

· 综述 ·

用于乳腺癌诊断、治疗决策、预后判断的免疫组织化学指标

祝旭龙¹ 程冲¹ 马佳¹ 王健雄^{1,2} 李建辉¹

【摘要】 随着乳腺癌诊治从规范化转向精准化,精准病理学概念逐渐被学者们所接受。评估一份乳腺癌标本,传统的临床病理学指标固然重要,一些乳腺癌的分子、基因标志物也意义重大,大部分可以直接或间接通过免疫组织化学的方法测得。笔者总结了能够指导乳腺癌诊断及鉴别诊断、反映乳腺癌复发转移风险及预后好坏和指导乳腺癌治疗决策的免疫组织化学指标,希望能给乳腺专科医师以参考。

【关键词】 乳腺肿瘤; 免疫组织化学; 诊断; 预后

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌术后病理报告,除了能够告诉临床医师肿瘤的大小、组织学分类、切缘情况、有无脉管癌栓、有无组织侵犯、淋巴结转移情况外,还包含一些免疫组织化学指标,这些分子标志物有的用于乳腺癌诊断,有的可以提示肿瘤的侵袭、转移能力及疾病的预后,有的可以指导后续的治疗决策。笔者总结了可以用于评估乳腺癌组织的分子标志物,大多数可以通过免疫组织化学方法检测,并对其临床意义进行了解读。

一、用于乳腺癌的诊断、鉴别诊断的指标

病理医师利用 HE 染色法确定乳腺肿瘤切片中有无浸润性癌时,经常遇到难以判断的病例。特殊情况下的高级别原位癌、特定排列的瘢痕组织、分化良好的浸润癌等,常出现相似的形态学表现。

乳腺导管和终末导管小叶单位(terminal duct-lobular units, TDLU)的终末导管衬覆上皮细胞有 2 种,即位于近基膜侧的肌上皮细胞和近腔侧的腺上皮细胞。自从 2002 年 Böcker 等^[1]提出乳腺定向干细胞(committed stem cell)的概念以来,腺上皮还是肌上皮来源,不再作为乳腺肿瘤良、恶性之分的标志。Böcker 等^[2]认为正常乳腺组织存在以下 5 种细胞:(1)定向干细胞(祖细胞、CK5/6 阳性、CK14 阳性);(2)腺中间细胞(表达 CK5/6、CK14、CK8/18/19);(3)腺上皮终末细胞(表达 CK8/18/19);(4)肌上皮前体细胞(表达 CK5/6、CK14、SMA);(5)肌上皮终末细胞(表达 SMA)。乳腺腺上皮和肌上皮细胞具有共同的祖细胞,这种细胞具有双向分化潜能,既能沿着腺上皮系分化,又能沿着肌上皮系细胞分化^[3]。

1. CK5/6

CK5/6 是一种基底细胞型细胞角蛋白,在正常乳腺组织中主要表达于乳腺的肌上皮和腺上皮,而在 DCIS 和浸润性导管癌中腺上皮和肌上皮的标志物表达率均降低。与乳腺普通型导管增生(usual ductal hyperplasia, UDH)相比,不典

型导管增生(atypical ductal hyperplasia, ADH)中 CK5/6 表达明显减少,而在低级别 DCIS 中,CK5/6 阳性细胞基本消失。绝大部分小叶原位癌和非典型小叶增生 CK5/6 为阴性^[4]。基底样乳腺癌(basal-like breast cancer, BLBC)是一种高级别癌,大部分为浸润性导管癌,来源较为原始,所以 CK5/6 表达阳性^[5]。

2. 34βE12、CK8/18

34βE12 是一组包括角蛋白 1、5、10、14 的高分子质量细胞角蛋白。在正常乳腺组织、乳腺良性增生性病变中 CK34βE12 表现为高表达,非典型导管增生、DCIS 中小部分表达,而在浸润性导管癌中低表达^[6-7]。另外,80%~100%的小叶原位癌明显表达 34βE12,阳性物质常常位于核周。CK8/18 为一种小分子细胞角蛋白,主要表达在乳腺腺上皮细胞,CK19 和(或)CK8/18 阳性、CK5/6 和(或)CK34βE12 阳性时倾向于 UDH;CK19 和(或)CK8/18 阳性、CK5/6 和(或)CK34βE12 阴性时倾向于 ADH/DCIS^[8]。

3. E-钙黏蛋白(E-cadherin)

E-cadherin 是钙黏蛋白家族成员,在上皮细胞中连接细胞骨架与细胞外环境,参与细胞信号传导^[9]。在正常乳腺组织中,E-cadherin 在肌上皮中呈颗粒状膜阳性,在腺上皮细胞中呈细胞膜强阳性,是区分 DCIS 和小叶原位癌的标志物;E-cadherin 几乎在所有的 DCIS 细胞上呈线状膜染色,而小叶原位癌的细胞膜大多不表达 E-cadherin^[10]。在鉴别诊断中,E-cadherin 经常与 34βE12 联用,DCIS 中 E-cadherin 阳性而 34βE12 染色阴性或减弱,小叶原位癌 E-cadherin 染色阴性而 34βE12 染色阳性^[11]。

4. 核蛋白 P63、SMA 及钙调蛋白(calponin)

核蛋白 P63 是 P53 的同系物,在多个器官的基底层上皮表达。P63 也是较好的乳腺肌上皮细胞标志物,特异性和敏感性较强,常被用于乳腺良、恶性肿瘤的辅助诊断^[12]。P63 常与 SMA 联用:一般而言,P63/SMA 双标记的肌上皮细胞呈簇状或与上皮细胞联结呈团状时可初诊为乳腺良性肿瘤;P63/SMA 双标记肌上皮细胞分布间断、呈细索条状时初诊为可疑癌细胞;P63/SMA 双标记肌上皮细胞散在、稀少或肌上皮消失时可诊断为癌细胞^[13-14]。calponin 是肌动蛋白、钙调蛋白和原肌球蛋白的结合蛋白,为细丝结合蛋白,调节平滑肌收缩,表达于分化成熟的平滑肌细胞。calponin 在

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.04.011

基金项目:陕西省科技重点创新团队项目(2014KCF24)

作者单位:710068 西安,陕西省人民医院肿瘤外科¹;716000 延安大学医学院研究生院²

通信作者:李建辉,Email:lijhmd@163.com

UDH、ADH、DCIS 的肌上皮细胞中的表达均为强阳性,管腔上皮可见 calponin 弱表达。与 SMA 相比,calponin 特异性强,但敏感度差^[15]。

5. 其他蛋白

CK7 与 CK14 为高分子细胞角蛋白,意义与 CK5/6 相似。细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 是一种原癌基因,定位于 12q13, cyclin D1 翻译的蛋白在乳腺癌组织中的表达显著高于正常乳腺组织和良性腺瘤组织^[16]。另外, S-100、CD10、CK14、P40、平滑肌肌球蛋白重链、SMA 为常用的乳腺肌上皮标志物,对于乳腺疾病诊断具有重要作用^[17-18]。

二、预测乳腺癌的侵袭、转移及预后的分子标志物

肿瘤的侵袭和转移是复杂的级联过程,包括肿瘤生长、浸润、新血管生成、肿瘤细胞进入血管或淋巴管,再从循环中侵入新器官形成继发肿瘤。乳腺癌可向腋窝淋巴结、骨髓、肺和脑等多处转移。目前,依照 ER、PR、HER-2 和 Ki67 的表达情况,可将乳腺癌划分为 4 种分子亚型,基本代表了乳腺癌不同的侵袭能力、复发转移风险、治疗反应和预后信息。但是,还有许多基因及蛋白标志物影响着乳腺癌的侵袭、转移和预后,有助于精确判断肿瘤的转归,也是治疗的潜在靶点。

1. β -连环蛋白(β -catenin)

β -catenin 是一种细胞骨架蛋白,主要位于细胞膜,在乳腺上皮中, β -catenin 游离量较少,通过介导与 E-cadherin 的相互作用,将细胞外黏附因子与细胞质内细胞骨架相互连接,以保持质膜的完整性,并参与细胞的黏附、迁徙与转移等过程^[19]。 β -catenin 异常表达时脱离细胞间连接进入细胞质或细胞核,将失去介导细胞间链接、黏附的功能,并引起某些癌基因的表达,导致细胞癌变、转移^[20]。 β -catenin 还是介导 Wnt 信号传导的关键分子,其在细胞核中决定着 Wnt 信号通路的开放或关闭,通过调节基因表达过程,在乳腺发育以及肿瘤发生的调控中起到了重要的作用^[21]。细胞膜中 β -catenin 的丢失以及细胞质、细胞核中 β -catenin 的高表达都可以经过不同的调节途径独立发生,诱导乳腺癌的发生,并影响乳腺癌的预后^[22]。

2. cyclin D1

Guo 等^[23]认为 cyclin D1 表达与 HER-2 表达呈负相关。乳腺癌组织中 cyclin D1 表达明显增高,促进肿瘤细胞增殖,从而使得肿瘤持续生长^[24]。Li 等^[25]认为 cyclin D1 的表达与乳腺癌的组织学分级及腋窝淋巴结转移正相关, cyclin D1 过表达可能导致 ER 阳性乳腺癌患者雌激素抑制治疗失败。

3. E-cadherin、连环蛋白 P120、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)

细胞间连接、细胞外基质等结构都是阻滞肿瘤细胞活动、侵袭、转移的自然屏障。在上皮细胞中, E-cadherin 将细胞外环境与细胞骨架相连接,并通过其保守的细胞质结构域与连环蛋白的相互作用参与细胞信号的传导。E-cadherin 表达下调使肿瘤细胞失去接触性抑制,细胞间连接松散,肿瘤细胞更易增长、脱落,从而获得很强的侵袭能力^[9,26]。在多种上皮源性肿瘤中, E-cadherin 表达明显减少或功能缺陷,黏附功能减弱是肿瘤细胞侵袭力强的关键因素^[27]。但是, Tang 等^[28]认为在三阴性乳腺癌(triple-negative breast

cancer, TNBC) 中 E-cadherin 的表达常为缺失或下调, E-cadherin 表达阳性的患者临床预后好, DFS 和 OS 都长。P120 是一种细胞黏附分子及细胞内信号传导分子,正常情况下表达在细胞膜,维持细胞黏附和发育过程。P120 控制着 E-cadherin 的表达水平,通过与 E-cadherin 的相互作用实现其生物学效应, P120 的异位表达下调了 E-cadherin 表达,细胞间黏附减少,肿瘤细胞易于扩散^[29]。Liu 等^[30]认为分化差、恶性程度高的肿瘤患者,往往出现 P120 的异常表达,促进肿瘤细胞的运动和浸润转移。细胞外基质由蛋白、蛋白多糖和胶原等组成,是阻止肿瘤侵袭和转移的重要屏障。乳腺癌细胞可分泌多种蛋白水解酶降解细胞外基质成分,促进癌细胞转移。MMP-2、MMP-9 等蛋白水解酶高表达的乳腺癌患者,复发和转移的风险增加, DFS 和 OS 都相应地降低,预后较差^[31]。

4. B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma 2, BCL-2)、nm23 基因、雄激素受体(androgen receptor, AR)

BCL-2 是一种凋亡蛋白,可存在于良性乳腺组织及恶性实体瘤(如胃癌、乳腺癌及卵巢癌)的细胞质及细胞膜,直接控制着细胞的生长及凋亡^[32]。不论是在激素受体阳性乳腺癌还是 TNBC 中, BCL-2 阳性的患者复发转移更晚、对于激素抑制治疗及化疗的反应更好、生存期更长^[33]。Min^[34]等认为 Ki67/BCL-2 高表达的早期浸润性导管癌患者,预后较差,不论是 PFS 还是 OS,都有所降低。

nm23 基因是一种肿瘤抑制基因,在多种实体瘤中的变化主要表现为等位基因的丢失。人类 nm23 基因分为 nm23H1 和 nm23H2,其中 nm23-H1 可以抑制人类肿瘤细胞的转移能力。nm23 基因表达阳性的乳腺癌患者预后较好,其分期较早,淋巴结转移晚,生存率明显高于 nm23 阴性的患者^[35]。

AR 在正常乳腺上皮细胞及 60%~80% 的乳腺癌细胞中均有表达^[36]。研究显示, AR 在 ER 阳性乳腺癌中的表达明显高于 TNBC,且在 AR 表达阳性患者中,未发生远处转移组较发生远处转移组肿瘤内 AR 的表达水平更高, AR 表达阳性的患者肿块较小,肿瘤分级相对较低,淋巴结及远处转移的发生相对较晚,为预后较好的指标^[37]。但是,也有学者认为雄激素及 AR 参与并促进了乳腺癌的进展及转移,异常高表达 AR 的患者预后较差^[36]。

三、BLBC 的相关分子标志物

BLBC 由 Brenton 等^[38]提出,其绝大部分为 TNBC, BLBC 在 TNBC 中大约占 50%~60%,而在所有类型乳腺癌中占 15%~20%。BLBC 常表达 CK5/6、CK17、CK14 等一种或几种基底或肌上皮标志物,同时常伴 EGFR 的过表达,此外, P53 也是基底细胞型常见的突变基因^[39]。在所有乳腺癌分子分型中, BLBC 的患者中位年龄较小、组织学分级较差、总体预后不良^[40]。CK5/6 在 TNBC 中的阳性率约为 50.5%,其表达阳性与乳腺癌组织学分级、淋巴结转移、病程发展、OS 及复发生存率密切相关,高表达 CK5/6 的乳腺癌有着较高的内脏转移率、脑转移率及局部复发率^[41]。EGFR 参与正常乳腺组织生长与发育的调节,高表达则抑制凋亡和促进肿瘤内血管增生,促进肿瘤进展和侵袭转移^[42]。P53 基因

在维持细胞的正常生长和分化中起着重要的调控作用,分为野生型和突变型 2 种,其中野生型 P53 基因为抑癌基因,而突变型 P53 抑制野生型 P53 活性,引起细胞转化,促进细胞癌变^[43]。通常免疫组织化学检测到的 P53 主要为突变型 P53,而野生型 P53 因半衰期太短而无法检测到。P53 高表达的乳腺癌细胞增殖旺盛,分化较差,与淋巴结转移密切相关,具有较强的转移和侵袭力,对乳腺癌预后的判断具有重要的指导意义^[44]。

四、影响乳腺癌治疗决策的分子标志物

目前关于乳腺癌治疗方案的选择,大多是参考分子分型及组织病理学指标制定。但是,仍然有相同组织学分期、相同分子分型的乳腺癌患者,对化疗及内分泌治疗等的反应不同,其原因可能是乳腺癌表达不同的基因、分子标志物,对其治疗反应造成一定的影响。

TOP2A 基因编码 DNA 拓扑异构酶 II α ,是核基质成分之一,在核内发挥作用,能调节核酸空间结构动态变化,参与 DNA 的复制、转录、重组及修复过程,不仅是肿瘤细胞增生的一个指标,也是蒽环类药物的治疗靶点^[45]。TOP2A 高表达的乳腺癌恶性程度较高,蒽环类单药或蒽环类联合化疗疗效较好^[45]。Tau 蛋白低表达的晚期乳腺癌患者,其紫杉类化疗的临床效果优于 Tau 高表达患者,以紫杉类为主的新辅助化疗方案更易使这部分患者获得 pCR^[46]。Yunokawa 等^[47]认为 CK5/6 可以作为有效的指标来评价 mTOR 抑制剂依维莫司对于 TNBC 的治疗效果,在预测 BLBC 的治疗效果上也可能发挥作用。

五、确定转移癌来源于乳腺的分子标志物

当有乳腺癌病史或乳腺肿瘤隐匿的患者发生肺部肿瘤,难以判断原发灶时,常用标志物是巨囊性病液体蛋白 15 (gross cystic disease fluid protein-15, GCDFP-15) 和甲状腺转录因子 1。GCDFP-15 主要在乳腺癌和皮肤附属器肿瘤中表达,其他恶性肿瘤的阳性率非常低,其阳性提示乳腺为原发灶^[48-49]。乳腺珠蛋白是一种分泌蛋白,属于子宫球蛋白基因家族的一员,在乳腺组织中的表达具有特异性^[49-50]。

六、结语

乳腺癌诊治离不开准确、严谨、详实的病理学报告,而细针穿刺、新辅助化疗后肿瘤组织量少、组织形态不典型,单纯阅读 HE 染色的病理切片,往往难以得到准确诊断。目前,乳腺肿瘤机制研究日渐成熟,许多相关的分子标志物被发现,明确这些分子标志物的表达情况,结合组织、细胞学特征,可以准确地得出病理诊断。乳腺癌规范化诊疗理念推广以来,为了体现肿瘤的预后与治疗导向,ER、PR、HER-2、Ki67 是病理报告要求的最基本的免疫组织化学检测项目,从而将乳腺癌分为 4 种分子分型。然而,即使相似甚至相同的检测结果,也时常出现不同的生物学行为及治疗反应。随着精准医学时代的到来,为了更精确地认识肿瘤特征,还有很多有意义的分子标志物可用于预测乳腺肿瘤的预后和可能的治疗反应。

参 考 文 献

[1] Böcker W, Moll R, Poremba C, et al. Common adult stem cells in the

human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept[J]. Lab Invest, 2002, 82(6):737-746.

- [2] Bocker W, Buerger H. Evidence of progenitor cells of glandular and myoepithelial cell lineages in the human adult female breast epithelium: a new progenitor (adult stem) cell concept[J]. Cell Prolif, 2003, 36 Suppl 1:73-84.
- [3] Yang X, Wang H, Jiao B. Mammary gland stem cells and their application in breast cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(6):10 675-10 691.
- [4] Lacroix-Triki M, Mery E, Voigt JJ, et al. Value of cytokeratin 5/6 immunostaining using D5/16 B4 antibody in the spectrum of proliferative intraepithelial lesions of the breast. A comparative study with 34betaE12 antibody [J]. Virchows Arch, 2003, 442(6):548-554.
- [5] Inanc M, Ozkan M, Karaca H, et al. Cytokeratin 5/6, c-Met expressions, and PTEN loss prognostic indicators in triple-negative breast cancer[J]. Med Oncol, 2014, 31(1):801.
- [6] Raju U, Crissman JD, Zarbo RJ, et al. Epitheliosis of the breast. An immunohistochemical characterization and comparison to malignant intraductal proliferations of the breast[J]. Am J Surg Pathol, 1990, 14(10):939-947.
- [7] de Deus Moura R, Wludarski SC, Carvalho FM, et al. Immunohistochemistry applied to the differential diagnosis between ductal and lobular carcinoma of the breast[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2013, 21(1):1-12.
- [8] Moriya T, Kozuka Y, Kanomata N, et al. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions[J]. Pathology, 2009, 41(1):68-76.
- [9] Burns WC, Thomas MC. The molecular mediators of type 2 epithelial to mesenchymal transition (EMT) and their role in renal pathophysiology [J]. Expert Rev Mol Med, 2010, 12: e17.
- [10] Lerwill MF. Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology [J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(8):1076-1091.
- [11] Brathauer GL, Moinfar F, Stamatakis MD, et al. Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal, and hybrid mammary intraepithelial neoplasias [J]. Hum Pathol, 2002, 33(6):620-627.
- [12] Aiad HA, Abd El-Halim Kandil M, Abd El-Wahed MM, et al. Diagnostic role of p63 immunostaining in fine needle aspiration cytology of different breast lesions [J]. Acta Cytol, 2011, 55(2):149-157.
- [13] Tse GM, Ni YB, Tsang JY, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of papillary lesions of the breast [J]. Histopathology, 2014, 65(6):839-853.
- [14] Altaf FJ, Mokhtar GA, Emam E, et al. Metaplastic carcinoma of the breast: an immunohistochemical study [J]. Diagn Pathol, 2014, 9:139.
- [15] Hilson JB, Schnitt SJ, Collins LC. Phenotypic alterations in ductal carcinoma in situ-associated myoepithelial cells: biologic and diagnostic implications [J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(2):227-232.
- [16] Sarkar S, Kanoi A, Bain J, et al. Correlation between cyclin D1 expression and standard clinicopathological variables in invasive breast cancer in Eastern India [J]. South Asian J Cancer, 2015, 4(4):155-159.
- [17] 李文华. 乳腺肌上皮细胞标记的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(3):309-312.
- [18] Tse GM, Tan PH, Lui PC, et al. The role of immunohistochemistry for

- smooth-muscle actin, p63, CD10 and cytokeratin 14 in the differential diagnosis of papillary lesions of the breast [J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60(3): 315-320.
- [19] Ye N, Wang B, Quan ZF, et al. The research progress of the interactions between miRNA and Wnt/beta-catenin signaling pathway in breast cancer of human and mice [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(3): 1075-1079.
- [20] Mei XD, Su H, Song J, et al. Prognostic significance of β -catenin expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Biosci Trends*, 2013, 7(1): 42-49.
- [21] Henry C, Quadir A, Hawkins NJ, et al. Expression of the novel Wnt receptor ROR2 is increased in breast cancer and may regulate both β -catenin dependent and independent Wnt signaling [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(2): 243-254.
- [22] Kim H, Seo EM, Sharma AR, et al. Regulation of Wnt signaling activity for growth suppression induced by quercetin in 4T1 murine mammary cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(4): 1319-1325.
- [23] Guo L, Liu S, Jakulin A, et al. Positive expression of cyclin D1 is an indicator for the evaluation of the prognosis of breast cancer [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18 656-18 664.
- [24] Bilalović N, Vranić S, Basić H, et al. Immunohistochemical evaluation of cyclin D1 in breast cancer [J]. *Croat Med J*, 2005, 46(3): 382-388.
- [25] Li Z, Cui J, Yu Q, et al. Evaluation of CCND1 amplification and CyclinD1 expression: diffuse and strong staining of CyclinD1 could have same predictive roles as CCND1 amplification in ER positive breast cancers [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(1): 142-153.
- [26] Blick T, Widodo E, Hugo H, et al. Epithelial mesenchymal transition traits in human breast cancer cell lines [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(6): 629-642.
- [27] Christofori G. New signals from the invasive front [J]. *Nature*, 2006, 441(7092): 444-450.
- [28] Tang D, Xu S, Zhang Q, et al. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 526-533.
- [29] Kourtidis A, Yanagisawa M, Huvelde D, et al. Pro-tumorigenic phosphorylation of p120 catenin in renal and breast cancer [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129964.
- [30] Liu X, Yi C, Wen Y, et al. Interactions between MUC and P120 catenin regulate dynamic features of cell adhesion, motility, and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(5): 1609-1620.
- [31] Ramos EA, Silva CT, Manica GC, et al. Worse prognosis in breast cancer patients can be predicted by immunohistochemical analysis of positive MMP-2 and negative estrogen and progesterone receptors [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2016, 62(8): 774-781.
- [32] Bouchalova K, Kharashvili G, Bouchal J, et al. Triple negative breast cancer - BCL2 in prognosis and prediction. Review [J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(12): 1166-1175.
- [33] Eom YH, Kim HS, Lee A, et al. BCL2 as a subtype-specific prognostic marker for breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2016, 19(3): 252-260.
- [34] Min KW, Kim DH, Do SI, et al. High Ki67/BCL2 index is associated with worse outcome in early stage breast cancer [J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1094): 707-714.
- [35] Hlupić L, Jakić-Razumović J, Božikov J, et al. Prognosis value of different factors in breast carcinoma [J]. *Tumori*, 2004, 90(1): 112-119.
- [36] Feng J, Li L, Zhang N, et al. Androgen and AR contribute to breast cancer development and metastasis: an insight of mechanisms [J]. *Oncogene*, 2017, 36(20): 2775-2790.
- [37] Huang W, Nie W, Zhang W, et al. The expression status of TRX, AR, and cyclin D1 correlates with clinicopathological characteristics and ER status in breast cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 4377-4385.
- [38] Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(29): 7350-7360.
- [39] Savage K, Leung S, Todd SK, et al. Distribution and significance of caveolin2 expression in normal breast and invasive breast cancer: an immunofluorescence and immunohistochemical analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110(2): 245-256.
- [40] Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1368-1376.
- [41] Inanc M, Ozkan M, Karaca H, et al. Cytokeratin 5/6, c-Met expressions, and PTEN loss prognostic indicators in triple-negative breast cancer [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1): 801.
- [42] Masuda H, Zhang D, Bartholomew C, et al. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2): 331-345.
- [43] Lialiaris TS, Georgiou G, Sivridis E, et al. Prognostic and predictive factors of invasive ductal breast carcinomas [J]. *J BUON*, 2010, 15(1): 79-88.
- [44] Calza S, Hall P, Auer G, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8(4): R34.
- [45] Bartlett JM, McConkey CC, Munro AF, et al. Predicting anthracycline benefit: TOP2A and CEP17-not only but also [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15): 1680-1687.
- [46] Wang K, Deng QT, Liao N, et al. Tau expression correlated with breast cancer sensitivity to taxanes-based neoadjuvant chemotherapy [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(1): 33-38.
- [47] Yunokawa M, Koizumi F, Kitamura Y, et al. Efficacy of everolimus, a novel mTOR inhibitor, against basal-like triple-negative breast cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(9): 1665-1671.
- [48] Gomez-Fernandez C, Jorda M, Delgado PI, et al. Thyroid transcription factor 1: a marker for lung adenocarcinoma in body cavity fluids [J]. *Cancer*, 2002, 96(5): 289-293.
- [49] Gown AM, Fulton RS, Kandalaf PL. Markers of metastatic carcinoma of breast origin [J]. *Histopathology*, 2016, 68(1): 86-95.
- [50] Ghaffari SR, Sabokbar T, Tahmasebi S, et al. Combining mammaglobin and carcinoembryonic mRNA markers for early detection of micrometastases from breast cancers - a molecular study of 59 patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2006, 7(3): 396-398.

(收稿日期: 2017-01-08)

(本文编辑: 刘军兰)

祝旭龙, 程冲, 马佳, 等. 用于乳腺癌诊断、治疗决策、预后判断的免疫组织化学指标 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(4): 243-246.