

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.12.034

Luminal B 型乳腺癌不同亚型的临床病理特征及预后生存分析 *

孙运坡¹ 金秉巍¹ 应学翔¹ 金艳凤² 沈容荣^{1Δ}

(1 上海交通大学附属第六人民医院普通外科 上海 200233; 2 上海交通大学附属第六人民医院病理科 上海 200233)

摘要 目的:分析 Luminal B 型乳腺癌不同亚型患者的临床病理特征以及预后差异。**方法:**回顾性分析 2006 年 1 月至 2016 年 1 月期间上海市第六人民医院徐汇院区和临港院区收治的 359 例原发性 Luminal B 型乳腺癌患者的临床病理以及随访资料, 根据 Luminal B 型乳腺癌分子亚型分为人表皮生长受体 2(Her-2)阴性组(266 例)和 Her-2 阳性组(93 例)。比较两组患者的临床病理特征差异。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 分析两组患者 5 年无进展生存率和总生存率的差异, 采用 Cox 风险比例回归分析 Luminal B 型乳腺癌患者预后的影响因素。**结果:**Her-2 阳性组 TNM 分期 III~IV 期、肿瘤组织学分级 III 级、PR 阴性、Ki-67 高表达、淋巴结转移比例高于 Her-2 阴性组 ($P<0.05$)。Her-2 阳性组 5 年 DFS、OS 生存率分别为 12.90%、40.86%, 分别低于 Her-2 阴性组的 24.06%、59.77%(Log-Rank $\chi^2=14.500, 12.860, P=0.000, 0.000$)。TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、Her-2 阳性、PR 阴性是 Luminal B 型乳腺癌患者不良预后的危险因素($P<0.05$)。**结论:**Luminal B 型乳腺癌患者不同分子亚型的 TNM 分期、肿瘤组织学分级、淋巴结转移、Ki-67 和 PR 表达存在差异, 同时, TNM 分期、淋巴结转移、Her-2 阳性、PR 阴性是 Luminal B 型乳腺癌患者预后不良的危险因素。

关键词:乳腺癌; Luminal B 型; 人表皮生长受体 2; 病理特征; 预后; 影响因素

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)12-2366-06

Clinicopathological Features, Prognosis and Survival Analysis of Different Subtypes of Luminal B Type Breast Cancer*

SUN Yun-po¹, JIN Bing-wei¹, YING Xue-xiang¹, JIN Yan-feng², SHEN Rong-rong^{1Δ}

(1 Department of General Surgery, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200233, China;

2 Department of Pathology, The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200233, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the clinicopathological features and prognosis difference of Luminal B type breast cancer patients with different subtypes. **Methods:** The clinicopathological and follow-up data of 359 cases of primary Luminal B type breast cancer patients who were admitted to Xuhui And Lingang Hospitals of Shanghai Sixth People's Hospital from January 2006 to January 2016 were retrospectively analyzed. According to Luminal B type breast cancer molecular subtypes, the patients were divided into the human epidermal growth receptor 2 (Her-2) negative group (266 cases) and the Her-2 positive group (93 cases). The clinicopathological features difference of the two groups were compared. Kaplan-meier survival curve was drawn to analyze the difference of 5-year progression-free survival rate and overall survival rate between the two groups, and Cox proportional regression was used to analyze the influencing factors of the prognosis of Luminal B type breast cancer patients. **Results:** TNM stage III~IV stage, tumor histological grade III grade, PR negative, Ki-67 high expression and lymph node metastasis proportion in Her-2 positive group were higher than those in Her-2 negative group ($P<0.05$). The 5-year DFS and OS survival rates in Her-2 positive group were 12.90% and 40.86%, respectively, which were lower than 24.06% and 59.77% in Her-2 negative group (Log-Rank $\chi^2=14.500, 12.860, P=0.000, 0.000$). TNM stage III~IV stage, lymph node metastasis, Her-2 positive and PR negative were the risk factors for poor prognosis in Luminal B type breast cancer patients ($P<0.05$). **Conclusion:** There are differences in TNM stage, tumor histological grade, lymph node metastasis, Ki-67 and PR expression in different molecular subtypes of Luminal B type breast cancer patients. Meanwhile, TNM stage, lymph node metastasis, Her-2 positive and PR negative are risk factors for poor prognosis in Luminal B type breast cancer patients.

Key words: Breast cancer; Luminal B type; Human epidermal growth receptor 2; Pathological features; Prognosis; Influencing factors

Chinese Library Classification(CLC): R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)12-2366-06

* 基金项目: 上海交通大学附属第六人民医院院级课题(DY2019013); 中国高校医学临床专项基金项目(11321394)

作者简介: 孙运坡(1988-), 男, 硕士, 住院医师, 从事乳腺恶性肿瘤的发病机制及治疗研究, E-mail: yunpo2022@126.com

Δ 通讯作者: 沈容荣(1986-), 男, 硕士, 主治医师, 从事乳腺恶性肿瘤的发病机制及治疗研究, E-mail: srr2022@126.com

(收稿日期: 2022-01-07 接受日期: 2022-01-30)

前言

乳腺癌是全球范围内高发和高致命性的高度异质性肿瘤,是女性因癌症死亡的最主要原因^[1,2],我国乳腺癌的发病率和死亡率均居女性恶性肿瘤之首^[3]。Luminal B 型是乳腺癌常见的分子分型之一,具有增殖和侵袭力强、易发生转移的特征,预后相对较差^[4]。人表皮生长受体 2(Her-2)是乳腺癌研究较为透彻的相关基因和分子分型,Her-2 的表达情况不仅与乳腺癌发生和进展有关,而且与乳腺癌肿瘤负荷、淋巴结状况以及生存预后有关,并影响乳腺癌对内分泌或化疗治疗的反应性^[5]。研究显示 Luminal B 型乳腺癌不同 Her-2 状态患者复发模式和临床结果也有所不同^[6]。本研究回顾性分析了 Luminal B 型乳腺癌不同分子亚型患者间临床病理特征和预后的差异,以期临床改善乳腺癌患者预后提供参考价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2006 年 1 月至 2016 年 1 月期间上海市第六人民医院徐汇院区和临港院区收治的 359 例原发性 Luminal B 型乳腺癌患者的临床资料。纳入标准:①接受改良根治术、根治术或保乳手术治疗,经术后病理证实为 Luminal B 型乳腺癌;②术前未接受任何形式的治疗;③临床资料以及病理资料完整。排除标准:①其它分型乳腺癌;②合并其它类型恶性肿瘤;③随访期间失访者。患者资料:年龄 51~73 岁,平均(62.35±7.05)岁;绝经前 90 例,绝经后 269 例。根据 2013 年 St Gallen 国际乳腺癌会议共识中 Luminal B 型乳腺癌分子亚型判断标准^[7]分为 Her-2 阴性组(266 例)和 Her-2 阳性组(93 例)。Her-2 阴性和阳性的判断标准^[7]如下:Her-2 阴性:雌激素受体(ER)阳性和 Her-2 阴性,且至少符合以下一项:Ki-67 高表达;孕激素受体(PR)阴性或低表达;多基因表达分析示高复发风险。Her-2 阳性:ER 阳性,Her-2 过表达或扩增,Ki-67 和 PR 任何水平。

1.2 病理资料收集

收集患者的病理类型、肿瘤大小、肿瘤组织学分级、病理分期、淋巴结转移情况以及免疫组化检测结果等病理资料。病理类型包括导管原位癌伴局部浸润、浸润性导管癌、小叶原位癌伴局部浸润、浸润性小叶癌、特殊类型乳腺癌(粘液癌、大汗腺样癌、髓样癌、湿疹样癌及小管癌等)、罕见型乳腺癌(神经内分泌癌、伴神经内分泌分化的癌及伴化生的癌等)。TNM 分期包括:I 期(T₁N₀M₀)、II 期(T_{0.3}N_{0.1}M₀)、III 期(T_{0.4}N_{0.3}M₀)、IV 期(T_{1.4}N_{0.3}M₁)。肿瘤组织学分级参考第八版《AJCC 癌症分期手册》^[8]:I 级,肿瘤细胞分化好,低度恶性;II 级,肿瘤细胞分化中等,中度恶性;III 级,肿瘤细胞分化差,高度恶性。免疫组化检查:所有乳腺肿瘤标本均取自芯针活检或手术切除,并将每个标本固定在福尔马林固定、石蜡包埋的组织切片中保存。使用 Dako Autostainer Plus 和 EnVision Dual Link 检测试剂(DAKO; Carpinteria, CA)和 DAB(Dako)进行 IHC 染色。采用免疫组化法检测 ER、PR 和 Ki-67 表达,ER 阳性表达≥1%时认为该组织 ER 阳性表达,PR 阳性表达≥20%时认为该组织 PR

阳性表达,Ki-67 阳性表达≥14%时认为该组织 Ki-67 高表达。

1.3 预后随访

采用门诊复查或电话随访方式对所有患者进行随访 5 年,随访截止时间 2021 年 1 月。门诊定期复查是否发生局部复发及转移,局部复发指组织病理学提示原乳腺癌同侧胸壁或区域淋巴结复发,远处转移指临床或影像学检查提示远处出现转移性病灶。记录无病生存期(DFS)和总生存期(OS),DFS 定义为手术日至出现局部复发、远处转移或死亡的时间,OS 定义为手术日至因任何原因引起死亡的时间。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 25.00 进行数据处理。病理特征相关计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。Kaplan-Meier 生存曲线分析患者的生存率,Log-Rank 检验生存率的差异。Cox 风险比例回归分析 Luminal B 型乳腺癌患者预后的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 Her-2 阳性组与 Her-2 阴性组临床病理特征差异

Her-2 阳性组 TNM 分期 III~IV 期、肿瘤组织学分级 III 级、PR 阴性、Ki-67 高表达、淋巴结转移比例高于 Her-2 阴性组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 Her-2 阳性组与 Her-2 阴性组生存预后比较

随访期间局部复发 57 例,远处转移 64 例,死亡 162 例。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,Her-2 阳性组的 5 年 DFS、OS 生存率分别为 12.90%(12/93)、40.86%(38/93),分别低于 Her-2 阴性组的 24.06%(64/266)、59.77%(159/266),两组 DFS、OS 生存率差异均有显著性意义($P<0.05$),见表 2, Kaplan-Meier 生存曲线见图 1。

2.3 Luminal B 型乳腺癌患者预后的影响因素分析

以 Luminal B 型乳腺癌患者随访期间是否死亡为因变量(1=死亡,0=存活),纳入年龄(赋值:1=≥60 岁,2=<60 岁)、月经状态(赋值:1=绝经前期,2=绝经后期)、病理类型(赋值:1=导管原位癌伴局部浸润,2=浸润性导管癌,3=小叶原位癌伴局部浸润,4=浸润性小叶癌,5=特殊类型乳腺癌,6=罕见型乳腺癌)、肿瘤直径(赋值:1=T1-2,2=T3-4)、TNM 分期(赋值:0=I~II 期,1=III~IV 期)、肿瘤组织学分级(赋值:0=I~II 级,1=III 级)、PR(赋值:0=阳性,1=阴性)、Ki-67(赋值:0=低表达,1=高表达)、淋巴结转移(赋值:0=否,1=是)以及 Her-2 表达(赋值:0=阴性,1=阳性)为自变量。单因素 Cox 风险回归分析显示:肿瘤组织学分级、TNM 分期、淋巴结转移、Ki-67 表达、Her-2 表达、PR 表达与 Luminal B 型乳腺癌患者不良预后发生有关($P<0.05$),多因素 Cox 风险回归分析显示:TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、Her-2 阳性、PR 阴性是 Luminal B 型乳腺癌患者不良预后的危险因素($P<0.05$),见表 3、表 4。

3 讨论

乳腺癌是一种起源于乳腺上皮组织的恶性肿瘤,根据 ER、PR、HER-2 和 Ki67 标记指数将乳腺癌分为四种亚型:HER-2

富集型、三阴型、Luminal A 型以及 Luminal B 型,其中 Luminal B 型乳腺癌具有 PR 阴性 / 低表达、HER-2 阳性 / 过表达、Ki-67 高表达的特点,侵袭力强、复发风险大、预后相对较差^[9,10]。由于 Luminal B 型乳腺癌发病机制复杂,临床治疗相对棘手,预后较

表 1 Her-2 阳性组与 Her-2 阴性组临床病理特征差异【例(%)】

Table 1 Difference of clinicopathological features between Her-2 positive group and Her-2 negative group[n(%)]

Clinicopathological features	n	Her-2 positive group (n=93)	Her-2 negative group (n=266)	χ^2	P
Age					
≥ 60 years	234	61(65.59)	173(65.04)	0.009	0.923
< 60 years	125	32(34.41)	93(34.96)		
Menstrual state					
Premenopausal period	90	26(27.96)	64(24.06)	0.557	0.455
Postmenopausal period	269	67(72.04)	202(75.94)		
Pathological type					
Ductal carcinoma in situ with local invasion	99	27(29.03)	72(27.07)	0.281	0.991
Invasive ductal carcinoma	61	16(17.20)	45(16.92)		
Lobular carcinoma in situ with local invasion	76	19(20.43)	57(21.43)		
Invasive lobular carcinoma	71	17(18.28)	54(20.30)		
Special types of breast cancer	31	8(8.61)	23(8.65)		
Rare breast cancer	22	6(6.45)	16(6.03)		
Tumor diameter					
T ₁	80	26(27.96)	54(20.30)	3.044	0.385
T ₂	121	30(32.26)	91(34.21)		
T ₃	102	26(27.96)	76(28.57)		
T ₄	56	11(11.82)	45(16.92)		
TNM stage					
I stage	87	16(17.20)	71(26.69)	20.993	0.000
II stage	124	20(21.51)	104(39.10)		
III stage	101	39(41.94)	62(23.31)		
IV stage	47	18(19.35)	29(10.90)		
Tumor histological grade					
I grade	82	14(15.05)	68(25.56)	16.691	0.000
II grade	150	30(32.26)	120(45.12)		
III grade	127	49(52.69)	78(29.32)		
PR					
Negative	225	69(74.19)	156(58.65)	7.120	0.008
Positive	93	24(25.81)	110(41.35)		
Ki-67					
Low expression	101	15(16.13)	86(32.33)	8.946	0.003
High expression	258	78(83.87)	180(67.67)		
Lymph node metastasis					
Yes	167	59(63.44)	108(40.60)	14.448	0.000
No	192	34(36.56)	158(59.40)		

表 2 Her-2 阳性组与 Her-2 阴性组生存预后资料

Table 2 Survival and prognosis data of Her-2 positive group and Her-2 negative group

Groups		n	5-year survival rate(%)	Logrank χ^2	P
DFS	Her-2 positive group	93	12.90(12/93)	7.637	0.006
	Her-2 negative group	266	24.06(64/266)		
OS	Her-2 positive group	93	40.86(38/93)	8.858	0.003
	Her-2 negative group	266	59.77(159/266)		

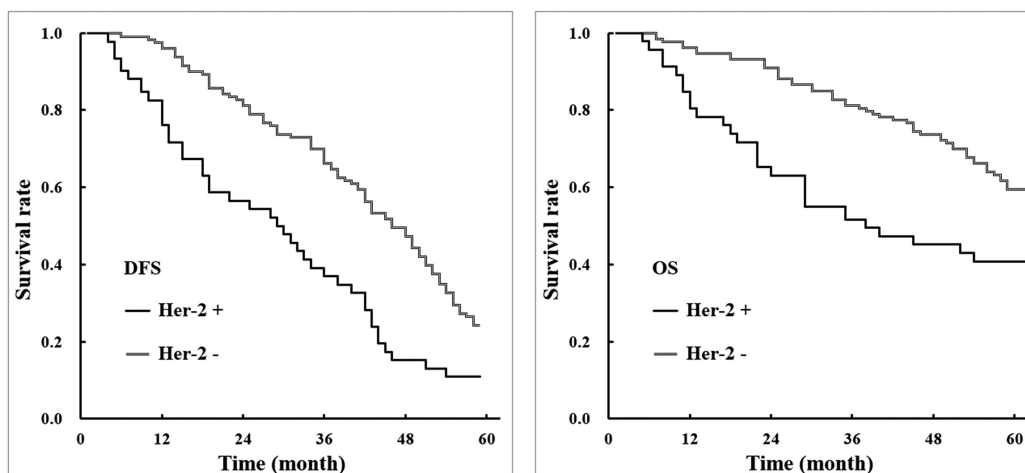


Fig.1 Kaplan-Meier survival curve of Her-2 positive group and Her-2 negative group

Note: + was positive group. - was negative group.

表 3 影响 Luminal B 型乳腺癌患者预后的单因素 Cox 比例风险回归模型

Table 3 Single factor Cox proportional hazards regression model for prognosis of Luminal B type breast cancer patients

Factors	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
Tumor histological grade	0.425	0.159	7.145	1.530	1.120~2.089	0.012
TNM stage	0.502	0.168	8.929	1.652	1.189~2.296	0.000
Lymph node metastasis	0.623	0.189	10.866	1.865	1.287~2.701	0.000
Her-2	0.530	0.177	8.966	1.699	1.201~2.403	0.000
Ki-67	0.469	0.162	8.381	1.598	1.432~1.635	0.002
PR	0.639	0.163	15.368	1.895	1.376~2.608	0.000

表 4 影响 Luminal B 型乳腺癌患者预后的多因素 Cox 比例风险回归模型

Table 4 Multivariate Cox proportional hazards regression model for prognosis of Luminal B type breast cancer patients

Factors	β	SE	Wald χ^2	HR	95%CI	P
TNM stage	0.532	0.182	8.544	1.702	1.192~2.432	0.000
Lymph node metastasis	0.682	0.193	12.487	1.978	1.355~2.887	0.000
Her-2	0.532	0.163	10.652	1.702	1.237~2.343	0.000
PR	0.569	0.191	8.874	1.766	1.215~2.569	0.000

差,因此有必要了解 Luminal B 型乳腺癌不同分子分型之间病理特征和预后差异。

HER-2 是一种具有酪氨酸蛋白激酶活性的跨膜蛋白,属于表皮生长因子受体(EGFR)家族,其基因位于染色体 17q21,编

码生长因子受体^[11],HER-2 主要通过 EGFR 家族中其他成员形成异二聚体与各自配体结合,引起受体二聚化及胞浆内酪氨酸激酶区的自身磷酸化,激活酪氨酸激酶的活性,进而介导 Ras/Raf/ 分裂素活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3 羟基激酶 / 蛋白

激酶 B、信号转导及转录激活等信号转导,参与细胞增殖和凋亡调控机制^[12,13],HER-2 过表达可抑制癌细胞凋亡,促使癌细胞增殖分化,增加癌细胞的侵袭力,促进肿瘤血管和淋巴管新生,现有报道显示 HER-2 阳性乳腺癌是一种侵袭性乳腺癌,癌细胞生长增殖更快,更容易扩散转移,HER-2 表达和扩增对乳腺癌治疗和预后具有重要指导作用和意义^[14,15]。

伊朗学者的一项研究发现乳腺癌患者中 HER-2 阳性检出率高达 44.51%(1350/3033)^[16],我国西南地区乳腺癌患者 HER-2 基因扩增率为 31.07%(183/589)^[17],本研究 Luminal B 型乳腺癌 HER-2 阳性检出率为 25.91%(93/359),分析原因为由于检测方法、地域和人群种属不同,导致 HER-2 在乳腺癌的构成比例也不相同。

本研究中 Her-2 阳性组 TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、肿瘤组织学分级Ⅲ级、PR 阴性、Ki-67 高表达、淋巴结转移比例高于 Her-2 阴性组,表明 Her-2 阳性表达与 Luminal B 型乳腺癌患者临床病理特征有关。马少君等人^[18]、Shi 等人^[19]报道同样指出 Her-2 阳性表达与乳腺癌 TNM 分期、淋巴结转移有关。张青等人^[20]、Dang 等人^[21]研究结果显示 Her-2 基因扩增与 Ki-67 表达呈显著正相关,与 PR 表达呈负相关。以上结果提示 Her-2 过表达与乳腺癌 Ki-67 过表达以及乳腺癌恶性增殖转移有关。郑雅方等人^[22]指出 Luminal B 型晚期乳腺癌患者中 HER-2 阳性型中的 Ki-67 指数比 HER-2 阴性型更高。研究显示 Her-2 阳性乳腺癌是一种侵袭性更强的乳腺癌亚型,腺苷酸激酶 4 作为腺苷酸激酶家族的成员,参与细胞能量代谢和癌症进展^[23,24],腺苷酸激酶 4 过表达可促使乳腺癌细胞中 Her-2 阳性表达,进而促使乳腺癌细胞生长和转移^[25]。Her-2 过表达可促使血管内皮生长因子-C 表达,促使乳腺癌细胞增殖,淋巴管生成,进而诱导淋巴结转移和肿瘤进展^[26]。而 Ki-67 是肿瘤细胞增殖的标志物,PR 阴性则反映乳腺癌恶性侵袭生物学行为,因此 HER-2 阳性组 PR 阴性、Ki-67 高表达比例高于阴性组。

本研究生存曲线分析结果显示 Her-2 阳性组 5 年 DFS、OS 生存率低于 Her-2 阴性组,Cox 回归分析显示,TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、Her-2 阳性、淋巴结转移、PR 阴性是 Luminal B 型乳腺癌患者不良预后的危险因素。现有研究显示 Luminal B 型乳腺癌具有 HER-2、Ki-67 高表达的特点,更容易出现肿瘤细胞的侵袭转移,因此更具侵袭性,临床预后较差^[27]。已知淋巴结转移对 Luminal B 型乳腺癌患者的预后产生负面影响,转移至淋巴结的癌细胞可通过淋巴液循环发生远处转移,导致肿瘤复发和进展,受累淋巴结数量越多乳腺癌患者预后越差^[28]。TNM 分期越高提示 Luminal B 型乳腺癌侵袭性越强,发生复发转移的可能性越大,因此生存率越低^[29],PR 阴性乳腺癌侵袭性高,缺乏内分泌和靶向治疗的靶点,易发生复发转移以及进展的风险越大^[30]。

综上,Luminal B 型乳腺癌患者不同分子亚型的 TNM 分期、肿瘤组织学分级、淋巴结转移、Ki-67 和 PR 表达存在差异,同时,TNM 分期、淋巴结转移、Her-2 阳性、PR 阴性是 Luminal B 型乳腺癌患者预后不良的危险因素。本研究不足之处未与其它分子分型乳腺癌进行比较,在以后研究中将继续扩大样本范

围,以证实 Luminal B 型乳腺癌与其它分子分型乳腺癌的临床病理和预后差异。

参考文献(References)

- [1] Wang X, Wang C, Guan J, et al. Progress of Breast Cancer basic research in China[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(8): 2069-2079
- [2] DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(6): 438-451
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [4] Li ZH, Hu PH, Tu JH, et al. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome[J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 65024-65033
- [5] Nagaraj G, Ma CX. Clinical Challenges in the Management of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: A Literature Review [J]. Adv Ther, 2021, 38(1): 109-136
- [6] 郭晓娟,王金西,牛广旭,等. EGFR 与 HER-2 在不同分子类型乳腺癌中的表达及其相关性分析[J]. 癌变.畸变.突变, 2022, 34(2): 119-123, 148
- [7] Untch M, Gerber B, Harbeck N, et al. 13th st. Gallen international breast cancer conference 2013: primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus - opinion of a german team of experts (zurich 2013)[J]. Breast Care (Basel), 2013, 8(3): 221-229
- [8] Barrett AW, Tighe JV, Gulati A, et al. Staging of squamous cell carcinoma of the tongue: extrinsic lingual muscles and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control staging manuals[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2017, 55(9): 921-926
- [9] Tan S, Fu X, Xu S, et al. Quantification of Ki67 Change as a Valid Prognostic Indicator of Luminal B Type Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy[J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27(20): 1609972
- [10] Pellegrino B, Hlavata Z, Migali C, et al. Luminal Breast Cancer: Risk of Recurrence and Tumor-Associated Immune Suppression [J]. Mol Diagn Ther, 2021, 25(4): 409-424
- [11] Kolarova I, Vanasek J, Odrázka K, et al. Therapeutic significance of hormone receptor positivity in patients with HER-2 positive breast cancer [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2019, 163(4): 285-292
- [12] Kunte S, Abraham J, Montero AJ. Novel HER2-targeted therapies for HER2-positive metastatic breast cancer [J]. Cancer, 2020, 126(19): 4278-4288
- [13] Asif HM, Sultana S, Ahmed S, et al. HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(4): 1609-1615
- [14] Kok JPC, Haji Abdul Hamid MRW, Patnaik RS, et al. Fluorescence in situ hybridisation analysis of human epidermal growth factor receptor 2 status for breast cancer cases in Brunei Darussalam [J]. Cancer Rep (Hoboken), 2020, 3(5): e1249
- [15] Shah AN, Metzger O, Bartlett CH, et al. Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer in Young Women: Emerging Data in the Era of

- Molecularly Targeted Agents[J]. *Oncologist*, 2020, 25(6): e900-e908
- [16] Keyhani E, Muhammadnejad A, Karimlou M. Prevalence of HER-2-positive invasive breast cancer: a systematic review from Iran [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11): 5477-5582
- [17] Ruan S, Liu Y, Tang X, et al. HER-2 status and its clinicopathologic significance in breast cancer in patients from southwest China: re-evaluation of correlation between results from FISH and IHC [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(7): 7270-7276
- [18] 马少君, 刘延梅, 张月浪, 等. 雌激素受体阴性乳腺癌 HER-2 过表达及与影像学 and 临床病理特征的关系 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(23): 3725-3729
- [19] Shi P, Chen C, Yao Y. Correlation Between HER-2 Gene Amplification or Protein Expression and Clinical Pathological Features of Breast Cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2019, 34(1): 42-46
- [20] 张青, 李小欢, 杨真, 等. 110 例乳腺癌患者 HER-2 基因扩增状况及其与临床病理特征的关系 [J]. *中国医药导报*, 2013, 10(11): 86-88
- [21] Dang Cong T, Nguyen Thanh T, Nguyen Phan QA, et al. Correlation between HER2 Expression and Clinicopathological Features of Breast Cancer: A Cross- Sectional Study in Vietnam [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(4): 1135-1142
- [22] 郑雅方, 贾勇圣, 郎荣刚, 等. luminal B 型晚期乳腺癌临床病理特征及预后分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(4): 163-168
- [23] Liu X, Gonzalez G, Dai X, et al. Adenylate Kinase 4 Modulates the Resistance of Breast Cancer Cells to Tamoxifen through an m6A-Based Epitranscriptomic Mechanism [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(12): 2593-2604
- [24] 赵江涛, 张伟, 吴吉海, 等. HER2 过表达型乳腺癌中 AK4 的表达及临床意义 [J]. *医学综述*, 2019, 25(12): 2479-2483
- [25] Zhang J, Yin YT, Wu CH, et al. AK4 Promotes the Progression of HER2-Positive Breast Cancer by Facilitating Cell Proliferation and Invasion [J]. *Dis Markers*, 2019, 20(11): 8186091
- [26] Schoppmann SF, Tamandl D, Roberts L, et al. HER2/neu expression correlates with vascular endothelial growth factor-C and lymphangiogenesis in lymph node-positive breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 955-960
- [27] 夏海娜, 张森. HER-2 PR ER 及 Ki-67 对老年乳腺癌病理分型的临床意义 [J]. *浙江临床医学*, 2015, 17(6): 1022-1023
- [28] 辛肇晨, 吴茜, 方昭然, 等. Luminal A 型和 Luminal B 型乳腺癌患者的腋窝淋巴结转移发生率及预后的比较研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(5): 846-849, 875
- [29] Fan R, Chen Y, Nechuta S, et al. Prediction models for breast cancer prognosis among Asian women [J]. *Cancer*, 2021, 127(11): 1758-1769
- [30] 王芳, 马丽, 沈贵华, 等. ER/PR 阴性乳腺癌的临床病理特征及预后 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2011, 18(2): 106-111