。

参考文献

[1] Duan XZ, Sneige N, Gullett AE, et al. Invasive Paget disease of the breast: clinicopathologic study of an underrecognized entity in the breast [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(9): 1353 - 1358.

[2] 王烁, 宋燕妮. 乳腺 Paget's 病发病机制的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2017, 31(5): 444 - 447.

[3] 刘姍灵, 冉冉, 涂刚. 乳腺 Paget's 病诊断与治疗相关研究进展

[J]. *医学信息*, 2019, 32(7): 1 - 4.

[4] Zhang G, Zhou S, Zhong W, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Frequent Mutations in Chromatin Remodeling Genes in Mammary and Extramammary Paget's Diseases [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(4): 789 - 795.

[5] de Castro RO, Previato L, Goitea V, et al. The chromatin-remodeling subunit Baf200 promotes homology-directed DNA repair and regulates distinct chromatin-remodeling complexes [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(20): 8459 - 8471.

[6] Oba A, Shimada S, Akiyama Y, et al. ARID2 modulates DNA damage response in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(5): 942 - 951.

[7] Li M, Zhao H, Zhang XS, et al. Inactivating mutations of the chromatin remodeling gene ARID2 in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(9): 828 - 829.

[8] Manceau G, Letouze E, Guichard C, et al. Recurrent inactivating mutations of ARID2 in non-small cell lung carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(9): 2217 - 2221.

[9] Liu LL, Wan XL, Zhou PP, et al. The chromatin remodeling subunit Baf200 promotes normal hematopoiesis and inhibits leukemogenesis [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 27.

[10] Zhang XM, Azhar G, Zhong Y, et al. Zipzap/p200 is a novel zinc finger protein contributing to cardiac gene regulation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 346(3): 794 - 801.

[11] Xu FH, Flowers S, Moran E. Essential role of ARID2 protein-containing SWI/SNF complex in tissue-specific gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(7): 5033 - 5041.

[12] Easley R, Carpio L, Dannenberg L, et al. Transcription through the HIV-1 nucleosomes: effects of the PBAF complex in Tat activated transcription [J]. *Virology*, 2010, 405(2): 322 - 333.

[13] Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(6): 415 - 428.

[14] Pan D, Kobayashi A, Jiang P, et al. A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell-mediated killing [J]. *Science*, 2018, 359(6377): 770 - 775.

[15] Jiang H, Cao HJ, Ma N, et al. Chromatin remodeling factor ARID2 suppresses hepatocellular carcinoma metastasis via DNMT1-Snail axis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(9): 4770 - 4780.

收稿日期: 2020-08-07 修回日期: 2020-10-10 编辑: 石嘉莹