

P63在HER2低表达乳腺癌中的表达及临床意义

冯月^{1*}, 张立雪¹, 欧江华^{2#}

¹新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科(二病区), 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月1日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月5日

摘要

乳腺癌是全球女性常见的恶性肿瘤,而乳腺癌患者的转移和浸润是影响患者生存预后的主要因素。目前,临床上将乳腺癌分为四种,即Luminal A型、Luminal B型、HER2过表达型及三阴性乳腺癌,不同分子分型的乳腺癌细胞在增殖、凋亡、迁移、侵袭等方面具有明显差异,其中最常见的是HER2过表达型乳腺癌。HER2的过表达使乳腺癌细胞的转移风险增高,而且与雌孕激素受体的表达情况及患者生存预后相关。HER2过表达一定程度影响细胞的恶性增殖,是患者预后的独立危险因素。2021年HER2低表达这一概念的提出,将传统的“HER2阴性”细分为HER2零表达和HER2低表达,但其能否作为乳腺癌新的分型还需要进一步研究来验证。p63是p53家族的成员,在结构与功能上与p53高度同源,在肿瘤的发生发展及转移过程中至关重要。而在乳腺癌中,p63参与肿瘤细胞的侵袭和转移等重要过程,研究发现 $\Delta Np63$ 在HER2调节的细胞侵袭和散射中也起重要作用。 $\Delta Np63$ 就通常高表达于具有化生和基底样特征的肿瘤,这些肿瘤通常就是三阴性乳腺癌,目前部分HER2低表达人群仍被归类于三阴性乳腺癌中。因此,本文就p63蛋白与HER2低表达型乳腺癌及其相关性与临床意义等方面进行综述,为p63的意义及HER2低表达型乳腺癌的后续研究提供理论依据。

关键词

P63蛋白, HER2低表达, 乳腺癌, 预后

Expression and Clinical Significance of P63 in HER2 Low-Expression Breast Cancer

Yue Feng^{1*}, Lixue Zhang¹, Jianghua Ou^{2#}

¹The Third Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

*第一作者。

#通讯作者。

²The Second Ward of Breast Surgery, The Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 1st, 2023; accepted: Nov. 28th, 2023; published: Dec. 5th, 2023

Abstract

Breast cancer is a common malignant tumor in women all over the world, and the metastasis and invasion of breast cancer patients are the main factors affecting the survival prognosis. At present, there are four types of breast cancer: Luminal A, Luminal B, HER2 over-expression type and triple negative type. There are significant differences in proliferation, apoptosis, migration and invasion among breast cancer cells of different molecular types, the most common of which is HER2 over-expression. Overexpression of HER2 increases the metastatic risk of breast cancer cells and is associated with estrogen receptor and progesterone receptor expression and patient survival. The overexpression of HER2 may affect the malignant proliferation of cells to some extent and is an independent risk factor for the prognosis of patients. The concept of HER2 low-expression subdivides the traditional "HER2 negative" into HER2 zero-expression and HER2 low-expression in 2021, but whether it can be used as a new classification of breast cancer needs further study. P63 is a member of p53 family, which is highly homologous with p53 in structure and function, and plays an important role in tumorigenesis, development and metastasis. In breast cancer, p63 is involved in the invasion and metastasis of tumor cells. Δ Np63 also plays an important role in HER2-regulated cell invasion and scattering. Δ Np63 is usually highly expressed in tumors with metaplastic and basal-like features, and these tumors are usually triple-negative breast cancers, and some low-expression HER2 populations are still classified as triple-negative breast cancers. Therefore, this article reviews p63 protein and HER2 low-expression breast cancer and its correlation and clinical significance, which provides a theoretical basis for the follow-up study of p63 and HER2 low-expression breast cancer.

Keywords

P63 Protein, HER2 Low Expression, Breast Cancer, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是目前女性最常见的恶性肿瘤,其发病率呈逐年上升趋势,2023年全球最新癌症报告[1]显示,乳腺癌占比增高约达31%,新发病例约226万,远超女性其他癌症,已取代肺癌成为全球第一大癌,占全球癌症的11.7%。而在癌症死亡人数中,乳腺癌也位居全球女性癌症死亡人数榜首,约68万。目前临床上乳腺癌主要分为Luminal A型、Luminal B型和人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)过表达型以及三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)4种类型[2]。近年来,随着病理检测的改进及抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADC)的应用获得显著疗效[3], HER2低表达型乳腺癌渐渐进入人们的视野,其临床及分子表型特点也逐渐成为人们关注的焦点。研究发现ADC药物具有靶向选择性,利用HER2靶向单克隆抗体的高特异性和各种小分子的强效细胞毒性作用,ADC药

物通过旁观者效应在抗肿瘤治疗中发挥作用[4]。基于 DESTINY-Breast 01 I 期、II 期、DESTINY-Breast 03 III 期和 DESTINY-Breast 04 III 期临床试验的数据, 曲妥珠单抗(T-DXd)被批准用于化疗或复发的不可切除或转移性 HER2 低表达乳腺癌患者的治疗[5] [6] [7] [8]。DESTINY-Breast 04 III 期临床试验[6]进一步揭示, 在总人群中, T-DXd 组的 mPFS 有同样的获益结果(9.9 个月 VS 5.1 个月, $P < 0.0001$)。总生存率(OS)方面, HR 阳性人群中 T-DXd 组较 TPC 组延长 6.4 个月(23.9 个月 VS 17.5 个月, $HR = 0.64$, $P < 0.0028$); 总人群中 T-DXd 组与 TPC 组 OS 分别为 23.4 个月和 6.8 个月($HR = 0.64$, $P < 0.0010$)。

2. HER2 在乳腺癌中的应用及意义

2.1. HER2 的定义及结构

HER2 属于表皮生长因子受体家族(EGFR), 是一种存在于某些肿瘤细胞表面的跨膜受体蛋白, 具有酪氨酸激酶活性, 位于染色体 17q21, 分子量约为 185 kD, 故又称为 p185 [9]。HER2 蛋白由 ERBB2 基因编码, 是乳腺癌生物学中重要的原癌基因[10]。HER2 蛋白结构由 3 部分组成, 即胞外结合域(the extracellular domain, ECD)、跨膜结构域(a transmembrane domain, TM)及胞内结构域(an intracellular domain, ICD)。ECD 又可分 4 个亚结构域, 其中 I、III 亚结构域是配体的结合位点, 而 II、IV 亚结构域则存在丰富的半胱氨酸, 可以形成同源或异源二聚体。TM 通常为 α 螺旋结构。在 ICD 包含了重要的环状结构, 构成了酪氨酸激酶的活性位点[11] [12]。

2.2. HER2 介导的信号通路及功能

HER2 主要参与 RAS-RAF-MEK-ERK 及 PI3K-AKT-mTOR 通路。由于缺乏配体, HER2 与 HER3、HER4 等形成二聚体, 通过二聚化构象反应激活胞内的酪氨酸激酶, 完成下游信号通路的启动。在细胞膜内, 鸟苷酸交换因子(SOS)结合相应受体, 使质膜 RAS-GDP 转换为 RAS-GTP。之后激活丝氨酸-苏氨酸激酶(RAF)和具有双重激酶活性的 MEK。最终, 级联激活丝裂原活化蛋白激酶(ERK)。ERK 的激活将信号传至细胞核内, 使多种转录因子得到活化。另一方面, ERBB2 扩增导致 HER2 受体过度表达, 信号通路发生转导级联, 使细胞膜内侧的酪氨酸残基磷酸化, 激活磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein Kinase B, PKB)细胞信号通路, 诱导 AKT 活化; 同时激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路[13], 进一步激活了 mTOR。PI3K-AKT-mTOR 通路参与了细胞的增殖分化、迁移侵袭以及肿瘤的耐药敏感性, 使肿瘤细胞更具有侵袭性和传播性[14]。更为重要的是, 许多研究表明 HER2 所介导的这两条信号通路与多种癌症疾病紧密相关[15]。

2.3. HER2 的检测

随着新型 ADC 药物用于 HER2 低表达乳腺癌的治疗, 鉴别 HER2 零表达和 HER2 低表达亚型具有重要意义。现阶段, HER2 的检测分为基因诊断和蛋白检测 2 种。基因扩增情况采用原位杂交(*in situ hybridization*, ISH)法, 常用荧光原位杂交(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)。蛋白检测则采用免疫组织化学(*immunohistochemistry*, IHC)法, 目前临床上通常将二者联合判断制定诊疗方案[16]。当 IHC 结果提示 HER2 (3+)或(2+)且伴有 FISH 基因扩增者为 HER2 阳性, 即 HER2 过表达型乳腺癌, 而 IHC 结果显示 HER2 表达为(0)、(1+)或(2+)伴 FISH 显示基因无扩增定义为 HER2 阴性。

目前 HER2 的检测主要区分 HER2 基因有无扩增, 但不够敏感, HER2 在低范围内(0 和 1+)的染色强度差异较小, 病理阅片易受主观影响, 难以进一步在低表达中再细分。研究[17]显示, HER2 在肿瘤中的表达较为广泛, 从大约 1000 个分子到超过 1,000,000 个分子/细胞[18]。Moutafi M、Robbins CJ 等人确定了乳腺癌中未扩增 HER2 检测的最佳动态范围, 根据 HER2 范围的灵敏度和线性度重新设计了一种检测

方法[19],使 HER2 的分层更加精确。该方法使用定量免疫荧光与质谱标准化的 HER2 阵列耦合,测量绝对量的 HER2 蛋白在传统的组织学切片中的表达情况。

2.4. HER2 低表达型乳腺癌

DESTINY-Breast 04 临床试验研究发现,ADC 药物对 HER2 低表达乳腺癌患者的预后具有显著疗效,因此,对 HER2 的精准区分也成为乳腺癌病理领域的关注重点。“HER2 低表达”这一概念在 2021 年版《乳腺癌诊疗指南》中首次被提出,指南明确细化了既往定义为“HER2 阴性”乳腺癌的临床分型。许多诊疗指南也重新定义了 HER2 低表达乳腺癌的概念,即 IHC 检测为 1+或 2+伴有 ISH 结果为阴性者为 HER2 低表达[20]。2018 年版美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)/美国病理学家学会(College of American Pathologists, CAP)及 HER2 检测指南[21]研究表明,目前 HER2 低表达人群的治疗仍遵循 Luminal 型及 TNBC 的诊疗指南,这对于乳腺癌的精准治疗来说是不够的。HER2 过表达型乳腺癌细胞膜表面约有 200 万个 HER2 受体,而 HER2 低表达患者的肿瘤细胞表面只有少量的 HER2 表达,因此难以从曲妥、帕妥等靶向药物治疗中取得显著效果[22]。HER2 的过高表达是乳腺癌患者发生转移的重要因素之一,而乳腺癌患者转移又是患者死亡的主要因素。HER2 过表达促进以高耐药率和缩短生存率为特征的侵袭性疾病表型。HER2 的过度表达使肿瘤细胞更具转化活性[23],大大增加了复发转移的概率,缩短患者的无病生存期和总生存期。多项研究表明[4],HER2 基因的扩增与较高的癌症复发率和较短的无病和总生存期有关。研究[24]发现,组织学分级越高、有淋巴结转移的患者,HER2 的阳性表达率越高($P < 0.05$)。而 HER2 过表达者对化疗的耐药性更高。HER2 能够加快乳腺癌细胞生长,并与肿瘤恶性侵袭及 TNM 分期具有相关性[25]。在所有乳腺癌类型中,HER2 低表达乳腺癌患者总患病率约占所有乳腺癌患者的一半,激素受体阳性比例高于阴性,原发肿瘤体积相较于 HER2 无表达患者更大,且更易出现淋巴结转移。HER2 表达在单个肿瘤和转移灶间具有异质性,且随着疾病进展及治疗周期,表达状态也可能会有所改变[26]。HER2 低表达乳腺癌能否成为一种新的亚型及该类患者能否从传统的靶向治疗中改善预后是目前的聚焦点[27]。

2.5. HER2 在其他肿瘤中的表达情况及研究进展

ERBB2 原癌基因通过高水平扩增诱导 HER2 蛋白过表达,使细胞获得致癌性。现有的研究发现 HER2 参与多种肿瘤的生长分化,抑制肿瘤细胞凋亡,同时促进肿瘤细胞新生血管的形成,从而使肿瘤具备更强的侵袭性和转移性,包括乳腺癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌、膀胱癌等[28]。其中,在乳腺癌和胃癌中 HER2 的研究最为成熟。研究表明,HER2 过表达乳腺癌有更强的浸润性、更早的复发和转移可能性、患者的生存预后也相对更差。该类患者对化学疗法和激素疗法不敏感。超过 20%的胃癌患者病理提示 HER2 过表达。研究表明,HER2 表达患者的预后较不表达者更差,HER2 阳性的晚期胃癌患者通过靶向治疗可显著改善预后。但也有研究发现胃癌患者的预后与 HER2 是否过表达无关[29]。另外,HER2 结合肿瘤抗原标志物的血清学检验可为胃癌的诊断提供较高价值[30],是胃癌的早期筛查与后续病情进展状况监测的重要依据。HER2 在结直肠癌组织中已经报道了不同的 HER2 过表达率[31],并且 HER2 与其他 EGFR 家族及血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)联合检测对患者预后的判断具有重要意义[32]。随着疾病的逐渐进展,HER2 的活性也逐渐增高,同时提示肿瘤细胞的侵袭及转移风险也逐渐增高。在尿路上皮癌(Urothelial cancer, UC)中,HER2 高表达占比约 10%~20%,研究[33]发现 HER2 的单独表达或与 EGFR 及 ERBB3 共表达均与非肌层浸润性和肌层浸润性 UC 患者的生存有关。研究[34]显示,在肌层浸润性膀胱癌患者中,同步放疗和顺铂为基础的化疗的 HER2 阳性患者治疗后完全缓解率显著降低。另有研究[35]指出,HER2 在宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌中均呈过表达状态。但在输

卵管癌中是否存在过表达尚无定论。Shi 等[36]发现 HER2 在宫颈癌中表达有明显差异。在卵巢癌中 HER2 基因与其他信号通路(Wnt/ β -catenin) [37], 共同促进癌细胞发生转移。Kalogiannidis [38]等研究发现, HER2 表达量在 I 型子宫内膜癌的原发灶和转移灶中的表达不同, 是其独立预后因素。HER2 在子宫浆液性癌中也高度表达[39], 在 HER2 过表达的晚期或复发患者的化疗中加入曲妥珠单抗, 可显著提高患者无进展生存期进而改善预后。而在脑膜瘤中, HER2 的过表达调控相关信号传导通路, 从而促进肿瘤细胞增殖和分化, 并抑制肿瘤细胞凋亡[40]。同时 HER2 过表达也可影响 VEGF 水平, 使血管内皮细胞增殖促进新生血管形成, 为肿瘤细胞提供丰富的血流供应, 进而增加脑膜瘤术后复发风险[41]。

3. TP63 基因在乳腺癌中的应用及意义

3.1. TP63 基因及其编码的 p63 蛋白

肿瘤蛋白 63 (Tumor protein 63, p63)是 p53 基因家族的转录因子, 由 TP63 基因编码, 定位于染色体 3q27-29 上[42], 其下游为 p53 共有的靶基因, 故与 p53 高度同源, 该基因家族在肿瘤发生十分重要[43]。p63 激活 p53 相关基因及信号通路诱发细胞凋亡, 属于肿瘤抑制基因[44]。人 TP63 基因表达至少 6 种 mRNA 变体, 编码 6 种不同的蛋白异构体[45]。根据有无完整的 N 端转录激活域(TAD), 分为全长亚型(TAp63)和 N 端截断氨基缺失亚型(Δ Np63), 后者在 N 端只有一段不完整的 TAD [46] [47], 二者表达的蛋白作用相反; 根据 C 端的剪接方式不同, 又分为 α 、 β 、 γ 三个亚型[48], 其中 α 为全长的亚型, β 为在外显子 12 之后截断形成的亚型, γ 为剪切掉外显子 11~14 后增加外显子 15 后所形成的亚型。

3.2. p63 在乳腺癌中的意义及相关研究

在正常乳腺组织中, p63 是一种特异的肌上皮细胞标记物, 其表达提示肌上皮表型, 有较强的特异性和敏感性, 可用于乳腺病变的辅助诊断[49]。 Δ Np63 亚型(主要为 Δ Np63 α)主要表达于成年基底上皮细胞[50]和胸腺上皮细胞[51], 主要维持乳腺上皮细胞的基底细胞特性、调节腔细胞增殖和分化[52]。TAp63 主要是一个封闭的二聚体, 由于其 C 端和 N 端的特殊结构域阻断了寡聚结构域, 故活性较低。先前的研究[53]也已经揭示 TAp63 亚型可以触发细胞凋亡和坏死, 在上皮组织、神经元和生殖系中, TAp63 亚型在 DNA 损伤或其他应激反应中表达[42]; 而 Δ Np63 可以促进细胞活力和增殖。这两个亚型在肿瘤的发生和发展中发挥重要作用。p63 主要参与细胞周期调控、增殖和发育、DNA 损伤反应的相关代谢、介导 p53 相关的信号通路以及参与肿瘤的形成与凋亡等。其翻译产物对维持人上皮干细胞群至关重要[54], 对于包括乳腺在内的所有上皮组织的正常发育[55]也是必要的。

为了研究 p63 在基底细胞中的功能作用, Marta 等人建立了诱导表达两种主要 N 端 p63 亚型 TAp63 α 和 Δ Np63 α 的 MDA-MB468 细胞株, 从研究中得出结论[56], 在基础 A 型 TNBC 细胞中, Δ Np63 α 对基因表达的影响比 TAp63 α 强得多。虽然 p63 主要与乳腺细胞分化和干细胞调节有关, 但我们发现 p63 的一个主要作用是调节细胞粘附, 这是肿瘤细胞转移和侵袭的重要过程。这种作用在间叶型 TNBC 细胞中未见, 提示其功能依赖于谱系, 反映了 Δ Np63 α 在原发性乳腺癌中的表达。另有实验[57]表明, p63 的缺失与乳腺癌的发展和转移具有相关性, 但研究结果尚未统一, 可能与 p63 基因具有两个启动子和多种内含子剪切方式, 编码产生多种亚型 p63 蛋白有关, 其相关作用有待进一步研究。苗洋洋等[58]研究也表明, 在浸润性乳腺癌患者中 p63 几乎无表达, 但针对淋巴结转移者, p63 在无淋巴结转移中的表达高于淋巴结转移者, 说明 p63 缺失与乳腺癌发展及转移有关。

3.3. p63 在其他肿瘤中的表达情况及研究进展

不同组织器官、生长发育时期及病理生理条件的变化等均会影响 p63 基因的调控, 从而导致蛋白亚

型异常表达。p63 在不同病理类型的肺癌中表达不同，在肺鳞癌的诊断的灵敏度高达 93.75% [59]，可较好的鉴别鳞癌和腺癌。食管癌组织中 p63 的阳性率明显高于癌旁组织[60]，同时有淋巴结转移的食管癌组织中 p63 的阳性表达率明显高于无淋巴结转移者。除此，p63 可调节一组不同的 miRNA，其中 miR-205 为公认靶点[61]，是膀胱癌和胰腺癌上皮-间充质转化及转移的抑制因子。Martens 等[62]研究发现 p63 蛋白与 HPV 感染及宫颈癌密切相关，但各 p63 亚型的表达及作机制目前尚未明确。Tuppi M 等研究[63]发现，通过干扰激活 TAp63 α 激酶进一步抑制 TAp63 α ，可以在卵巢癌治疗期间预防卵巢早衰。李冰等人研究[64]发现，p63 在前列腺疾病中有鉴别作用，在大多良性增生或低级别上皮肉瘤中 p63 呈阳性，在高级别上皮肉瘤中 p63 表达间断性消失，而在前列腺癌中绝大多数呈阴性表达。基底细胞消失是前列腺癌的重要依据，但由于 p63 在基底细胞中呈间断性表达，其阴性结果不能直接诊断前列腺癌。Kumakura 等的研究[65]进一步证实，p63 与膀胱癌的进展及复发转移有直接相关性，p63 阳性组患者的无复发生存率较 p63 阴性组低。

4. p63 与 HER2 低表达的相关性

目前部分 HER2 低表达患者仍被归类于 TNBC 中，而 Δ Np63 就通常高表达于具有化生和基底样特征的乳腺癌，大多表现为 TNBC [66] [67]。HER2 在乳腺癌的发生和转移中起着重要作用。在小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)驱动的 ERBB2 转基因小鼠的肿瘤发生模型中，发现 Δ Np63 是 HER2 型乳腺癌肿瘤干细胞(The cancer stem cell, CSC)的主调节因子[68] [69]。钙粘连蛋白(E-cadherin)是转移抑制因子，有研究[70]指出， Δ Np63 通过促进 E-cadherin 而发挥 HER2 诱导的细胞侵袭的抑制作用，在 HER2 调节的细胞侵袭和散射中发挥作用。但现有的理论及临床研究暂未明确二者间的相关性。

5. 讨论

p63 是目前具有鉴别性的乳腺肌上皮细胞标记物，有较强的特异性和敏感性，能客观地展现腺泡和导管的细胞学结构，对乳腺疾病的诊断及鉴别起到较好的辅助作用。肌上皮细胞是否表达是诊断导管或小叶增生还是原位癌变、乳头状瘤或乳头状癌、原位癌或浸润癌，良性假浸润性病变或癌性浸润等的重要参考指标。HER2 在乳腺癌的发生发展、侵袭预后及抗 HER2 靶向治疗中起着重要作用。HER2 过表达对乳腺癌的预后评价及指导治疗有重要意义。近年来，抗 HER2 靶向治疗一直是乳腺癌研究的热点。这些研究结果加深了我们对低表达乳腺癌的分型与诊疗方案的认识，但目前还不够系统，HER2 低表达也暂未被单独定义。由于 HER2 低表达乳腺癌患者的比例较大，只有开发精准医学策略才能提高这些患者的生存率，这也强调了这一亚群患者在未来实践中的重要性。目前 p63 在乳腺癌中的研究取得进展，与乳腺癌的诊断及患者预后相关，并对 HER2 低表达乳腺癌患者的治疗提供思路。但现阶段对 p63 的检测不统一，对不同 p63 亚型的生物学功能及作用机制缺乏完整、系统的认识，p63 与肿瘤侵袭和转移的关系各文献报道不尽相同，目前尚无定论。这将成为今后对 p63 研究的主题，研究结果可以为 HER2 低表达乳腺癌提供更为精准的治疗方案。此外，对于在乳腺良恶性肿瘤的鉴别诊断以及分化程度的判定中，p63 也发挥重要作用。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., *et al.* (2021) Erratum to "Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up": *Annals of Oncology* 30; 2019: 1194-1220. *Annals of Oncology*, **32**, 284. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2158>

- [3] Tarantino, P., Hamilton, E., Tolaney, S., *et al.* (2020) HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1951-1962. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>
- [4] Najjar, M.K., Manore, S.G., Regua, A.T. and Lo, H.W. (2022) Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Genes*, **13**, Article 2065. <https://doi.org/10.3390/genes13112065>
- [5] Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., *et al.* (2020) Abstract PD3-06: Updated Results from DESTINY-Breast01, a Phase 2 Trial of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in HER2 Positive Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research*, **81**, PD3-06.
- [6] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 9-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>
- [7] Modi, S., Saura, C., Yamashita, T., *et al.* (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 610-621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>
- [8] Cortés, J., Kim, S., Chung, W., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 1143-1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
- [9] Yarden, Y. (2001) Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer. *Oncology*, **61**, 1-13. <https://doi.org/10.1159/000055396>
- [10] Hayes, D. (2019) HER2 and Breast Cancer—A Phenomenal Success Story. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1284-1286. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1909386>
- [11] Sliwkowski, M.X. (2003) Ready to Partner. *Nature Structural Biology*, **10**, 158-159. <https://doi.org/10.1038/nsb0303-158>
- [12] Niazi, S., Purohit, M., Sonawani, A. and Niazi, J.H. (2018) Revealing the Molecular Interactions of Aptamers That Specifically Bind to the Extracellular Domain of HER2 Cancer Biomarker Protein: An *in silico* Assessment. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*, **83**, 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2018.06.003>
- [13] 马心迪, 张香梅, 刘运江. HER2 低表达乳腺癌诊断和治疗研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(12): 873-879.
- [14] Marchiò, C., Annaratone, L., Marques, A., *et al.* (2021) Evolving Concepts in HER2 Evaluation in Breast Cancer: Heterogeneity, HER2-Low Carcinomas and beyond. *Seminars in Cancer Biology*, **72**, 123-135. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.016>
- [15] Mccubrey, J., Steelman, L., Chappell, W., *et al.* (2012) Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR Cascade Inhibitors: How Mutations Can Result in Therapy Resistance and How to Overcome Resistance. *Oncotarget*, **3**, 1068-1111. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.659>
- [16] 刘月平, 步宏, 杨文涛. 2019 版中国乳腺癌 HER2 检测指南更新解读[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(3): 182-185.
- [17] Defazio-Eli, L., Strommen, K., Dao-Pick, T., *et al.* (2011) Quantitative Assays for the Measurement of HER1-HER2 Heterodimerization and Phosphorylation in Cell Lines and Breast Tumors: Applications for Diagnostics and Targeted Drug Mechanism of Action. *Breast Cancer Research*, **13**, R44. <https://doi.org/10.1186/bcr2866>
- [18] Onsum, M., Geretti, E., Paragas, V., *et al.* (2013) Single-Cell Quantitative HER2 Measurement Identifies Heterogeneity and Distinct Subgroups within Traditionally Defined HER2-Positive Patients. *The American Journal of Pathology*, **183**, 1446-1460. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.07.015>
- [19] Moutafi, M., Robbins, C., Yaghoobi, V., *et al.* (2022) Quantitative Measurement of HER2 Expression to Subclassify ERBB2 Unamplified Breast Cancer. *Laboratory Investigation*, **102**, 1101-1108. <https://doi.org/10.1038/s41374-022-00804-9>
- [20] 黄香, 蒋梦萍, 包胜南, 等. 2021 年 CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(3): 209-215.
- [21] Wolff, A.C., Hammond, M.E.H., Allison, K.H., *et al.* (2018) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2105-2122.
- [22] Li, Y., Sun, Y., Kulke, M., *et al.* (2021) Targeted Immunotherapy for HER2-Low Breast Cancer with 17p Loss. *Science Translational Medicine*, **13**, eabc6894. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc6894>
- [23] 姜聪, 黄元夕. 系统免疫炎症反应指数对乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解的预测作用及其与 p53 的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(10): 756-760.
- [24] 霍斌亮, 祝旭龙, 田有伏, 等. her2、ki67、EGFR 表达与乳腺癌生物学行为的关系及其预测复发转移的 ROC 分析[J]. 现代医学, 2022, 50(10): 1248-1255.
- [25] 娄立平. T1-2 期伴 1-3 个腋窝淋巴结转移术后未行放射治疗的乳腺癌患者局部复发风险及生存分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2019.

- [26] 陈欣, 李兰, 张帆. HER2 低表达乳腺癌的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(8): 972-976.
- [27] Won, H.S., Ahn, J., Kim, Y., *et al.* (2022) Clinical Significance of HER2-Low Expression in Early Breast Cancer: A Nationwide Study from the Korean Breast Cancer Society. *Breast Cancer Research*, **24**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01519-x>
- [28] Park, J., Hong, K., Kirpotin, D., *et al.* (1997) Anti-HER2 Immunoliposomes for Targeted Therapy of Human Tumors. *Cancer Letters*, **118**, 153-160. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(97\)00326-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(97)00326-1)
- [29] 姜晨霞, 黄华. HER-2 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 交通医学, 2023, 37(3): 252-254, 258.
- [30] 李玲. HER-2 联合血清肿瘤标志物检测在胃癌诊断中的临床价值[J]. 广州医药, 2023, 54(7): 30-34.
- [31] Ross, J., Fakih, M., Ali, S., *et al.* (2018) Targeting HER2 in Colorectal Cancer: The Landscape of Amplification and Short Variant Mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*, **124**, 1358-1373. <https://doi.org/10.1002/encr.31125>
- [32] 鲁全芝, 等. EGFR、Her-2 及 VEGF 在结直肠癌组织中的表达及对患者治疗效果的影响[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(10): 18-22.
- [33] Patelli, G., Zeppellini, A., Spina, F., *et al.* (2022) The Evolving Panorama of HER2-Targeted Treatments in Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review and Future Perspectives. *Cancer Treatment Reviews*, **104**, Article ID: 102351. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102351>
- [34] 陶铸磊, 方立, 马琪. 靶向 HER2 治疗药物在转移性尿路上皮癌中的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(9): 847-851.
- [35] 李科翰, 黄文斌, 朱雪琼. 人表皮生长因子受体 2 基因在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 浙江医学, 2022, 44(17): 1901-1904, 1910.
- [36] Shi, H., Shao, Y., Lu, W. and Lu, B.J. (2021) An Analysis of HER2 Amplification in Cervical Adenocarcinoma: Correlation with Clinical Outcomes and the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification. *The Journal of Pathology Clinical Research*, **7**, 86-95. <https://doi.org/10.1002/cip2.184>
- [37] 刘芬芬, 高倩, 程民, 等. 人表皮生长因子受体 2 与 wnt/ β -catenin 信号相互作用促进卵巢癌细胞转移[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(3): 331-338.
- [38] Kalogiannidis, I., Petousis, S., Bobos, M., *et al.* (2014) HER-2/Neu Is an Independent Prognostic Factor in Type I Endometrial Adenocarcinoma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **290**, 1231-1237. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3333-2>
- [39] Fader, A., Roque, D., Siegel, E., *et al.* (2018) Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2044-2051. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.5966>
- [40] Yamanouchi, K., Kuba, S. and Eguchi, S. (2020) Hormone Receptor, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2, and Ki-67 Status in Primary Breast Cancer and Corresponding Recurrences or Synchronous Axillary Lymph Node Metastases. *Surgery Today*, **50**, 657-663. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01831-8>
- [41] Li, G., Jia, X., Zhao, Q., *et al.* (2020) The Expression of Epidermal Growth Factor Receptor 1 and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Based on Tumor Location Affect Survival in Gastric Cancer. *Medicine*, **99**, e20460. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000020460>
- [42] Fisher, M.L., Balint, S. and Mills, A.A. (2020) p63-Related Signaling at a Glance. *Journal of Cell Science*, **133**, jcs228015. <https://doi.org/10.1242/jcs.228015>
- [43] Finlan, L. and Hupp, T. (2007) p63: The Phantom of the Tumor Suppressor. *Cell Cycle*, **6**, 1062-1071. <https://doi.org/10.4161/cc.6.9.4162>
- [44] Harikrishnan, V., Titus, A.S., Cowling, R.T. and Kailasam, S. (2019) Collagen Receptor Cross-Talk Determines α -Smooth Muscle Actin-Dependent Collagen Gene Expression in Angiotensin II-Stimulated Cardiac Fibroblasts. *The Journal of Biological Chemistry*, **294**, 19723-19739. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009744>
- [45] King, K. and Weinberg, W. (2007) p63: Defining Roles in Morphogenesis, Homeostasis, and Neoplasia of the Epidermis. *Molecular Carcinogenesis*, **46**, 716-724. <https://doi.org/10.1002/mc.20337>
- [46] Bourdon, J.C. (2007) p53 and Its Isoforms in Cancer. *British Journal of Cancer*, **97**, 277-282. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603886>
- [47] Irwin, M. and Kaelin, W. (2001) Role of the Newer p53 Family Proteins in Malignancy. *Apoptosis*, **6**, 17-29. <https://doi.org/10.1023/A:1009663809458>
- [48] 罗志刚, 朱明华, 宝建中. p63 基因的研究进展[J]. 医学综述, 2005, 11(5): 441-443.
- [49] 刘国新, 马沛, 易建华. 34 β E12、CK5/6、p63、SMA 在乳腺增生、不典型增生与原位癌鉴别诊断中的价值[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(1): 28-30.

- [50] Mills, A., Zheng, B., Wang, X., *et al.* (1999) p63 Is a p53 Homologue Required for Limb and Epidermal Morphogenesis. *Nature*, **398**, 708-713. <https://doi.org/10.1038/19531>
- [51] Crum, C.P. and McKeon, F.D. (2010) p63 in Epithelial Survival, Germ Cell Surveillance, and Neoplasia. *Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease*, **5**, 349-371. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102117>
- [52] Yalcin-Ozuysal, O., Fiche, M., Guitierrez, M., *et al.* (2010) Antagonistic Roles of Notch and p63 in Controlling Mammary Epithelial Cell Fates. *Cell Death and Differentiation*, **17**, 1600-1612. <https://doi.org/10.1038/cdd.2010.37>
- [53] Koga, F., Kawakami, S., Kumagai, J., *et al.* (2003) Impaired Delta Np63 Expression Associates with Reduced β -Catenin and Aggressive Phenotypes of Urothelial Neoplasms. *British Journal of Cancer*, **88**, 740-747. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600764>
- [54] Yang, A., Schweitzer, R., Sun, D., *et al.* (1999) p63 Is Essential for Regenerative Proliferation in Limb, Craniofacial and Epithelial Development. *Nature*, **398**, 714-718. <https://doi.org/10.1038/19539>
- [55] McKeon, F. (2004) p63 and the Epithelial Stem Cell: More than Status Quo? *Genes & Development*, **18**, 465-469. <https://doi.org/10.1101/gad.1190504>
- [56] Nekulova, M., Holcakova, J., Gu, X., *et al.* (2016) Δ Np63 α Expression Induces Loss of Cell Adhesion in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 782. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2808-x>
- [57] 赵海燕, 沈卫达. p63 蛋白在年轻乳腺癌不同分子分型中的表达及与腋淋巴结转移的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3769-3770.
- [58] 苗洋洋. 免疫组化双染法在乳腺早期浸润癌病理诊断中的应用[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [59] 王建国, 史春云, 王建飞, 等. 癌组织 TTF-1、CK7 及 p63 蛋白检测对不同病理类型 NSCLC 的鉴别诊断价值[J]. 山东医药, 2016, 56(45): 60-62.
- [60] 赵震, 胡惠军, 古彩虹. 食管癌组织中 BDNF、TrkB、Ki-67 和 p63 蛋白的表达及临床意义[J]. 海南医学, 2021, 32(24): 3141-3144.
- [61] Yoh, K. and Prywes, R. (2015) Pathway Regulation of p63, a Director of Epithelial Cell Fate. *Frontiers in Endocrinology*, **6**, Article 51. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00051>
- [62] Martens, J., Arends, J., Van Der Linden, P., *et al.* (2004) Cytokeratin 17 and p63 Are Markers of the HPV Target Cell, the Cervical Stem Cell. *Anticancer Research*, **24**, 771-775.
- [63] Tuppi, M., Kehrlouesser, S., Coutandin, D., *et al.* (2018) Oocyte DNA Damage Quality Control Requires Consecutive Interplay of CHK2 and CK1 to Activate p63. *Nature Structural & Molecular Biology*, **25**, 261-269. <https://doi.org/10.1038/s41594-018-0035-7>
- [64] 李冰. 免疫组化在前列腺穿刺活检中的诊断意义[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(24): 13.
- [65] Kumakura, Y., Rokudai, S., Iijima, M., *et al.* (2017) Elevated Expression of Δ Np63 in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Science*, **108**, 2149-2155. <https://doi.org/10.1111/cas.13394>
- [66] Du, Z., Li, J., Wang, L., *et al.* (2010) Overexpression of Δ Np63 α Induces a Stem Cell Phenotype in MCF7 Breast Carcinoma Cell Line through the Notch Pathway. *Cancer Science*, **101**, 2417-2424. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01700.x>
- [67] Koker, M. and Kleer, C. (2004) p63 Expression in Breast Cancer: A Highly Sensitive and Specific Marker of Metaplastic Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, **28**, 1506-1512. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000138183.97366.fd>
- [68] Yallowitz, A., Alexandrova, E., Talos, F., *et al.* (2014) p63 Is a Prosurvival Factor in the Adult Mammary Gland during Post-Lactational Involution, Affecting PI-MECs and ErbB2 Tumorigenesis. *Cell Death and Differentiation*, **21**, 645-654. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.199>
- [69] Memmi, E., Sanarico, A., Giacobbe, A., *et al.* (2015) p63 Sustains Self-Renewal of Mammary Cancer Stem Cells through Regulation of Sonic Hedgehog Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 3499-3504. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500762112>
- [70] Liang, S., Tang, X., Ye, T., *et al.* (2022) HER2 Induces Cell Scattering and Invasion through Δ Np63 α and E-Cadherin. *Biochemistry and Cell Biology*, **100**, 403-412. <https://doi.org/10.1139/bcb-2022-0099>