

· 临床医学 ·

## 浸润性乳腺癌组织 HER2 与 Ki67 联合表达与蒽环类化疗药物的疗效及预后相关

赵伟志<sup>1,2</sup>, 赵 薇<sup>3</sup>, 杨小兵<sup>3</sup>, 赵 坤<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>马鞍山市中心医院病理科, 安徽 马鞍山 243000; <sup>2</sup>绍兴市柯桥区妇幼保健院病理科, 浙江 绍兴 312030; <sup>3</sup>南京医科大学附属南京医院病理科, 江苏 南京 210006; <sup>4</sup>淮安市肿瘤医院肿瘤科, 江苏 淮安 223200

**[摘要]** 目的:探讨浸润性乳腺癌组织中 HER2 与 Ki67 的表达与蒽环类化疗药物疗效及临床预后的相关性。方法:数据库预测 HER2 基因在浸润性乳腺癌组织中的表达情况及与 Ki67 的关联性分析;利用 Nanostring nCounter 技术检测 53 例浸润性乳腺癌石蜡包埋组织标本中 HER2 的 mRNA 表达情况,并分析蒽环类化疗药物的疗效;收集 2008—2012 年浸润性乳腺癌的组织蜡块 222 例,免疫组织化学方法检测 HER2 与 Ki67 的蛋白表达情况,并结合临床病理资料、化疗疗效及预后情况进行相关性分析。结果:GEPIA 数据库分析显示 HER2 mRNA 在浸润性乳腺癌组织中的表达和 Ki67 的表达具有相关性;Nanostring nCounter 技术检测 53 例浸润性乳腺癌组织中 HER2 mRNA 的表达水平,阳性 16/53 (30.19%),阴性为 37/53 (69.81%),HER2 阳性患者中 3 例化疗有效 (18.80%),13 例无效 (81.20%),HER2 阴性患者中 19 例 (51.35%)有效,18 例 (48.65%)无效;222 例浸润性乳腺癌临床病理资料结果显示,HER2/Ki67<sup>+</sup>浸润性乳腺癌患者有较好的化疗疗效和预后。结论:HER2 阴性浸润性乳腺癌患者中, Ki67 高表达预示有较好的化疗疗效,HER2/Ki67<sup>+</sup>的浸润性乳腺癌患者预示有较好的生存期。

**[关键词]** 浸润性乳腺癌;HER2;Ki67;Nanostring nCounter;化疗疗效;预后

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)06-873-07

**doi:**10.7655/NYDXBNS20210613

## Expression level of HER2/Ki67 is association with efficacy of anthracycline chemotherapeutic drugs and clinical prognosis in invasive breast cancer

ZHAO Weizhi<sup>1,2</sup>, ZHAO Wei<sup>3</sup>, YANG Xiaobing<sup>3</sup>, ZHAO Kun<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, Maanshan Central Hospital, Maanshan 243000; <sup>2</sup>Department of Pathology, Shaoxing Keqiao Women and Children Hospital, Shaoxing 312030; <sup>3</sup>Department of Pathology, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006; <sup>4</sup>Department of Oncology, Huai'an Tumor Hospital, Huai'an 223200, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to investigate the expression level of HER2/Ki67 is association with efficacy of anthracycline chemotherapeutic drugs and clinical prognosis in invasive breast cancer. **Methods:** The expression level of HER2 and Ki67 in invasive breast cancer were predicted by database. The mRNA expression of HER2 in 53 cases of invasive breast cancer FFPE was detected by Nanostring nCounter technique, and the efficacy of anthracycline chemotherapeutic drugs was analyzed. Total 222 cases of invasive breast cancer tissue samples from 2008 to 2012 were collected to analyze the protein expression level of HER2 and Ki67, and the correlation analysis was conducted based on the clinicopathological data and the chemotherapy efficacy of the patients. **Results:** GEPIA database analysis showed that there was a correlation between the HER2 mRNA and Ki67 mRNA. The expression level of HER2 mRNA in 53 cases of invasive breast cancer was detected by Nanostring nCounter. The positive rate was 16/53 (30.19%) and the negative rate was 37/53 (69.81%). Among the HER2 positive patients, chemotherapy was effective in 3 cases (18.80%) and ineffective in 13 cases (81.20%). In the HER2 negative patients, chemotherapy was effective in 19 cases (51.35%) and ineffective in 18 cases (48.65%). The results of the clinicopathological data of 222 cases of invasive breast cancer showed that the invasive breast cancer

**[基金项目]** 江苏省卫生健康委科研项目(Z2020005);南京医科大学科技发展基金(2017NJMUZD107)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaokuntll@163.com

patients with HER2/Ki67<sup>+</sup> predicted better chemotherapy efficacy and prognosis. **Conclusion:** In patients with HER2-negative invasive breast cancer, the high expression of Ki67 indicates a better effect of chemotherapy, while the patients with HER2/Ki67<sup>+</sup> predict a better survival time.

[Key words] invasive breast cancer; HER2; Ki67; Nanostring nCounter; chemotherapy effect; prognostic

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(06): 873-878, 898]

乳腺癌一直是欧美国家女性恶性肿瘤死亡的第一大原因<sup>[1]</sup>。浸润性乳腺癌是指癌细胞已穿破乳腺导管或小叶腺泡的基底膜并侵入间质的一种恶性肿瘤。浸润性乳腺癌绝大多数为腺癌,起源于乳腺实质上皮细胞,特别是乳腺末梢导管小叶单位<sup>[2]</sup>。蒽环类药物在浸润性乳腺癌的治疗中具有重要地位<sup>[3]</sup>,但是近年来大量文献提示部分蒽环类药物出现选择性不高的情况<sup>[3]</sup>。因此,找出有效的分子生物学标志物将有助于临床个体化治疗的精准选择。

人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2),为表皮生长因子受体家族成员之一。HER2高表达的肿瘤表现出较强的转移能力和浸润能力,化疗敏感性也较低<sup>[4-5]</sup>。目前在乳腺癌、卵巢癌、胃肠道癌和肺癌中都发现了HER2表达异常<sup>[6]</sup>。现有的检测方法主要有免疫组化(immunohistochemistry, IHC)、荧光原位杂交技术(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)等,而FISH是目前检测HER2基因扩增水平的金标准<sup>[7]</sup>。

本研究拟采用数据库预测HER2 mRNA在浸润性乳腺癌中的表达情况,并与Ki67 mRNA表达水平进行关联性分析;Nanostring nCounter技术检测53例浸润性乳腺癌福尔马林固定的石蜡样本(formalin fixed paraffin sample, FFPE)组织标本中HER2 mRNA的表达情况,并与蒽环类化疗药物的疗效进行关联性分析;进一步通过222例浸润性乳腺癌临床病理资料,寻找有效的分子生物学标志物,以期有助于对临床个体化治疗。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

收集马鞍山市中心医院病理科2013年1月—2015年12月手术或穿刺获得的53例浸润性乳腺癌石蜡标本。患者均为女性,有完整的临床病理资料,患者均仅进行蒽环类药物化疗。同时收集马鞍山市中心医院病理科2008年1月—2012年12月浸润性乳腺癌的组织蜡块222例,具有完整的临床病理信息,包括绝经情况、肿瘤部位、雌激素受体(es-

trogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、HER2、Ki67表达、肿瘤大小、淋巴结转移、远处转移、TNM分析、蒽环类药物化疗相关信息以及生存预后情况等,随访截至2017年12月。临床查体和乳腺超声检查评价疗效标准参照RECIST2000(实体瘤客观疗效评定标准)<sup>[8]</sup>:完全缓解(complete remission, CR):所有目标病灶完全消失并保持4周以上;部分缓解(partial remission, PR):治疗后目标病灶长径之和缩小30%以上并保持4周以上;疾病进展(disease progression, PD):治疗后目标病灶长径之和增加20%以上或出现新病灶;疾病稳定(disease stability, SD):治疗后目标病灶长径之和缩小不超过30%或增加不超过20%并保持4周以上。客观有效=CR+PR;客观无效=PD+SD。本研究方案经马鞍山市中心医院伦理委员会批准(2019-0653)。患者基本信息见表1。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 数据库分析

在线数据库基因表达图谱关联分析(the online database gene expression profiling interactive analysis, GEPIA)是一个新开发的互动网站,使用一套标准程序分析来自TCGA和GTEx data(<http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php>)的9 736个肿瘤和8 587个正常样本的mRNA测序数据。本文利用GEPIA数据库生成点图和箱线图。

#### 1.2.2 Nanostring nCounter 样本制备

对53例乳腺癌组织及癌旁对照组织的FFPE进行Nanostring nCounter多基因分析。根据HE染色切片,手工切除蜡块中的非肿瘤成分。根据石蜡组织的高纯度RNA提取试剂盒(厦门艾德公司)的操作说明进行RNA抽提,并进行杂交、纯化和计数。采用nCounter GX Human Kinase Kit(NanoString Technologies公司,美国)进行基因表达分析。数字化成像分析仪进行mRNA分子计数,本次实验计数方式以视野(fields of view, FOV)来表示,并采用280FOV进行计数。按照操作说明和实验要求进行实验操作和结果分析。样品加样量为100 ng,选取3

表1 53例乳腺癌组织临床病理资料

Table 1 Clinicopathological data of 53 cases of breast cancer

病理资料	例数[n(%)]
部位	
左	33(50.60)
右	20(37.74)
绝经	
否	17(32.08)
是	36(67.92)
肿瘤大小	
≤2 cm	6(11.32)
>2 cm	47(88.68)
ER	
阳性	21(39.62)
阴性	32(60.38)
PR	
阳性	24(45.28)
阴性	29(54.72)
HER2	
2+	40(75.47)
>2+	13(24.53)
Ki67	
阳性	28(52.83)
阴性	25(52.80)
淋巴结	
N0	27(50.94)
N1+2+3	26(49.06)
转移	
M0	30(56.60)
M1	23(43.40)
TNM分期	
1	25(52.80)
2	28(52.83)
化疗	
有效(CR+PR)	32(60.38)
无效(SD+PD)	21(39.62)

个管家基因(CLTG、GAPDH、β-tubulin)表达的均值校正样品表达量水平,探针序列见表2。

### 1.2.3 免疫组化(SP法)

制备石蜡切片,60℃烘烤1.5h。滴加HER2抗体(RMA-0690,1:100,福州迈新公司)、Ki67抗体(ZM-0166,1:100,北京中杉金桥公司),室温孵育1~2h,采用DAB显色,梯度乙醇脱水二甲苯脱蜡,中性胶密封。HER2评分++的样本继续进行HER2的FISH检测,进一步判断HER2的表达情况,分为HER2高表达和低表达。Ki67根据IHC的评分,<5%为(-),>5%为(+)

### 1.3 统计学方法

应用SPSS21.0统计软件,计数资料的组间比较及相关性分析用χ<sup>2</sup>检验,生存分析采用Kaplan-Meier法进行分析并进行Log-rank检验,所有统计学检验均为双侧检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GEPIA数据库分析HER2基因在浸润性乳腺癌中的表达情况

为评估HER2基因在浸润性乳腺癌中的表达情况,本研究使用GEPIA数据库分析HER2 mRNA在浸润性乳腺癌组织和正常组织中的表达,结果显示HER2 mRNA高表达患者的整体预后情况比HER2 mRNA低表达患者差,但是差异并没有统计学意义(P=0.900,Cut-off=50%,图1A);进一步利用相关性分析发现,HER2 mRNA的表达和Ki67 mRNA的表达水平具有相关性(P=0.007,r=0.079,图1B)。

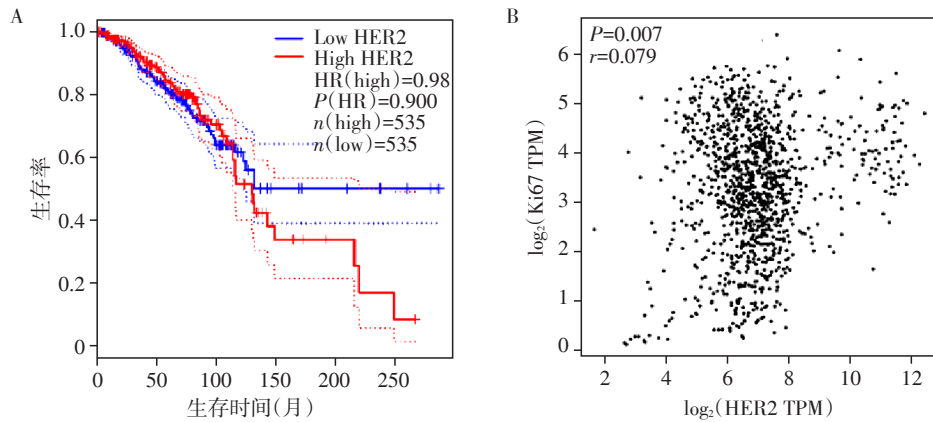
### 2.2 Nanostring nCounter技术检测53例浸润性乳腺癌组织标本中HER2 mRNA的表达情况

本研究收集了53例浸润性乳腺癌石蜡标本和23例配对癌旁组织,利用Nanostring nCounter技术检测HER2 mRNA的表达水平。乳腺癌组织中

表2 Nanostring nCounter检测目的基因引探针序列

Table 2 The probe sequence of the the target genes by Nanostring nCounter

名称	位点	靶向序列(5'→3')
HER2	1 256~1 355	ACAGACACGTTTGAGTCCATGCCCAATCCCGAGGGCCGGTATACATTCCGGCGCCAGCTGTG TGACTGCCTGTCCCTACAACCTTTCTACGGACGTGG
GAPDH	387~486	GAACGGGAAGCTTGTCTCAATGGAAATCCCATCACCATCTTCCAGGAGCGAGATCCCTCC AAAATCAAGTGGGGCGATGCTGGCGCTGAGTACGTCGTG
β-tubulin	1 956~2 055	TTCTAAGTATGTCCATTTCCCATCTCAGCTTCAAGGGAGGTGTCAGCAGTATTATCTCCACT TTCAATCTCCCTCCAAGCTCTACTCTGGAGGAGTCTGT
CLTC	291~390	GGGTATCAACCCAGCAAACATTTGGCTTACCTGACTATGGAGTCTGACAAATTCATC TGCATTAGAGAAAAAGTAGGAGAGCAGGCCAGGTGGTA



A: HER2 基因的生存分析结果; B: HER2 和 Ki67 表达的相关性分析。

图1 GEPIA 数据库分析HER2基因在浸润性乳腺癌中的表达情况

Figure 1 Analysis of HER2 gene expression in invasive breast cancer by GEPIA database

HER2 mRNA 表达水平高于癌旁组织。癌旁组织 HER2 mRNA 表达量为  $716.74 \pm 528.15$ 。根据癌旁组织 HER2 mRNA 均值,将肿瘤组织 HER2 mRNA 结果分为高表达和低表达,结果显示在 53 例浸润性乳腺癌组织标本中 HER2 mRNA 高表达 16 例 (30.19%), HER2 mRNA 低表达 37 例 (69.81%), 两组差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。将 Nanostring nCounter 检测结果和蒽环类药物效果进行分析,结果发现,HER2 mRNA 高表达患者 3 例 (18.80%) 有效, 13 例 (81.20%) 无效, HER2 mRNA 低表达患者中 19 例 (51.35%) 有效, 18 例 (48.65%) 无效, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.174, P=0.039$ , 表 3)。

表 3 Nanostring nCounter 技术检测 HER2 表达情况和蒽环类药物化疗效果的关系

Table 3 Relationship between the expression of HER2 detected by Nanostring nCounter and the effect of anthracycline chemotherapy [n(%)]

化疗反应	HER2	
	低表达(n=37)	高表达(n=16)
有效(CR+PR)	19(51.35)	3(18.80)
无效(SD+PD)	18(48.65)	13(81.20)

$\chi^2=4.174, P=0.039$ 。

### 2.3 HER2 低表达及 Ki67 高表达预示着浸润性乳腺癌患者较好的化疗疗效及预后情况

收集浸润性乳腺癌的组织蜡块 222 例,通过免疫组化依据 HER2 和 Ki67 的表达情况分为 4 组: HER2<sup>-</sup>/Ki67<sup>-</sup> 44 例, HER2<sup>-</sup>/Ki67<sup>+</sup> 107 例, HER2<sup>+</sup>/Ki67<sup>-</sup> 32 例, HER2<sup>+</sup>/Ki67<sup>+</sup> 39 例。结果发现 HER2 与 Ki67 的表达情况与肿瘤大小 ( $\chi^2=10.993, P=0.012$ )、淋巴结转移 ( $\chi^2=17.488, P=0.001$ )、远处转移 ( $\chi^2=14.797,$

$P=0.002$ )、TNM 分期 ( $\chi^2=18.627, P=0.005$ ) 以及蒽环类药物化疗疗效 ( $\chi^2=22.075, P=0.001$ ) 相关,而与肿瘤部位、绝经情况、ER、PR 等临床病理情况无关(表 4)。生存预后分析显示,HER2<sup>-</sup>/Ki67<sup>+</sup> 的浸润性乳腺癌患者有较好的生存期(log-rank=16.675,  $P=0.001$ , 图 2)。

### 3 讨论

乳腺癌是世界范围内女性最常见的恶性肿瘤之一,其发生、发展具有高度异质性,因此识别特异性的生物标志物,用于早期诊断、指导临床治疗以及提高患者生存率至关重要。蒽环类药物广泛应用于治疗实体肿瘤,它可以通过阻碍快速生长的癌细胞分裂从而发挥抗癌作用,是公认的治疗乳腺癌最有效的药物之一,以蒽环类为主的乳腺癌化疗方案是目前国际最常用的联合化疗方案<sup>[8-9]</sup>。

HER2 是一种跨膜糖蛋白,其高表达被认为可能导致肿瘤细胞转移,并使得肿瘤细胞不易被药物杀死;但也有些文献报道,HER2 高表达患者对蒽环类药物具有敏感性<sup>[10]</sup>。因此,寻找出有效的分子生物学标志物将有助于对临床个体化治疗的精准选择。本研究通过对 GEPIA 数据库的在线分析,发现 HER2 高表达的浸润性乳腺癌患者生存情况差于 HER2 低表达患者,但差异没有统计学意义(HER2 高表达 535 例, HER2 低表达 535 例,  $P=0.900$ )。继续进行关联性分析发现,HER2 的表达和 Ki67 的表达具有相关性。这些结果提示,HER2 和 Ki67 在浸润性乳腺癌细胞中的表达及作用可能存在相关性。

收集临床 53 例乳腺癌 FFPE 组织样本采用 Nanostring nCounter 技术检测 HER2 基因的表达状态。结果显示,53 例浸润性乳腺癌组织标本中,

表4 HER2与Ki67的表达与浸润性乳腺癌患者临床特征的关系

Table 4 The relationship between the expression of HER2 and Ki67 and the clinical characteristics of invasive breast cancer [n(%)]

特征	合计	HER2(-)		HER2(+)		χ <sup>2</sup> 值	P值
		Ki67(-)(n=44)	Ki67(+)(n=107)	Ki67(-)(n=32)	Ki67(+)(n=39)		
肿瘤部位						4.763	0.190
左边	140(63.1)	33(23.6)	68(49.6)	18(12.9)	21(15.0)		
右边	82(36.9)	11(13.4)	39(47.6)	14(17.1)	18(22.0)		
绝经						5.975	0.113
否	121(54.5)	31(25.6)	54(44.6)	15(12.4)	21(17.4)		
是	101(45.5)	13(12.9)	53(52.5)	17(16.9)	18(17.8)		
ER						7.548	0.056
阳性	87(39.2)	16(18.4)	40(46.0)	11(12.6)	20(23.0)		
阴性	135(60.8)	28(20.4)	67(49.6)	21(15.6)	19(14.1)		
PR						7.104	0.069
阳性	134(60.4)	33(24.6)	61(45.5)	15(11.2)	25(18.7)		
阴性	88(39.6)	11(12.5)	46(52.3)	17(19.3)	14(15.9)		
肿瘤大小						10.993	0.012
≤2 cm	45(20.3)	14(31.1)	25(55.6)	4(8.9)	2(4.4)		
>2 cm	177(79.7)	30(16.9)	82(46.3)	28(15.8)	37(20.9)		
淋巴结转移						17.488	0.001
N0	113(50.9)	24(21.2)	67(59.3)	10(8.8)	12(10.6)		
N1+2+3	109(49.1)	20(18.3)	40(36.7)	22(20.2)	27(24.8)		
远处转移						14.797	0.002
M0	193(86.9)	39(20.2)	101(52.3)	24(12.4)	29(15.0)		
M1	29(13.1)	5(17.2)	6(20.7)	8(27.6)	10(34.5)		
TNM分期						18.627	0.005
1	100(45.0)	23(23.0)	55(55.0)	9(9.0)	13(13.0)		
2	84(37.8)	15(17.9)	42(50.0)	11(13.1)	16(19.0)		
3	38(17.1)	6(15.8)	10(26.3)	12(31.6)	10(26.3)		
化疗疗效						22.075	0.001
有效(CR+PR)	121(54.5)	32(26.4)	63(52.1)	13(10.7)	13(10.7)		
无效(SD+PD)	34(15.3)	1(2.9)	13(38.2)	8(23.5)	12(35.3)		
缺失信息	67(30.2)	11(16.4)	31(46.3)	11(16.4)	14(20.9)		

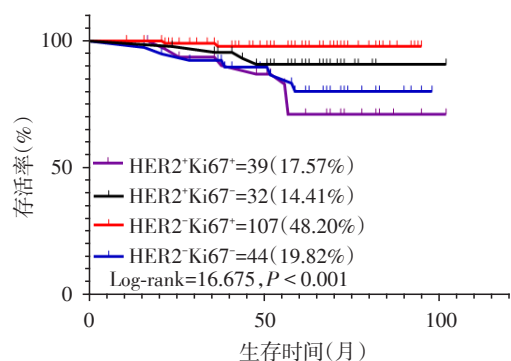


图2 HER2、Ki67表达与浸润性乳腺癌患者的生存预后分析  
Figure 2 Expression of HER2 and Ki67 and prognosis of invasive breast cancer patients

HER2高表达16例(30.19%),HER2低表达37例(69.81%)。荧光条形码分子计数分析系统是Nanostring公司的nCounter系统,基于数字式荧光条形码技术,可直接检测条形码探针标记的单个mRNA转录子,并通过数字计数进行定量<sup>[11]</sup>。与实时定量PCR和微阵列等技术相比,该技术所需的工作时间短、工作量少、对样本质量的需求低。由于该系统具有敏感性高、可重复性等优点,更适用于检测那些保存不当、核酸提取困难的石蜡标本中的基因表达水平,也能检测FFPE组织样本中基因的mRNA表达水平<sup>[12-13]</sup>。2014年3月,由美国辉瑞公司进行的一项对肺癌ALK、ROS1和RET融合基因

进行检测,113例标本中3种融合基因分别用FISH和Nanostring nCounter技术检测后,结果的一致性达到100%<sup>[14]</sup>。

进一步将Nanostring nCounter检测结果和蒽环类化疗药物的效果进行分析,结果显示,HER2 mRNA低表达患者中19例(51.35%)化疗有效,18例(48.65%)化疗无效,HER2 mRNA高表达患者中,3例化疗有效(18.80%),13例化疗无效(81.20%),差异有统计学意义。本研究结果提示,对比HER2 mRNA高表达的浸润性乳腺癌患者,HER2 mRNA低表达患者较易在蒽环类药物化疗中获益。鉴于本研究的入组病例较少,我们继续收集了2008年1月—2012年12月具有完整临床病理资料浸润性乳腺癌的组织蜡块222例,从蛋白表达层面进行分析,结果提示HER2/Ki67的蛋白表达情况与肿瘤大小( $\chi^2=10.993$ ,  $P=0.012$ )、淋巴结转移( $\chi^2=17.488$ ,  $P=0.001$ )、远处转移( $\chi^2=14.797$ ,  $P=0.002$ )、TNM分期( $\chi^2=18.627$ ,  $P=0.005$ )以及蒽环类化疗疗效( $\chi^2=22.075$ ,  $P=0.001$ )相关,进一步证实了mRNA的结果。Biesaga等<sup>[15]</sup>对172例早期乳腺癌患者的病理资料进行回顾性分析发现,蒽环类药物化疗疗效较好的乳腺癌患者具有较高的无病生存率。

HER2表达情况和乳腺癌化疗疗效还没有较为一致的看法<sup>[16]</sup>,而Ki67是一种增殖细胞相关抗原,与有丝分裂密切相关。临床上Ki67主要用于标记增殖周期中的细胞,阳性率越高代表肿瘤生长越快,组织分化能力越差<sup>[17]</sup>。研究认为,Ki67表达水平能预测蒽环类药物化疗疗效<sup>[18]</sup>。本研究对222例浸润性乳腺癌患者进行临床病理资料分析,结果发现HER2<sup>+</sup>/Ki67<sup>+</sup>患者的蒽环类化疗疗效有效率达到52.1% (61/121),高于HER2<sup>-</sup>/Ki67<sup>-</sup> (26.4%, 32/121)、HER2<sup>+</sup>/Ki67<sup>-</sup> (10.7%, 13/121)及HER2<sup>-</sup>/Ki67<sup>+</sup> (10.7%, 13/121)患者,差异有统计学意义;进一步生存分析的结果也显示,HER2<sup>+</sup>/Ki67<sup>+</sup>的浸润性乳腺癌患者有较好的生存期。

基于肿瘤异质性以及复杂的肿瘤微环境,通过多个分子组合进一步对肿瘤进行分子分型变得越来越重要<sup>[19]</sup>。目前,基因分子分型研究已广泛应用于乳腺癌<sup>[20]</sup>、髓母细胞瘤<sup>[21]</sup>、淋巴瘤<sup>[22]</sup>、结直肠癌<sup>[22]</sup>等多种恶性肿瘤,其中针对乳腺癌基因表达谱的分子分型已应用于临床。基于Nanostring技术开发的乳腺癌分子分型表达谱PAM50已相继通过FDA和欧盟的审批,这一表达谱将乳腺癌分为管腔A型(luminal A)、管腔B型(luminal B)、HER-2富集型(HER-2

Enriched)及基底样型(Basal-1 like),相比标准的病理学参数,能更准确地预测乳腺癌患者的10年无病生存时间<sup>[20,24]</sup>。

综上所述,本研究通过数据库、mRNA和蛋白3个方面探讨浸润性乳腺癌中HER2/Ki67的表达与蒽环类药物疗效及临床病理资料的关联。本研究结果支持HER2<sup>-</sup>/Ki67<sup>+</sup>表达作为浸润性乳腺癌患者蒽环类化疗反应的预测标志物,并提示该类患者有较好的生存预后情况。

#### [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021 [2020-04-13]. doi: 10.3322/caac.21660
- [2] SHEA E K, KOH V, TAN P H. Invasive breast cancer: Current perspectives and emerging views [J]. Pathol Int, 2020, 70(5):242-252
- [3] CANALE M L, CAMERINI A, HUQI A, et al. Cardiovascular risk factors and timing of anthracyclines and trastuzumab cardiac toxicity [J]. Anticancer Res, 2019, 39(10):5741-5745
- [4] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. N Engl J Med, 2001, 344(11):783-792
- [5] BIÈCHE I, ONODY P, TOZLU S, et al. Prognostic value of ERBB family mRNA expression in breast carcinomas [J]. Int J Cancer, 2003, 106(5):758-765
- [6] HYNES N E, LANE H A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(5):341-354
- [7] 许燕, 柏乾明, 杨飞, 等. 应用2013版ASCO/CAP HER2检测指南判读1780例免疫组织化学HER2不确定浸润性乳腺癌的荧光原位杂交结果 [J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(8):545-549
- [8] MARINELLO J, DELCURATOLO M, CAPRANICO G. Anthracyclines as topoisomerase II poisons: from early studies to new perspectives [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11):3480
- [9] Nishino M. Tumor response assessment for precision cancer therapy: response evaluation criteria in solid tumors and beyond [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38: 1019-1029
- [10] 石志强, 邱鹏飞, 刘雁冰, 等. HER2阳性和三阴性乳腺癌新辅助化疗后选择性避免腋窝手术分期的研究 [J].

(下转第898页)

诊断壶腹周围癌的价值[J]. 实用放射学杂志, 2013, 29(1):64-67, 76

[7] 徐 锋. 不同影像检查方法在壶腹周围癌中的诊断价值[D]. 北京:清华大学医学部;北京协和医学院;中国医学科学院, 2010

[8] 严陈晨, 陈 刚, 何 健, 等. 直肠癌体素内不相干运动MR成像参数与TNM分期的相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(6):753-756

[9] 严陈晨, 何 健, 张 冰. CT和MRI在壶腹周围癌诊断中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(4):607-612

[10] 毕 蕾. 3.0T MRI在诊断壶腹周围病变中的应用及壶腹周围癌术后相关预后因素研究[D]. 济南:山东大学, 2016

[11] CHUNG Y E, KIM M J, PARK M S, et al. Differential features of pancreatobiliary - and intestinal - type ampullary carcinomas at Mr imaging[J]. Radiology, 2010, 257(2): 384-393

[12] 陆静瑜. DWI容积直方图分析在壶腹周围癌组织学亚型中的诊断价值[D]. 武汉:华中科技大学, 2019

[13] KIMURA W, FUTAKAWA N, YAMAGATA S, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of

carcinoma of papilla of Vater[J]. Jpn J Cancer Res, 1994, 85(2): 161-166

[14] ANG D C, SHIA J, TANG L H, et al. The utility of immunohistochemistry in subtyping adenocarcinoma of the ampulla of vater[J]. Am J Surg Pathol, 2014, 38(10): 1371-1379

[15] KIM J H, KIM M J, CHUNG J J, et al. Differential diagnosis of periampullary carcinomas at Mr imaging[J]. Radiographics, 2002, 22(6): 1335-1352

[16] IVANOVIC A M, ALESSANDRINO F, MAKSIMOVIC R, et al. Pathologic subtypes of ampullary adenocarcinoma: value of ampullary MDCT for noninvasive preoperative differentiation[J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 208(3): W71-W78

[17] 陈晓煜, 印隆林, 谢 欢, 等. MRI联合序列检查在壶腹周围癌鉴别诊断中的价值[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(6):561-565

[18] WU D S, CHEN W X, WANG X D, et al. Pancreaticobiliary duct changes of periampullary carcinomas: quantitative analysis at Mr imaging [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(9):2112-2117

[收稿日期] 2021-03-31

(上接第 878 页)

中国癌症杂志, 2020, 30(3): 186-191

[11] GOYTAIN A, NG T. NanoString nCounter technology: High-Throughput RNA validation[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2079:125-139

[12] WANG H, HORBINSKI C, WU H, et al. NanoStringDiff: a novel statistical method for differential expression analysis based on NanoString nCounter data[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(20): e151

[13] EASTEL J M, LAM K W, LEE N L, et al. Application of NanoString technologies in companion diagnostic development[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2019, 19(7):591-598

[14] GRETA A L, ROSSELLA B, MAURO S, et al. Analysis of fusion genes by nanostring system: a role in lung cytology? [J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(4):480-489

[15] BIESAGA B, NIEMIEC J, ZIOBRO M, et al. Prognostic potential of topoisomerase II $\alpha$  and HER2 in a retrospective analysis of early advanced breast cancer patients treated with adjuvant anthracycline chemotherapy [J]. Breast, 2011, 20(4): 338-350

[16] 崔志超, 马 杰, 王雅琪, 等. HER2阳性乳腺癌患者新辅助化疗后免疫分型变化的研究[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2020, 14(2): 189-192

[17] PENAULT-LLORCA F, RADOSEVIC-ROBIN N. Ki67 as-

essment in breast cancer: an update [J]. Pathology, 2017, 49(2): 166-171

[18] 梁晨露, 王 晨, 俞星飞, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗后Ki67表达变化与患者生存的关系[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2019, 13(3): 145-149

[19] 陈小松, 沈坤炜. 多基因阵列表达谱检测在乳腺癌中的应用[J]. 外科理论与实践, 2019, 24(5):412-416

[20] FILIPITS M, NIELSEN T O, RUDAS M, et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(5): 1298-1305

[21] 何晓蓉, 周晋星, 王陆华, 等. 髓母细胞瘤的分子分型及预后进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(2): 191-193

[22] 雷 军, 姚丽青, 吴在增, 等. 原发系统性间变性大细胞淋巴瘤分子分型的病理学研究[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013(6):645-648

[23] 周 钊, 牛洪欣. 结直肠癌分子分型及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 6(26):430-436

[24] RAISON C. NanoString((R)) launches its first commercial diagnostic product[J]. Bioanalysis, 2013, 5(9):993

[收稿日期] 2020-09-16