

三阴性乳腺癌患者中FOXA1与雌激素受体 β 的表达及其相关性研究

张燕娜¹, 夏雯², 孙强¹, 任新瑜³

1. 中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院乳腺外科, 北京 100730;
2. 中山大学肿瘤防治中心, 中山大学附属肿瘤医院内科, 广东广州 510060;
3. 中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院病理科, 北京 100730

[摘要] 背景与目的: 研究显示雌激素受体 β (estrogen receptor beta, ER β)在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)中的表达与TNBC患者的预后可能存在正相关, 而ER β 和雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)存在高度同源性, ER α 的表达和活性与叉头框蛋白A1(fork head box protein A1, FOXA1)密切相关。该研究旨在分析FOXA1和ER β 在TNBC中的表达情况及其与临床病理指标及预后的相关性。方法: 收集2011年11月—2013年12月北京协和医院乳腺癌标本, 根据ER α 、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)的表达情况, 筛选出TNBC。根据ER β 表达, 随机选取ER β 阳性和阴性的乳腺癌标本各30例, 应用免疫组化检测样本中FOXA1表达情况。由于染色不佳及切片等原因, 最终获得染色情况佳的标本共48例(ER β 阴性20例, ER β 阳性28例)。比较TNBC中FOXA1及ER β 表达的相关性及其与各临床病理指标及预后之间的关系。结果: FOXA1总体阳性率为35.4%(17/48), 其中ER β 阳性组FOXA1阳性率为35.7%(10/28), ER β 阴性组FOXA1阳性率为35%(7/20), 两组差异无统计学意义($P=0.83$), 即FOXA1的表达与ER β 的表达无相关性。FOXA1阳性组与FOXA1阴性组的患者年龄、肿瘤大小、腋窝淋巴结转移数目、肿瘤分级、肿瘤分期、诺丁汉预后指数(Nottingham prognostic index, NPI)和无病生存率(disease free survival, DFS)差异均无统计学意义; 两组Ki-67指数差异具有统计学意义($P<0.01$), 即在FOXA1阳性组中Ki-67指数显著低于FOXA1阴性组, 两者呈负相关。结论: 在TNBC中, FOXA1的表达与ER β 的表达差异无统计学意义, FOXA1的表达与Ki-67指数呈负相关, 提示FOXA1阳性表达的三阴性乳腺癌细胞增殖性较低。

[关键词] 三阴性乳腺癌; 叉头框蛋白A1; 雌激素受体 β ; Ki-67

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.04.003

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)04-0253-07

The expression and relationship between FOXA1 and ER β in triple negative breast cancer ZHANG Yanna, XIA Wen, SUN Qiang, REN Xinyu (1. Department of Breast Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical Hospital, Beijing 100730, China; 2. Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou Guangdong 510060, China; 3. Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical Hospital, Beijing 100730)

Correspondence to: SUN Qiang E-mail: sunqiangpumc@sina.com

[Abstract] **Background and purpose:** The expression of ER β in triple negative breast cancer(TNBC) might be associated with good prognosis in TNBC patients. ER β and ER α have considerable homology. FOXA1 plays an important role in ER α expression and function. The aim of this study was to analyze the expression of FOXA1 and ER β in TNBC and the relationship between them and the clinicopathologic characteristics and prognosis. **Methods:** The breast cancer samples in Peking Union Medical College Hospital were collected from Nov. in 2011 to Dec. in 2013, and TNBC were screened out based on the expression of ER α , PR and HER-2. Thirty ER β -negative samples and 30 ER β -positive samples were selected randomly according to the ER β expression. We used immunohistochemical method to detect the expression of FOXA1. Finally, 48 TNBC samples were obtained to analyze the results. **Results:** The total positive rate of FOXA1 was 35.4% (17/48). In the ER β -positive group, the positive rate of FOXA1 was 35.7% (10/28),

and in the ER β -negative group, the positive rate of FOXA1 was 35% (7/20). The expression of FOXA1 in these 2 groups had no significant difference ($P=0.83$), which indicated that there was no relation between ER β and FOXA1. The FOXA1 positive group and FOXA1 negative group also showed no significant difference in age, tumor size, and lymphatic metastasis number in axilla, tumor grade, tumor stage, NPI and DFS. However, Ki-67 showed negative correlation with FOXA1 expression ($P<0.01$). **Conclusion:** FOXA1 expression had no relationship with ER β expression in TNBC. Ki-67 showed negative correlation with FOXA1 expression, which might hint that the proliferation of tumor cell was lower in FOXA1 positive TNBC.

[**Key words**] Triple negative breast cancer; FOXA1; Estrogen receptor β ; Ki-67

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor α , ER α)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)均为阴性的乳腺癌,其发病率占所有乳腺癌的10%~20%^[1],目前因其缺乏内分泌及靶向治疗的有效作用位点而引发了众多研究者的持续关注。ER β 作为ER的另一种亚型,与ER α 具有高度的同源性。研究显示ER β 在TNBC中的表达与TNBC患者的预后可能存在正相关^[2-3]。在乳腺癌肿瘤及细胞系中,人类叉头框蛋白A1(fork head box protein A1, FOXA1)的表达与ER α 相互关联。FOXA1是影响ER α 与染色质相互作用的决定性因素,其不但可对ER α 的活性进行调控,也可对乳腺癌中ER α 的表达水平进行调控^[4]。本研究考虑ER α 和FOXA1的密切相关性,ER β 和ER α 的同源性高,以及ER β 对TNBC预后的影响,初步探讨、研究在TNBC中ER β 和FOXA1的相关性以及两者与临床病理指标和预后的关系。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2011年11月—2013年12月期间于北京协和医院乳腺外科行乳腺癌改良根治术及乳腺癌保乳手术的石蜡标本,均经病理证实为乳腺癌。根据ER α 、PR和HER-2的表达情况,筛选出临床资料完整、蜡块保存良好的TNBC,所有TNBC患者均已进行ER β 免疫组化染色。用随机数字法选取ER β 阳性及阴性患者各30例,重新切片复诊,并进行FOXA1免疫组化染色,排除染色不佳及飞片等情况,最终获得ER β 表达

阳性的TNBC 28例、ER β 表达阴性的TNBC 20例进入研究。本研究中48例TNBC均为浸润性癌(非特殊型),患者均为女性,年龄28~72岁,中位年龄51.5岁。ER β 阳性组与ER β 阴性组在患者年龄、肿瘤最大径、淋巴结转移、肿瘤分级、病理分期及诺丁汉预后指数(Nottingham prognostic index, NPI)等方面差异无统计学意义($P>0.05$),两组具有可比性。

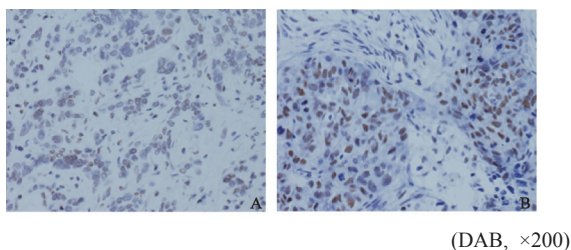
1.2 主要试剂

FOXA1兔抗人多克隆抗体(PBS稀释,工作浓度1:50)购自英国Abcam公司。ER β 多克隆抗体主要针对ER β 的N末端,ER β 抗体及ER α 、PR、HER-2检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。染色步骤按操作说明书进行,DAB显色,以PBS代替一抗作为阴性对照,相同条件下已知阳性片作为阳性对照。所有切片均由2位经验丰富的病理医师镜下双盲阅片,采用WHO2003版的乳腺癌组织学分型标准,复核诊断及组织学分级等临床病理学参数。

1.3 判断标准

ER β 、ER α 及PR阳性采用半定量测定,阳性率=阳性细胞数/癌细胞总数 $\times 100\%$, $\geq 1\%$ 即判断为受体阳性, $<1\%$ 即判断为阴性(图1)。HER-2阳性采用美国临床肿瘤学会(ASCO)/美国病理学家学院(CAP)乳腺癌HER-2检测标准^[5]。依据肿瘤大小(cm)、淋巴结分期(1期:无淋巴结转移,2期:1~3个淋巴结转移,3期: ≥ 4 个淋巴结转移)和组织学分级计算NPI评分:NPI=大小(cm) $\times 0.2$ +淋巴结分期(1~3)+组织学分级(1~3)^[6]。NPI评分分为 <3.4 预后良好组、3.4~5.4预后中等组、 >5.4 预后差组共3组。

FOX A1判断标准：以细胞核出现黄色或棕黄色颗粒为阳性反应，每张切片随机选择10个高倍视野($\times 400$)，每个视野计数100个细胞，10个视野阳性细胞平均百分率被认为是阳性细胞百分率。采用Remmele和Stegner提出的免疫反应积分(immuno-reactive score, IRS)法^[7]，综合考虑切片中阳性细胞着色强度(stain intensity, SI)和阳性细胞所占观察细胞数的百分比(percentage of positive cells, PP)2项指标，半定量判定结果。根据着色强度判断阳性程度：标本无色为0分，淡黄色为1分，棕黄色为2分，棕褐色为3分；根据阳性细胞在所观察细胞中所占比例分为：无阳性细胞为0分，阳性细胞数 $\leq 10\%$ 为1分， $>10\% \sim 20\%$ 为2分， $>20\% \sim 30\%$ 为3分，依次类推，最高位10分，共有11个等级。按这2项指标的总积分 $S=SI \times PP$ ，将结果分为2类，S在0~3分为表达阴性(-)，S在4~30分之间则为阳性表达(+)(图2)。

(DAB, $\times 200$)图1 ER β 在TNBC肿瘤组织中的表达Fig. 1 ER β expression in TNBC tumor tissue

A: Negative; B: Positive.

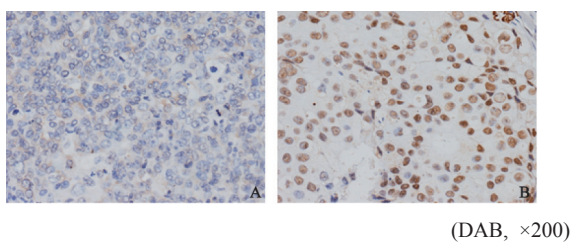
(DAB, $\times 200$)

图2 FOXA1在TNBC肿瘤组织中的表达

Fig. 2 FOXA1 expression in TNBC tumor tissue

A: Negative; B: Positive.

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料比较采用 χ^2 检验， $n < 5$ 时采用Fisher精确概率检验，计量资料比较采用 t 检验；分别根据患者ER β 及FOX A1的表达情况，对患者的DFS进行Kaplan-Meier生存分析，并做Log-rank时序检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同ER β 分组的临床病理特征

本研究共入组48例TNBC，其中ER β 阴性20例，ER β 阳性28例，其基线临床病理特征见表1。其中ER β 阴性患者中，13例(65%)FOX A1表达为阴性，7例(35%)为阳性。ER β 阳性患者中有18例(64.3%)FOX A1为阴性，10例(35.7%)为阳性。两组间FOX A1表达差异无统计学意义($P=0.83$)。

2.2 不同FOX A1分组的临床病理特征

在48例TNBC中，FOX A1阴性31例，FOX A1阳性17例。两组患者在年龄、肿瘤最大径、淋巴结转移、肿瘤分级、病理分期及NPI等方面差异无统计学意义($P > 0.05$ ，表2)。ER β 阳性表达率在不同FOX A1组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。FOX A1阳性组的Ki-67指数显著低于FOX A1阴性组的Ki-67指数，差异具有统计学意义($P=0.0035$)，提示FOX A1的表达与Ki-67指数呈负相关。

2.3 随访情况

所有患者随访时间11~34个月，中位随访时间为22.5个月。48例TNBC中，无患者死亡，3例患者出现转移，其中2例为骨转移，分别发生在术后22及28个月；另1例为锁骨上淋巴结转移，发生在术后24个月。经Log-rank检验，不同ER β 亚组以及不同FOX A1亚组间DFS差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 48例三阴性乳腺癌不同ER β 分组的临床病理特征Tab. 1 Clinicopathologic characteristics of 48 TNBC patients in different ER β groups

Item	Total	ER β negative group	ER β positive group	<i>P</i> value
No. of patients	48	20	28	
Age/year				0.57
$\bar{x}\pm s$	50.9 \pm 11.9	50.7 \pm 12.1	52.5 \pm 11.6	
Range	28-72	28-69	35-72	
Median	51.5	50	54	
Tumor size/cm				0.46
≤ 2.0	27(56.2)	13(65.0)	14(50.0)	
$> 2.0-\leq 5.0$	19(39.6)	6(30.0)	13(46.4)	
> 5.0	2(4.2)	1(5.0)	1(3.6)	
Lymph node status				0.54
0	24(50.0)	12(60.0)	12(42.9)	
1-3	15(31.3)	5(25.0)	10(35.7)	
≥ 4	9(18.7)	3(15.0)	6(21.4)	
Histologic grade				0.1
1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
2	17(35.4)	6(30.0)	11(39.3)	
3	31(64.6)	14(70.0)	17(60.7)	
Pathologic stage				0.9
I	15(31.3)	7(35.0)	8(28.6)	
II	23(47.9)	9(45.0)	14(50.0)	
III	10(20.8)	4(20.0)	6(21.4)	
IV	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
Ki-67				0.20
≤ 14	7(14.6)	1(5.0)	6(21.4)	
> 14	41(85.4)	19(95.0)	22(78.6)	
NPI				0.29
< 3.4	4(8.3)	3(15.0)	1(3.6)	
3.4-5.4	23(47.9)	10(50.0)	13(46.4)	
> 5.4	21(43.8)	7(35.0)	14(50.0)	
FOXA1				0.83
Negative	31(64.6)	13(65.0)	18(64.3)	
Positive	17(35.4)	7(35.0)	10(35.7)	

表 2 TNBC中FOXA1表达与其他临床病理特征的关系

Tab. 2 Association of FOXA1 and other clinicopathologic characteristics in TNBC

Item	FOXA1 negative group	FOXA1 positive group	<i>P</i> value
No. of patients	31	17	
Age/years			0.60
$\bar{x}\pm s$	50.6±11.8	51.6±13.1	
Range	28-67	33-72	
Median	50.5	56.0	
Tumor size/cm			0.24
≤2.0	15(48.4)	12(70.6)	
> 2.0-≤5.0	14(45.2)	5(29.4)	
> 5.0	2(6.4)	0(0.0)	
Lymph node status			0.66
0	16(51.6)	8(47.1)	
1-3	11(35.5)	5(29.4)	
≥4	4(12.9)	4(23.5)	
Histologic grade			0.24
1	0(0.0)	0(0.0)	
2	8(25.8)	8(47.1)	
3	23(74.2)	9(52.9)	
Pathologic stage			0.12
I	7(22.6)	8(47.1)	
II	18(58.1)	5(29.4)	
III	6(19.3)	4(23.5)	
IV	0(0.0)	0(0.0)	
Ki-67			0.003 5
≤14	2(6.5)	5(29.4)	
> 14	29(93.5)	12(70.6)	
NPI			0.69
< 3.4	3(9.7)	1(5.9)	
3.4-5.4	20(64.5)	9(52.9)	
> 5.4	8(25.8)	7(41.2)	
ERβ			0.83
Positive	18(58.1)	10(58.8)	
Negative	13(41.9)	7(41.2)	

3 讨 论

乳腺癌是一种具有高度异质性的恶性肿瘤。Perou等^[8]在基因水平上提出了乳腺癌的

分子分型的概念，将乳腺癌分成5个不同的亚型：Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型、基底细胞样型和正常乳腺样型。基底细胞样型乳腺癌与TNBC存在较大程度的交叉与重

叠, 但两者并不完全等同, 前者是根据基因表达特征来定义的, 而TNBC是临床上根据免疫组化检测ER、PR及HER-2表达来诊断的。TNBC目前因缺乏内分泌治疗及生物靶向治疗的靶点而成为治疗的难点。

TNBC中ER α 基因表达阴性。ER α 基因定位于6q24~27, 转录的活性蛋白质由595个氨基酸构成, 而ER β 基因定位于14q22~24, 转录的活性蛋白质由530个氨基酸构成。ER活性蛋白含有A至F 6个功能区。尽管ER α 和ER β 由不同染色体的不同基因编码, 但是两者在DNA结合区(C区)具有高达96%的同源性, 在配体结合区两者具有54%的同源性。两者可以通过形成同二聚体或异二聚体发挥不同的作用^[9]。ER β 在不同亚型乳腺癌中的阳性表达率不同^[10], 我科患者的前期统计数据 displays TNBC中ER β 阳性率为62.5%。已有研究表明, 在TNBC患者中, ER β 的阳性表达预示着较高的无病生存率和较好的预后。Shanle等^[11]的近期研究结果证实ER β 在TNBC肿瘤细胞的基因表达调控及肿瘤增殖方面发挥着重要作用。

现有的众多研究显示, FOXA1和ER α 的表达情况在正常乳腺和乳腺肿瘤中有惊人的相似性。FOXA1具有特征性的叉头框结构域, 其序列高度保守, FOXA1主要通过它与DNA相结合^[4]。ER α 和FOXA1的募集区域高度统一, 约有48%的雌激素结合位点与FOXA1产生相互作用, 还有一些不含叉头体样的ER结合点也募集FOXA1。部分文献指出FOXA1的表达与Luminal A亚型呈正相关, 在组织恶化的乳腺癌细胞中FOXA1表达降低^[12]。FOXA1 mRNA的高表达与预后良好的ER α 阳性乳腺癌细胞相关。FOXA1可作为Luminal A亚型预后标志物^[13-14]。但是关于FOXA1在ER α 阴性乳腺癌中的表达情况及其意义的研究不多, 其中Naderi等^[15]指出在以ER α 阴性、雄激素受体(androgen receptor, AR)、FOXA1、HER-2过表达为特征的顶浆分泌型乳腺癌(molecular apocrine breast cancer)中, FOXA1的阳性表达与HER-2的过表达存在一定关系, 在此类乳腺癌中, FOXA1

和HER-2的信号转导通路上可能存在交叉。在TNBC中研究FOXA1的表达及其与临床病理指标的研究更为少见。

本研究考虑到ER α 和ER β 的高度同源性、ER α 和FOXA1的高度相关性, 以及ER β 在TNBC肿瘤治疗中的作用, 试图在TNBC中寻找ER β 与FOXA1表达的相关性, 探索性研究ER β 在TNBC的作用是否通过FOXA1介导。但是研究结果显示, 在随机选取ER β 阴性及阳性两组患者且患者年龄、肿瘤最大径、淋巴结转移、肿瘤分级、病理分期及NPI等方面差异无统计学意义的情况下, 发现FOXA1的表达在两组间差异无统计学意义(35.0% vs 35.7%, $P=0.83$)。目前已知的ER β 的异构体包括5种^[16], 总体而言对不同异构体的功能研究仍存在较大争议^[17-18]。

在本研究中未见ER β 与FOXA1之间的相关性, 原因可能为本研究采用的ER β 抗体为N端特异抗体, 未能通过其差异化的C端区分ER β 亚型, 而各类亚型在TNBC中的作用及其相关性并不明朗; 其次, 本研究为探索性研究, 国内外文献中均鲜有相同或相似的研究报道, 故本次初探性研究样本量偏小; 再次, 可能ER β 与FOXA1之间确实不存在相关性。在后续的研究中, 我们会扩大样本量并细分ER β 亚型, 进一步观察两者相关性并期待更多类似的研究结果。

Thorat等^[13]在对245例浸润性乳腺癌的研究中发现FOXA1的表达与基底细胞样型乳腺癌、增殖指数及高组织学分级呈负相关性, 其中增殖指数包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、p53、Ki-67、MIB1(Ki-67抗原的新抗体)及细胞周期蛋白D1(cyclin D1); 而与肿瘤大小、淋巴结状态及HER-2的表达无关。也有部分研究指出在ER α 阴性的乳腺癌中, 未发现FOXA1的表达与肿瘤大小、肿瘤分级、淋巴结状态、肿瘤分期、NPI、PR、HER-2、EGFR、p53、P-cadherin和E-cadherin的相关性^[19]。本研究中, 我们发现FOXA1阳性组T₁期及I期肿瘤相对较多, 但差异无统计学意义, 而且FOXA1与TNBC的

肿瘤分级、淋巴结状态、NPI等之间亦均无相关性，与上述的部分文献结论一致。本研究结果显示，TNBC中FOXA1和Ki-67指数呈负相关性，这与Thorat等^[13]的研究结果一致，提示在TNBC中FOXA1的阳性表达可能与低增殖相关。

在预后方面，FOXA1的阳性表达在ER α 阳性乳腺癌，尤其是Luminal A型乳腺癌中提示有更佳的预后^[19-21]。部分文献提示FOXA1可作为独立预后因素^[20]，但是在ER α 阴性的乳腺癌，尤其是TNBC中的研究甚少^[19]。因本研究为探索性研究，中位随访时间不到2年，复发转移仅3例，故FOXA1在TNBC中是否是一个预后良好的指标尚有待进一步研究。

本研究结果显示，在TNBC中，ER β 的表达与FOXA1不具有相关性；FOXA1的表达与Ki-67指数呈负相关，而与肿瘤大小、淋巴结状态、肿瘤分级、肿瘤分期和NPI无关。我们期待有更多相关的研究能够揭示FOXA1与ER β 在TNBC中的相关性以及FOXA1在TNBC中的预后指导作用。

[参 考 文 献]

[1] FOULKES W D, SMITH I E, REIS-FILHO J S. Triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20): 1938-1948.

[2] HONMA N, HORII R, IWASE T, et al. Clinical importance of estrogen receptor- β evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(22): 3727-3734.

[3] HONMA N, SAJI S, KURABAYASHI R, et al. Oestrogen receptor- β 1 but not oestrogen receptor- β 2 is of prognostic value in apocrine carcinoma of the breast [J]. *APMIS*, 2008, 116(10): 923-930.

[4] CARROLL J S, LIU X S, BRODSKY A S, et al. Chromosome-wide mapping of estrogen receptor binding reveals long-range regulation requiring the forkhead protein FoxA1 [J]. *Cell*, 2005, 122(1): 33-43.

[5] CARLSON R W, MOENCH S J, HAMMOND M E, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN task force report and recommendations [J]. *J NCCN*, 2006, 4: S-1-S-24.

[6] GALEA M H, BLAMEY R W, ELSTON C E, et al. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 1992, 22(3): 207-219.

[7] REMMELE W, STEGNER H E. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for

immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue [J]. *Pathologie*, 1987, 8(3): 138-140.

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

[9] FOX E M, DAVIS R J, SHUPNIK M A. ER β in breast cancer—onlooker, passive player, or active protector? [J]. *Steroids*, 2008, 73(11): 1039-1051.

[10] GUO L, MENG J, YILAMU D, et al. Significance of ER β expression in different molecular subtypes of breast cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9: 20-26.

[11] SHANLE E K, ZHAO Z, HAWSE J, et al. Research resource: global identification of estrogen receptor β target genes in triple negative breast cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2013, 27(10): 1762-1775.

[12] BADVE S, TURBIN D, THORAT M A, et al. FOXA1 expression in breast cancer—correlation with luminal subtype A and survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1): 4415-4421.

[13] THORAT M A, MARCHIO C, MORIMIYA A, et al. Forkhead box A1 expression in breast cancer is associated with luminal subtype and good prognosis [J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(3): 327-332.

[14] HURTADO A, HOLMES K A, ROSS-INNES C S, et al. FOXA1 is a key determinant of estrogen receptor function and endocrine response [J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(1): 27-33.

[15] NADERI A, MEYER M, DOWHAN D H. Cross-regulation between FOXA1 and ErbB2 signaling in estrogen receptor-negative breast cancer [J]. *Neoplasia*, 2012, 14(4): 283-296.

[16] MOORE J T, MCKEE D D, SLENTZ-KESLER K, et al. Cloning and characterization of human estrogen receptor beta isoforms [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 247(1): 75-78.

[17] MAEHLE B O, COLLETT K, TRETLI S, et al. Estrogen receptor beta—an independent prognostic marker in estrogen receptor alpha and progesterone receptor-positive breast cancer? [J]. *APMIS*, 2009, 117(9): 644-650.

[18] NOVELLI F, MILELLA M, MELUCCI E, et al. A divergent role for estrogen receptor- β in node-positive and node-negative breast cancer classified according to molecular subtypes: an observational prospective study [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(5): R74.

[19] HABASHY H O, POWE D G, RAKHA E A, et al. Forkhead-box A1 (FOXA1) expression in breast cancer and its prognostic significance [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(11): 1541-1551.

[20] MEHTA R J, JAIN R K, LEUNG S, et al. FOXA1 is an independent prognostic marker for ER-positive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 131(3): 881-890.

[21] BERNARDO G M, KERI R A. FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer [J]. *Biosci Rep*, 2012, 32(2): 113-130.

(收稿日期: 2014-11-24 修回日期: 2015-02-25)