

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.02.017

❖ 论著 ❖

# 探讨影响 FISH 检测乳腺癌免疫组化 HER2(2+) 扩增状态的因素及其与临床病理的意义

唐月阳, 叶入裴, 夏天, 阮思蓓, 龙汉安, 肖秀丽  
(西南医科大学附属医院病理科, 四川 泸州 646000)

**【摘要】目的:** 通过 FISH 检测乳腺癌免疫组化 HER2(2+) 基因扩增情况, 并分析其与乳腺癌患者临床病理特征的关系, 探讨影响免疫组化 HER2(2+) 基因扩增的因素, 为乳腺癌靶向治疗提供理论依据。**方法:** 免疫组化 Envision 二步法检测 HER2 蛋白表达均(2+) 的 341 例乳腺癌, FISH 再次检测 HER2 基因扩增情况, 并分析乳腺癌各临床病理特征与 HER2 基因扩增的关系。**结果:** FISH 检测 341 例乳腺癌病例中, 48 例 HER2 基因扩增(14.08%), 经单因素分析, 发现 HER2 基因扩增与 Ki-67、p53、ER 和 PR 的表达显著相关( $P < 0.05$ ), 而与患者年龄、肿瘤部位、病理学类型、病理组织学分级、肿瘤大小、肿瘤数目、有无淋巴结转移、有无脉管侵犯、有无神经侵犯等因素均无相关性( $P > 0.05$ )。多因素 Logistics 回归分析也显示阳性组相对于阴性组, FISH 检测 HER2 扩增的独立预测因素为 ER - PR -, ER + PR - 及 ER - PR + ( $P < 0.05$ )。**结论:** ER、PR 蛋白的表达情况可帮助预测 HER2 基因扩增情况, 联合免疫组化及 FISH 检测, 能够得到较准确的 HER2 表达情况。

**【关键词】** 乳腺癌; 免疫组织化学; 表皮生长因子受体 2; FISH

**【中图分类号】** R365 **【文献标志码】** A

## Detection of HER2 (2+) amplification status in breast cancer by FISH and its significance of clinical and pathological

TANG Yue-yang, YE Ru-pei, XIA Tian, RUAN Si-bei, LONG Han-an, XIAO Xiu-li

(Department of Pathology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the relationship between HER2 (2+) gene and clinicopathological features of breast cancer patients, and the factors affecting the gene amplification of HER2 (2+) gene in immunohistochemistry, and provide theoretical basis for targeted therapy of breast cancer. **Methods:** 341 cases of breast cancer with HER2 (2+) detected by Immunohistochemical Evsion two-step method. HER2 gene amplification by FISH method, and the relationship between HER2 gene amplification and various clinicopathological characteristics of breast cancer were analyzed. **Results:** Among 341 cases of breast cancer detected by FISH, 48 cases (14.08%) had HER2 gene amplification. The single factor analysis showed that HER2 gene amplification was significantly correlated with the expression of Ki-67, p53, ER and PR ( $P < 0.05$ ), and there was no correlation with age, breast location, pathological category, histological differentiation, tumor size, number of tumors, metastasis of lymph, presence or absence of vascular invasion, and presence or absence of nerve ( $P > 0.05$ ). The independent predictors of FISH detection of HER2 (2+) amplification were negative expression of ER and PR, ER positive or PR negative, and ER negative or PR positive ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The expression of ER and PR protein can improve the prediction of HER2 gene amplification, combined with immunohistochemistry and FISH detection can obtain more accurate HER2 expression.

**【Key words】** Breast cancer; Immunohistochemistry; HER2; FISH

乳腺癌是目前国内女性最常见的恶性肿瘤之一, 对女性身心健康造成严重危害, 并且其发病率水平呈逐年上升的态势<sup>[1]</sup>。浸润性乳腺癌中约 20% ~ 25% 的患者携带过表达表皮生长因子受体 2 (human epithelial growth factor receptor 2, HER2)<sup>[2-3]</sup>。

其定位于人类染色体 17q21, 乳腺癌患者 HER2 蛋白过表达和基因扩增时易造成肿瘤组织学分级、淋巴结转移率、脉管转移率、激素受体阴性比例、增殖指数等增高, 从而导致患者内分泌治疗效果差、生存期缩短、放化疗缓解期短<sup>[4]</sup>。目前, 曲妥珠单抗和

基金项目: 泸州市政府 - 四川医科大学科技战略合作项目(2015LZCYD-S02)

作者简介: 唐月阳(1992 -), 女, 硕士研究生。E-mail: 670103280@qq.com

通讯作者: 肖秀丽, 教授。E-mail: xiaoxiulily@sina.com

拉帕替尼对 HER2 阳性乳腺癌治疗反应良好,能够有效改善乳腺癌患者生存质量以及延长生存时间<sup>[5]</sup>。因此,明确乳腺癌的 HER2 蛋白过表达和基因扩增状态,筛选适合靶向治疗群体,对乳腺癌患者之后的临床治疗及预后评估均具有重要意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2014 年 1 月至 2018 年 12 月西南医科大学附属医院女性乳腺癌患者共 341 例。全部患者均为首发,且之前未接受任何放疗、化疗、中药及内分泌等治疗。经病理确诊非特殊型浸润性癌 329 例(96.48%),浸润性小叶癌 4 例(1.17%),黏液腺癌 5 例(1.47%),小管癌 3 例(0.88%)。所有切片均由两位经验丰富的病理医生进行盲审核。收集所有乳腺癌患者 HER2 的免疫组化和 FISH 检测结果以及 12 项临床病理资料,临床病理资料包括年龄、肿瘤位置、病理学类型、病理组织学分型、肿瘤大小、肿瘤数目、有无淋巴结转移,有无脉管侵犯、有无神经侵犯、Ki-67、ER、PR 及 p53 的表达情况。IHC 及 FISH 结果根据《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》<sup>[6]</sup> 标准进行判读。

### 1.2 方法

1.2.1 IHC 法 乳腺癌组织中 HER2 蛋白表达情况运用免疫组化 Envision 两步法进行检测。将送检组织均经 10% 中性福尔马林充分固定,常规脱水后进行石蜡包埋制片。先后用二甲苯、乙醇脱蜡。使用 PBS 缓冲液(pH = 7.4)冲洗 2 次,每次 5 min。在 1 mM pH = 8.0 EDTA 修复液中高压抗原修复,待高压锅上汽后,开始计时 5 min,终止加热,使组织切片自然冷却至室温。加入一抗,室温孵育 3 h 后,用 PBS 缓冲液快速冲洗 3 次,每次 5 min。甩去 PBS 液后吸水纸吸干,加入 Envision 复合物,室温孵育 30 min;PBS 缓冲液快速冲洗 3 次,每次 5 min。二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色溶液按 1 mL DAB 稀释液 + 1 滴 DAB 进行配制,在切片上滴加现配并稀释后的 DAB,显色 10 s 至 5 min,显微镜下观察并控制显色时间,切勿显色过深,及时终止显色。苏木素复染 30 s 至 1 min,水洗后用 1% 盐酸分化,0.1% 氨水返蓝,低浓度到高浓度酒精脱水干燥,最后中性树脂胶固封。IHC 仅用于评定浸润性癌及其判读标准<sup>[6]</sup>: HER2(-): 无染色或 ≤ 10% 呈不完整的、微弱的膜着色; HER2(1+): > 10% 为不完整的、微弱棕黄细胞膜着色; HER2(2+): > 10% 为弱到中等强度和或不完整的棕黄细胞膜着色或 ≤ 10% 呈现强而完整的细胞膜着色; HER2(3+): > 10%

为高强度完整均匀的棕黄细胞膜着色。

1.2.2 FISH 法 将石蜡组织切片,置于烤箱中 70 °C 烘烤过夜,先后浸于二甲苯、酒精中梯度脱蜡(100%、85%、70%,由高浓度到低浓度)。复水后用 50 °C 的 30% 酸性亚硫酸钠处理组织切片 20 ~ 30 min,室温下用 2 × SSC 漂洗组织切片 2 次,每次 5 min,37 °C 下将组织切片浸泡在胃蛋白酶 K 工作液中消化 20 ~ 30 min 后,于 2 × SSC 溶液漂洗 2 次,每次 5 min,室温下再将切片置于 0.1 M HCl 中浸泡 5 ~ 10 min,于 2 × SSC 溶液中清洗 2 次,每次 5 min,后经 -20 °C 预冷的梯度酒精脱水(70%、85%、100%,由低浓度到高浓度),加热玻片至 56 °C。将玻片浸泡在变性液中,78 °C 下变性 8 min,置于 -20 °C 预冷的 70%、80%、90% 和 100% 乙醇梯度分别脱水 2 min,组织切片室温下自然干燥后,置于 45 °C ~ 50 °C 烤片机上预热 2 ~ 5 min 后与探针在 37 °C 保温箱中杂交过夜。将预热至 46 °C 的 50% 的甲酰胺/2 × SSC 溶液用于漂洗切片,共 3 次,每次 5 min,自然干燥后经二脒基苯基吡啶荧光染料(DAPI)复染,并置于避光荧光显微镜下观察。FISH 判读标准<sup>[6]</sup>: 在清晰的乳腺癌区域,计数至少 20 个细胞核内红色的 GSP HER2 和绿色的 CEP 17 荧光信号,分别记录 GSP HER2 和 CEP 17 的信号总数,再计算平均每个细胞 HER2 拷贝数、平均每细胞 CEP 17 拷贝数以及 GSP HER2 和 CEP 17 比值。(1)HER2(阴性结果): 双探针 HER2/CEP 17 比值 < 2.0 且平均 HER2 拷贝数/细胞 < 4.0; 单探针平均 HER2 拷贝数/细胞 < 4.0。(2)HER2(结果不确定): 双探针 HER2/CEP 17 比值 < 2.0 且平均 HER2 拷贝数/细胞为 < 6.0,但 ≥ 4.0; 单探针平均 HER2 拷贝数/细胞为 < 6.0,但 ≥ 4.0。(3)HER2(阳性结果): 双探针 HER2/CEP 17 比值 ≥ 2.0,或者双探针 HER2/CEP 17 比值 < 2.0 而平均 HER2 拷贝数/细胞 ≥ 6.0; 单探针平均 HER2 拷贝数/细胞 ≥ 6.0。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,首先使用单因素分析(秩和检验)各项临床病理指标,再用多因素 Logistic 回归分析 HER2 基因扩增情况与有统计学意义的指标的关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 乳腺癌组织中 HER2 蛋白和基因表达情况

(1)IHC 结果显示,乳腺癌组织中 HER2 蛋白主要表达于细胞膜,呈棕黄色或棕褐色, > 10% 的浸润癌细胞膜为不完整和/或弱到中等强度的细胞膜

着色,或 $\leq 10\%$ 的浸润癌细胞膜呈现强而完整的细胞膜着色(图1),341例免疫组化的结果均为(2+)

(2) FISH 结果显示,HER2 基因扩增阴性表现为橘红色与绿色信号比值 $< 2.0$ ,且橘红色信号平均

拷贝数 $< 4.0$ (图2A);不确定表现为橘红色与绿色信号比值 $< 2.0$ ,且橘红色信号平均拷贝数为 $< 6.0$ ,但 $\geq 4.0$ (图2B);表现为橘红色荧光信号呈簇出现(图2C)。341例乳腺癌病例中48例HER2基因扩增(14.08%)。

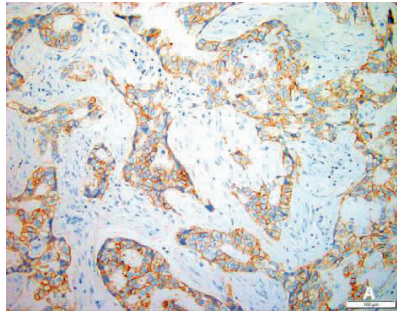


图1 乳腺癌组织中 HER2 蛋白表达(2+)(Envision 二步法 $\times 200$ )

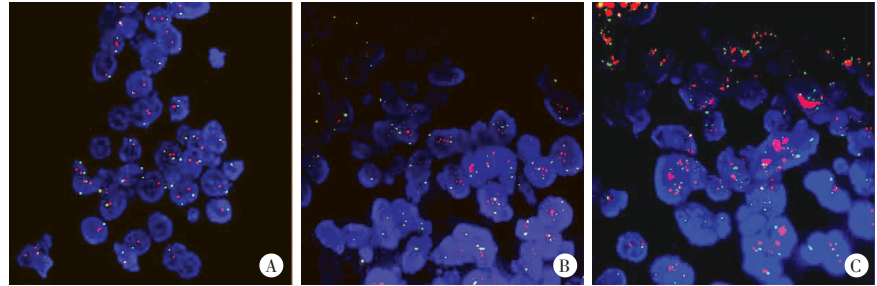


图2 FISH 检测乳腺癌组织中 HER2 基因的扩增情况(FISH 油镜)

A. 乳腺癌组织中 HER2 基因无扩增;B. 乳腺癌组织中 HER2 基因扩增不确定;C. 乳腺癌组织中 HER2 基因扩增阳性。

## 2.2 乳腺癌组织中 FISH 检测 HER2(2+) 扩增状况及其与临床病理特征关系

对341例乳腺癌患者免疫组化HER2(2+)的临床病理指标进行单因素分析,结果显示,HER2基因扩增状态与Ki-67、p53、ER和PR的表达显著相关( $P < 0.05$ ),而与年龄、乳房部位、病理学类型、病理组织学分级、肿瘤大小、肿瘤数目、有无淋巴结转移、有无脉管侵犯、有无神经侵犯等因素均无相关性( $P > 0.05$ ),见表1。经多因素Logistics回归分析结果显示,FISH检测阳性组相对于FISH检测阴性组,HER2基因扩增的独立预测因素为ER、PR均阴性,ER阳性或PR阴性及ER阴性或PR阳性,见表2。

表1 FISH 检测 HER2(2+) 扩增情况与乳腺癌患者临床病理特征关系

变量(n=341)	FISH 阴性组 (n=227)	FISH 不确定组 (n=66)	FISH 阳性组 (n=48)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)				0.30	0.86
<35	6	1	1		
$\geq 35$	221	65	47		
乳房部位				0.35	0.84
左	115	37	25		
右	111	27	23		
双	1	2	0		
病理类型				0.97	0.62
非特殊型浸润性癌	218	65	46		
浸润性小叶癌	4	0	0		
黏液腺癌	2	1	2		
小管癌	3	0	0		
组织学分级(WHO)				1.76	0.41
I	11	2	0		

续表 1

变量(n=341)	FISH 阴性组 (n=227)	FISH 不确定组 (n=66)	FISH 阳性组 (n=48)	$\chi^2$ 值	P 值
II	197	57	43		
III	19	7	5		
肿瘤大小(cm)				0.84	0.66
$\leq 2$	75	27	17		
2~5	139	34	26		
$\geq 5$	13	5	5		
肿瘤数量				3.56	0.17
单个	212	61	48		
多个	15	5	0		
是否淋巴结转移				0.48	0.79
无	139	41	27		
有	88	25	21		
是否脉管浸润				1.69	0.43
无	157	42	36		
有	70	24	12		
是否神经浸润				2.61	0.27
未见	207	60	47		
可见	20	6	1		
激素状态				14.02	$< 0.01$
ER-,PR-	34	12	16		
ER+,PR-或ER-,PR+	19	9	8		
ER+,PR+	174	45	24		
Ki-67				9.92	$< 0.01$
$\leq 14\%$	79	13	8		
$> 14\%$	148	53	40		
p53				7.03	0.03
-	146	35	22		
+	81	31	26		

表 2 Logistics 多因素分析 FISH 的影响因素

变量 (n = 341)	不确定组相较于阴性组			阳性组相较于阴性组		
	β 值	OR 值(95% CI)	P 值	β	OR 值(95% CI)	P 值
激素状态						
ER -, PR -	0.078	1.08(0.51, 2.30)	0.84	0.966	2.63(1.23, 5.61)	0.01
ER +, PR - 或 ER -, PR +	0.686	1.99(0.83, 4.77)	0.13	1.242	3.46(1.33, 8.99)	0.01
ER +, PR +		1			1	
Ki-67						
≤14%	-0.705	0.49(0.25, 0.98)	0.05	-0.683	0.51(0.22, 1.18)	0.12
>14%		1			1	
p53						
-	-0.399	0.67(0.38, 1.19)	0.17	-0.642	0.53(0.27, 1.02)	0.06
+		1			1	

### 3 讨论

乳腺癌居女性恶性肿瘤死因首位<sup>[1]</sup>。乳腺癌的主要治疗方式为放化疗、手术、中药、内分泌治疗等,其中手术和放化疗是最常见的治疗方式,这种传统的治疗方法不仅疗效不佳,而且对机体伤害巨大,因此寻找新的治疗方法显得尤为重要。直到 Salmon 等<sup>[7]</sup>于 1987 年首次报道 HER2 基因扩增的乳腺癌患者总生存期和复发时间明显缩短。癌基因 HER2 的表达可以激活 EGFR 信号通路,反映乳腺癌细胞的激活状态,提示细胞增殖能力提高<sup>[8]</sup>。目前新的治疗方式中,特异性 HER 受体家族靶向药物对 HER2 阳性乳腺癌治疗反应良好,已在很大程度上提高了乳腺癌患者的生存率,因此准确的判断 HER2 的状态对如何制定乳腺癌的临床治疗方案具有十分重要的意义<sup>[9]</sup>。

本研究主要选取已经确诊为原发浸润性乳腺癌病例,分别采用免疫组化及 FISH 两种方法检测,免疫组化结果显示 HER2 蛋白表达均为(2+),进行 FISH 的二次检测后,结果显示 HER2 基因扩增率为 14.08% (48/341)。说明免疫组化 HER2(2+)的结果与 FISH 检测 HER2 扩增的结果一致性存在差异,提示免疫组化 HER2(2+)患者有必要进行 FISH 检测,才能更好的评估 HER2 基因扩增状态,以便完善诊断,从而更好的指导临床治疗<sup>[10]</sup>。目前国内外报道 HER2 基因扩增率为 12.9% ~ 25%<sup>[11-12]</sup>。

相关文献报道,国内乳腺癌高发年龄段多在 45 ~ 55 岁,中位发病年龄多在 50 岁<sup>[1]</sup>,且年龄越低患者预后越差,年龄可作为影响预后的危险因素,本研究 341 例乳腺癌的中位发病年龄为 50 岁(25 ~ 75 岁),经单因素分析与 HER2 基因扩增无相关性(P > 0.05),与相关文献一致<sup>[11]</sup>。本研究中在乳腺癌

肿块发生部位上,左侧乳腺发生率稍高于右侧乳腺,同样经单因素分析不具有统计学差异(P > 0.05)。在乳腺癌中患者最主要就诊原因常为无痛性肿块,同时肿块直径越大预后越差,本研究经单因素分析 HER2 基因扩增与肿瘤直径无关(P > 0.05),而有文献报道,肿瘤直径 > 2cm 是预测 HER2 基因扩增的独立危险因素<sup>[11]</sup>,与本文研究果存在分歧,还有待扩大样本量进一步深入研究。

在临床病理学上通常将乳腺癌浸润性癌分为非特殊型浸润性癌、浸润性小叶癌、小管癌、黏液腺癌等。在本研究中 4 例浸润性小叶癌及 3 例小管癌无 HER2 基因扩增,329 例非特殊型浸润性癌中有 46 例 HER2 基因扩增(13.98%),5 例黏液腺癌中有 2 例 HER2 基因扩增(40%),单因素分析乳腺癌浸润性癌组织学分类与 HER2 基因扩增状态无统计学差异,该结论与相关报道一致<sup>[11]</sup>。乳腺癌中常做的免疫组化标记包括 HER2、Ki-67、p53、ER、PR,具有协助诊断、判断预后的作用。Ki-67 是一种与细胞周期密切相关的核蛋白,其表达水平与细胞增殖能力具有密切相关性<sup>[13]</sup>。本研究单因素分析 Ki-67 与 HER2 基因扩增状态之间存在正相关性,多因素 Logistics 回归分析显示与 HER2 基因扩增状态无相关性。而有文献报道,Ki-67 活性与 HER2 基因扩增状态无关<sup>[14]</sup>,与本文研究果较相符。P53 基因是一种存在于正常细胞中的重要抑癌基因,当 P53 基因发生突变时,并且在恶性肿瘤中突变率极高,丢失调控 DNA 修复及促进细胞凋亡的作用,诱导某些基因异常表达,从而引起细胞癌变,促进肿瘤的发生<sup>[15]</sup>。p53 突变蛋白过表达会导致肿瘤的组织学分级增高,患者的预后不良,相关文献中 p53 蛋白阳性与 HER2 基因扩增正相关,p53 的突变在患者预后判断中同样具有重要的意义<sup>[16]</sup>,与本文研究结果存在差

异,本研究多因素 Logistics 回归分析 p53 蛋白阳性与 HER2 基因扩增无关。本文通过单因素分析同时多因素 Logistics 回归分析也显示阳性组相对于阴性组, FISH 检测 HER2 扩增的独立预测因素为 ER - PR -, ER + PR - 及 ER - PR + ( $P < 0.05$ ), 与 Ning 等<sup>[17]</sup>研究结论基本一致。提示 ER、PR 与 HER2 可能存在共同的信号转导通路,使其互相影响<sup>[18]</sup>。同时多种研究表明 ER、PR 的表达情况可以间接反映 HER2 基因扩增情况,并且 ER - PR - 的患者预后更差<sup>[19]</sup>。杨雅洁等<sup>[20-21]</sup>报道影响 HER2 基因扩增的因素还有淋巴结阳性、病理组织学分级等,但本研究中尚未发现,很可能与收集的样本量相对较小有关,因此仍需要多中心、长期、并且加大样本量进行深入的研究。

综上所述,乳腺癌患者可通过免疫组化检测 HER2(2+)蛋白表达情况,同时检测 ER、PR 蛋白的表达具有一定的参考价值,可帮助预测 HER2 基因扩增情况。迄今 FISH 依然是检测 HER2 基因有无真正扩增的最好方法,可以为临床提供目前最精确的 HER2 基因状况<sup>[11]</sup>。而免疫组化具有标本要求低,经济实惠,操作简单等特点,因此联合免疫组化及 FISH 检测,能够得到准确的 HER2 表达水平,为乳腺癌靶向治疗提供理论依据。

#### 参考文献

- [1] 师金,梁迪,李道娟,等.全球女性乳腺癌流行情况研究[J].中国肿瘤,2017,26(9):683-690.
- [2] Ballinger TJ, Sanders ME, Abramson VG. Current HER2 Testing Recommendations and Clinical Relevance as a Predictor of Response to Targeted Therapy [J]. Clin Breast Cancer, 2015, 15(3):171-180.
- [3] KümLer I, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer [J]. Cancer Treat, Rev, 2014, 40(2):259-270.
- [4] He L, Du Z, Xiong X, et al. Targeting Androgen Receptor in Treating HER2 Positive Breast Cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7(1).
- [5] Min JS, Lee JJ, Kim HO, et al. Detection of internal mammary lymph node metastasis with 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with stage III breast cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(3):438-445.
- [6] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版) [J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4):262-267.
- [7] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. Science, 1987, 235(4785):177-182.
- [8] 陈梦云,高婉婉,许奕荟,等. HER2 相关基因的检测对于乳腺癌诊断及治疗中的意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(18):2701-2705.
- [9] Yongling J, Liming S, Xianghui D, et al. Clinicopathological variables predicting HER-2 gene status in immunohistochemistry-equivocal (2+) invasive breast cancer [J]. J Thorac Dis, 2014, 6(7):896-904.
- [10] 刘思诗,陈可心,耿敬姝.应用 2013 年 ASCO/CAP 指南对 Her-2IHC2+ 乳腺癌患者进行 Her-2FISH 分类 [J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(3):203-207.
- [11] 张明帅,王肖,蒋威华,等. 荧光原位杂交检测乳腺癌 HER2(+) 扩增状态及其与临床病理的相关性 [J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(9):652-655.
- [12] Murthy SS, Sandhya DG, Ahmed F, et al. Assessment of HER2/Neu status by fluorescence in situ hybridization in immunohistochemistry-equivocal cases of invasive ductal carcinoma and aberrant signal patterns: a study at a tertiary cancer center [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2011, 54(3):532-538.
- [13] Hu Y, Gu R, Zhao J, et al. Prognostic significance of Ki67 in Chinese women diagnosed with ER + /HER2 - breast cancers by the 2015 St. Gallen consensus classification [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):28.
- [14] 魏静远,王艳茹,段瑞,等. 乳腺癌 HER-2 基因扩增检测方法对比及与临床病理特征的关系 [J]. 贵州医药, 2017, 41(11):1126-1128.
- [15] 徐惠亮,金永锋,朱建明,等. P53 与 Ki67 表达与乳腺癌新辅助化疗疗效和临床特征的相关性研究 [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(6):494-496.
- [16] 巩雷,陈萍,程薇,等. 荧光原位杂交 (FISH) 检测乳腺癌中 HER-2 基因状态与 p53、Ki-67、TOPO II 表达的相关性 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(21):3382-3386.
- [17] Ning SF, Li JL, Luo CP, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 expression in breast cancer: correlation with clinical pathological features [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12):8740-8747.
- [18] Francesco S, Giuseppe B, Cinzia C, et al. Hormone Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer: Where we are now and where we are going [J]. Cancer treatment reviews, 2016, 46:20-26.
- [19] 胡永波,亓佳女. 乳腺浸润性导管癌 ER、PR 及 HER2 的表达 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(3):61-63.
- [20] 杨雅洁,孙艳花. 乳腺癌组织中 HER2 的表达及其与临床病理特征的关系 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2018, 58(1):55-59.
- [21] 连婧,马海霞,郝彦凤,等. 乳腺癌 HER2(2+) 基因状态与 HR P53 Ki67 的表达相关性 [J]. 中国药物与临床, 2018, 18(12):2223-2224.

(收稿日期:2019-10-11)

学术编辑:文彬)