

三阴性乳腺癌中间质-上皮细胞转化因子及脂肪酸合成酶的表达情况及对预后的影响

蒋威华, 伊丽娜, 张晨光, 雪来提·派祖拉, 许文婷, 欧江华

(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, 830011)

摘要: **目的** 观察间质-上皮细胞转化因子(c-Met)及脂肪酸合成酶(FASN)在三阴性乳腺癌患者中的表达情况及对预后的影响。**方法** 采用免疫组织化学染色法(SP)检测218例三阴性乳腺癌组织及癌旁组织中c-Met及FASN蛋白的表达水平,观察c-Met及FASN阳性表达情况,并探讨其与临床病理特征的关系及对预后的影响。**结果** 218例患者中c-Met阳性表达130例(59.6%),FASN阳性表达142例(65.1%),高于癌旁组织,且c-Met及FASN阳性表达与患者腋窝淋巴结转移情况、TNM分期和组织学分级相关($P<0.05$),但与肿瘤直径无关($P>0.05$)。FASN阳性表达与糖尿病及体质指数相关。生存分析显示,三阴性乳腺癌患者c-Met及FASN阳性表达患者的5年无瘤生存期短于阴性表达患者($P<0.05$)。**结论** c-Met及FASN阳性表达参与了三阴性乳腺癌的侵袭、发展、复发及转移过程,可作为判断三阴性乳腺癌预后不良的生物学指标。

关键词: 间质-上皮细胞转化因子; 脂肪酸合成酶; 三阴性乳腺癌; 预后; 无瘤生存期

中图分类号: R 737.9; R 730.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)08-016-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20210355

Expression of mesenchymal-epithelial transition factor and fatty acid synthase in triple-negative breast cancer and their impacts on prognosis

JIANG Weihua, YI Lina, ZHANG Chenguang, Xuelaiti · PAIZULA, XU Wenting, OU Jianghua

(The Second Ward of Department of Breast Surgery, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011)

Abstract: **Objective** To observe the expression of mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) and fatty acid synthase (FASN) in patients with triple-negative breast cancer, and their impacts on prognosis. **Methods** Immunohistochemical staining (SP) method was used to detect the expression levels of c-Met and FASN protein in 218 cases of triple-negative breast cancer tissues and adjacent tissues, and the relationships between positive expression of c-Met, FASN and clinicopathological characteristics as well as their impacts on prognosis. **Results** Among 218 patients, 130 cases (59.6%) had positive c-Met expression, and 142 cases (65.1%) had FASN positive expression, which were significantly higher than those of the adjacent tissues, and the positive expression levels of c-Met and FASN were correlated with axillary lymph node metastasis, TNM staging and histological grading ($P<0.05$). However, they were not correlated with tumor diameter ($P>0.05$). Positive expression of FASN was also related to diabetes and body mass index. Survival analysis showed that the five-year tumor-free survival of triple negative breast cancer patients with positive expression of c-Met and FASN protein was significantly shorter than those of negative expression ones ($P<0.05$). **Conclusion** The positive expression of c-Met and FASN is involved in the invasion, development, recurrence and metastasis of triple-negative breast cancer, and can be used as one of the biological indicators to judge the poor prognosis of triple-negative breast cancer.

Key words: mesenchymal-epithelial transition factor; fatty acid synthase; triple-negative breast cancer; prognosis; tumor-free survival

乳腺癌是女性最常见恶性疾病,手术治疗、放化疗、内分泌治疗、靶向治疗和免疫治疗疗效显著,但仍有部分患者出现原发性耐药和复发转移^[1]。三阴性乳腺癌(TNBC)是乳腺癌中最具侵袭性的亚型,目前治疗手段较少,与非三阴性乳腺癌患者比较,预后极差^[2-3],至今仍不能采用单因素或多因素模型来完全解释其发生及发展机制,因此生物学预后因子对TNBC的预后判断和临床治疗具有重要作用。间质-上皮细胞转化因子(c-Met)属于酪氨酸激酶受体家族(RTKS)成员,与其配体肝细胞生长因子(HGF)相结合后,可激活下游信号传导通路,参与肿瘤细胞生长、增殖、转移等重要生物学活动^[4-5]。研究^[6]显示,MET阳性TNBC患者总生存期较短,其死亡风险是阴性患者的1.779倍,而针对c-Met阳性的TNBC患者靶向治疗时应联合MET和表皮生长因子受体(EGFR)才能获益更大。研究^[7]发现,脂肪酸合成酶(FASN)在乳腺癌患者中表达水平越高,肿瘤恶性程度越高,肿瘤复发、转移及患者死亡的风险越高^[8]。TNBC患者中,联合抑制FASN和EGFR的活性可起到协同增强抗肿瘤作用,因此封锁FASN和EGFR靶点在TNBC临床治疗模式中,是一个新的治疗方向^[9]。本研究检测c-Met及FASN在TNBC中的表达,探讨c-Met及FASN与TNBC患者临床病理特征的关系及其对预后的影响,对与EGFR有协同抗肿瘤作用两项指标进行联合检测,以期为此类患者进行更精确的预后判断并提供可能的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2013—2015年在新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺外科行手术切除且术后常规病理检查确诊为TNBC的218例女性患者的临床资料,年龄27~71岁,中位年龄46岁,分别选取患者癌组织及癌旁组织。纳入标准:①首次治疗并可实施手术的患者;②雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(HER2)表达均为阴性的浸润性乳腺癌患者;③有完整病理资料及随访资料者。排除标准:①ER、PR、HER2表达均为阴性的原位癌患者;②非三阴性浸润性乳腺癌患者。

1.2 实验方法

采用免疫组织化学染色法(SP)检测c-Met蛋

白及FASN蛋白表达水平,免疫组织化学试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。标本经10%福尔马林固定,石蜡包埋,4 μm厚切片,常规脱蜡,经梯度酒精水化,磷酸盐缓冲液(PBS)(pH值=7.4)浸洗5 min,反复浸洗3次,然后高温、高压抗原修复1 min,蒸馏水冲洗3 min,反复冲洗2次,再用PBS冲洗3次,每次2 min,切片置于湿盒中,每张切片滴加过氧化氢甲醇溶液50 mL,室温下(约20℃)孵育10 min,封闭内源性过氧化酶活性,采用PBS冲洗3次,每次5 min;滴加第一抗体,c-Met稀释度为1:200,FASN为1:100,孵育4℃过夜,PBS冲洗5 min,反复3次;滴加检测试剂,室温下孵育30 min,最后再用PBS冲洗3次,每次5 min;滴加显色试剂,苏木素复染,脱水,分色,以PBS代替一抗做阴性对照,以选取的乳腺癌组织切片做阳性对照。

1.3 c-Met及FASN表达结果判读标准

c-Met蛋白主要存在于胞膜上,由2名病理科医师采取双盲观测,将阳性细胞占比和细胞染色强度作为综合判断标准。阳性细胞染色占比计分标准:阴性为0分,阳性细胞占比<25%计1分,25%~50%计2分,>50%~75%计3分,>75%计4分;染色强度计分标准:无染色为阴性计0分,淡黄色为弱阳性计1分,深黄色为中性计2分,棕褐色为强阳性计3分。2项指标相加得分≤4分为阴性,>4分为阳性。

FASN阳性表达为胞浆染色棕色,将标本切片的染色强度和阳性细胞染色占比分别记分后相加,所得分数即为最后评分。染色强度评分判定标准:染色不显色为0分,染色呈浅棕色为1分,染色呈棕色为2分,染色呈深棕色为3分;阳性细胞染色占比计分标准:阳性细胞染色占比≤1%为0分,>1%~10%为1分,>10%~50%为2分,>50%~80%为3分,>80%为4分。总分<4分为阴性,总分≥4分为阳性。

1.4 随访

本研究随访时间自术后开始计算,随访截至2020年5月,主要生存期评估指标为5年无瘤生存时间(DFS)。DFS指从术后第1天至肿瘤局部复发、区域性复发或远处转移的时间;局部复发指乳腺癌术后同侧乳腺或胸壁再次出现同一性质肿瘤;区域性复发指乳腺癌区域淋巴结(腋窝、锁骨上/下及内乳淋巴结)清扫术后再次出现肿瘤;远处转移指乳腺癌术后,肿瘤细胞通过任一转移

途径转移到远离原发部位的组织和器官,并生长出同一性质肿瘤。

1.5 统计学分析

数据均采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析处理,计数资料采用 χ^2 检验, Kaplan-Meier 法进行生存分析,并使用 Log-rank 检验比较组间生存曲线差异,本研究所有检验水准均取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 c-Met 及 FASN 在 TNBC 癌组织中的表达情况及其与临床病理特征的关系

218 例 TNBC 组织中, c-Met 蛋白阳性表达 130 例,阳性率 59.6%; 癌旁组织中, c-Met 蛋白阳性表达 65 例,阳性率 29.8%。c-Met 在癌组织中的阳性表达率高于癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.05$)。FASN 阳性表达 142 例(65.1%), 癌旁组织中阳性表达 30 例(13.8%), TNBC 癌组织中 FASN 阳性表达率高于癌旁组织,差异有

统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 c-Met 及 FASN 在 TNBC 癌组织及癌旁组织中的表达情况[n(%)]

组织	c-Met 表达		FASN 表达	
	+	-	+	-
癌组织	130(59.6) [*]	88(40.4)	142(65.1) [*]	76(34.9) [*]
癌旁组织	65(29.8)	153(70.2)	30(13.8)	188(86.2)

c-Met: 间质-上皮细胞转化因子; FASN: 脂肪酸合成酶。
与癌旁组织比较, * $P < 0.05$ 。

卡方检验结果显示,腋窝淋巴结转移患者的 c-Met 及 FASN 阳性表达率高于腋窝淋巴结未转移者,临床分期Ⅲ期患者阳性表达率高于Ⅰ期患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但与肿瘤直径无关($P > 0.05$)。合并糖尿病患者中, FASN 阳性表达率高于无糖尿病患者,且体质量指数越高, FASN 的阳性表达率也越高,差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 c-Met 的阳性表达与糖尿病及体质量指数无相关性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 c-Met 及 FASN 在 TNBC 组织的表达及与临床病理特征的关系[n(%)]

临床特征		n	c-Met 表达		χ^2	P	FASN 表达		χ^2	P
			阳性	阴性			阳性	阴性		
肿瘤直径	<2 cm	55	29(52.7)	26(47.3)	1.648	0.439	30(54.5)	25(45.5)	4.114	0.128
	2~5 cm	124	78(62.9)	46(37.1)			87(70.2)	37(29.8)		
	>5 cm	39	23(59.0)	16(41.0)			25(64.1)	14(35.9)		
腋窝淋巴结	转移	66	46(69.7)	20(30.3)	3.983	0.046	50(75.8)	16(24.2)	4.701	0.030
	无转移	152	84(55.3)	68(44.7)			92(60.5)	60(39.5)		
临床分期	Ⅰ期	50	22(44.0)	28(56.0)	6.643	0.036	21(42.0)	29(58.0)	16.30	0.001
	Ⅱ期	110	70(63.6)	40(36.4)			79(71.8)	31(28.2)		
	Ⅲ期	58	38(65.5)	20(34.5)			42(72.4)	16(27.6)		
组织学分级	Ⅰ级	15	5(33.3)	10(66.7)	6.365	0.041	4(26.7)	11(73.3)	11.18	0.004
	Ⅱ级	129	75(58.1)	54(41.9)			85(65.9)	44(34.1)		
	Ⅲ级	74	50(67.6)	24(32.4)			53(71.6)	21(28.4)		
糖尿病	有	29	16(55.2)	13(44.8)	0.276	0.599	24(82.8)	5(17.2)	4.574	0.032
	无	189	114(60.3)	75(39.7)			118(62.4)	71(37.6)		
体质量指数	<18.5 kg/m ²	4	1(25.0)	3(75.0)	2.053	0.561	0(0.0)	4(100)	13.33	0.004
	18.5~<24.0 kg/m ²	102	62(60.8)	40(41.2)			60(58.8)	42(41.2)		
	24.0~<28.0 kg/m ²	70	42(60.0)	28(40.0)			49(70.0)	21(30.0)		
	≥28 kg/m ²	42	25(59.5)	17(40.5)			33(78.6)	9(21.4)		

2.2 c-Met 及 FASN 阳性表达的 TNBC 患者生存情况分析

218 例患者中, 54 例(24.8%) 出现复发转移,复发转移患者及未复发转移患者的 c-Met 及 FASN 表达情况见表 3。

统计结果显示, c-Met 及 FASN 阳性表达患者的 5 年无瘤生存率均低于阴性表达患者($P < 0.05$)。130 例 c-Met 阳性和 88 例阴性患者 5 年无瘤生存率分别为 70.0% 和 82.9%。c-Met 阳性

和阴性表达患者的生存率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图 1。

142 例 FASN 表达阳性患者 5 年复发转移 42 例, 5 年无瘤生存率为 70.4%; 76 例 FASN 阴性表达患者中复发转移 12 例,5 年无瘤生存率为 84.2%,差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图 2。

3 讨 论

c-Met是原癌基因c-Met编码的蛋白,编码该

表 3 TNBC 患者复发远处转移情况[*n*(%)]

复发转移情况	c-Met 表达		FASN 表达	
	+	-	+	-
复发转移(<i>n</i> = 54)	39(72.2)	15(27.8)	42(77.8)	12(22.2)
无复发转移(<i>n</i> = 164)	91(55.5)	73(44.5)	100(61.0)	64(39.0)

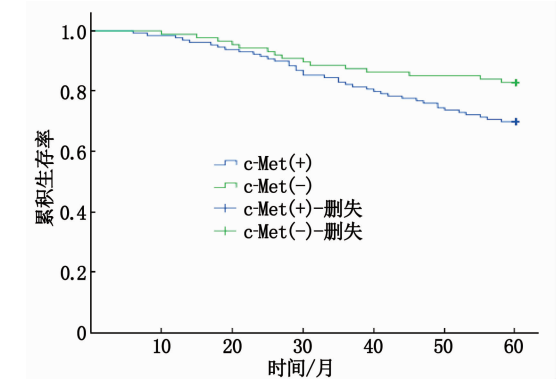


图 1 c-Met 表达与 TNBC 患者无瘤生存率关系

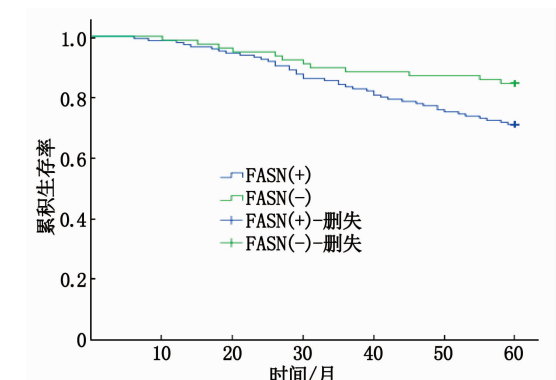


图 2 FASN 表达与 TNBC 患者无瘤生存率的关系

受体的基因位于 7 号染色体 7q21-q31 上,属于酪氨酸激酶受体家族(RTKS)成员,主要存在于上皮细胞的胞膜上^[4],可促进肿瘤组织新血管形成、淋巴管生成、肿瘤细胞增殖分化、抵抗肿瘤细胞凋亡等,影响恶性肿瘤浸润和晚期远处转移^[10]。研究^[11-13]发现,c-Met 在结肠癌、胰腺癌、肝癌等多种恶性肿瘤浸润、复发和晚期远处转移中起着至关重要作用。

本研究结果显示,218 例 TNBC 癌组织中 c-Met 蛋白阳性表达 130 例,阳性表达率为 59.6%,TNBC 癌组织中 c-Met 蛋白阳性表达率高于癌旁组织,与 ZAGOURI F 等^[14]研究结果相近,且 c-Met 阳性率随着 TNBC 组织学分级与 TNM 分期的增加而增高,腋窝淋巴结转移患者的 c-Met 阳性率高于腋窝淋巴结未转移患者,表明 c-Met 高表达与癌细胞的侵袭性及增殖活力有关,但具体机制还需进一步研究。生存分析显示,c-Met 阳性的 TNBC 患者预后较差。c-Met 蛋白表达阳性

在多项研究^[15]中被证明是乳腺癌预后不良的因素。一项荟萃分析^[16]结果显示,c-Met 蛋白高表达在各亚型乳腺癌患者中均有较差的总生存期(OS)及 DFS,可作为判断乳腺癌患者预后的重要指标。研究^[17]认为,c-Met 的表达与 TNBC 关系密切,c-Met 阳性的 TNBC 患者有较低的无瘤生存率和 OS,推测 c-Met 蛋白高表达在 TNBC 细胞的增殖、进展及转移中起着重要作用,但如果要将 c-Met 作为肿瘤治疗靶点,还应考虑 TNBC 中 EGFR 的表达状态。研究^[18]表明,TNBC 患者联合表达 Met 和 EGFR 的患者无病生存情况显著差于只表达 EGFR 的患者,因此 TNBC 的靶向治疗应联合 Met 和 EGFR 才能使其治疗获益。

FASN 是脂肪酸合成的关键酶,位于细胞胞浆内,是一种二聚体蛋白,具有多种酶活性^[19]。FASN 在多种恶性肿瘤组织中呈高表达状态,而在正常组织中不表达或低表达。研究^[20]显示,FASN 表达水平与乳腺肿瘤恶性程度关系密切,且对预后有一定的判断作用。

本研究 FASN 在 TNBC 癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织,同时,FASN 的表达状态与患者腋窝淋巴结转移、组织学分级、2 型糖尿病及肥胖有关($P < 0.05$),这与相关研究^[21]结果相符。FONTANELLA C 等^[22]研究结果显示,与非肥胖患者相比,肥胖 TNBC 患者中,体质量指数越高,生存期越短,因此肥胖是影响患者预后的一项危险因素。肥胖患者就诊时肿瘤直径较大,淋巴结分期和临床分期较高,肿瘤侵袭性更强,最终可导致较差的预后^[23]。本研究随访结果显示,FASN 在 TNBC 组织中阳性表达患者预后较阴性表达患者预后差。研究发现,高表达 FASN 可导致耐药的发生,降低 FASN 表达可增强化疗药物的敏感性^[24],TNBC 组织中 FASN 高表达致化疗不敏感可能是导致此类患者预后较差的一个因素,建议 TNBC 且肥胖患者应适当控制体质量,糖尿病患者有效控制血糖,降糖的同时降低 FASN 的活性,以获取更好的疗效。研究^[9]发现,针对 FASN 靶点的治疗,联合抑制 EGFR 和 FASN 活性不但具有较强的抗肿瘤作用,而且对化疗药物有耐药性的 TNBC 也有效,因此同时封锁 FASN 和 EGFR 靶点在 TNBC 是一个新的治疗方向。

TNBC 的预后受多种生物学因素影响,包括多种蛋白相互作用、基质环境、基因拷贝数等。本研究检测 c-Met 及 FASN 在 TNBC 中的表达结果

发现,c-Met 及 FASN 在 TNBC 癌组织中的阳性率均高于癌旁组织, c-Met 及 FASN 阳性表达患者的 5 年无瘤生存率均低于阴性表达患者,说明 c-Met及 FASN 的阳性表达影响 TNBC 患者的预后。c-Met 和 FASN 都与 EGFR 有协同抗肿瘤作用,针对 TNBC 的这两个靶点治疗,都需要联合抑制 EGFR。本研究首次探讨 2 项指标与 TNBC 治疗及预后相关指标的关联性,为阐明 TNBC 细胞增殖、进展、转移的机制及靶向药物的研制提供一定依据,同时也可作为判断 TNBC 患者预后的检测指标。

参考文献

- [1] PRASANNA T, WU F, KHANNA K K, *et al.* Optimizing poly (ADP-ribose) polymerase inhibition through combined epigenetic and immunotherapy[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(11): 3383–3392.
- [2] YI Y W, YOU K, BAE E J, *et al.* Dual inhibition of EGFR and MET induces synthetic lethality in triple-negative breast cancer cells through downregulation of ribosomal protein S6[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(1): 122–132.
- [3] GAULE P, MUKHERJEE N, CORKERY B, *et al.* Dasatinib Treatment Increases Sensitivity to c-Met Inhibition in Triple-Negative Breast Cancer Cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4): 548–548.
- [4] REN X, YUAN L, SHEN S, *et al.* C-Met and ER β expression differences in basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 11385–11395.
- [5] AYOUB N M, AL-SHAMI K M, ALQUDAH M A, *et al.* Crizotinib, a MET inhibitor, inhibits growth, migration, and invasion of breast cancer cells in vitro and synergizes with chemotherapeutic agents[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4869–4883.
- [6] SIMICZYJEW, ALEKSANDRA, DRATKIEWICZ, *et al.* Combination of EGFR Inhibitor Lapatinib and MET Inhibitor Foretinib Inhibits Migration of Triple Negative Breast Cancer Cell Lines[J]. *Cancers*, 2018, 10(9): 335–335.
- [7] BUENO M J, QUINTELA-FANDINO M. Emerging role of Fatty acid synthase in tumor initiation; implications for cancer prevention[J]. *Mol Cell Oncol*, 2020, 7(2): 1709389.
- [8] MENENDEZ J A, LUPU R. Fatty acid synthase regulates estrogen receptor- α signaling in breast cancer cells[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(2): e299.
- [9] GIRÓ-PERAFITA A, PALOMERAS S, LUM D H, *et al.* Preclinical evaluation of fatty acid synthase and EGFR inhibition in triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4687–4697.
- [10] ERICA LEONETTI, LUISA GESUALDI, KATIA CORANO SCHERI, *et al.* Arnold LEnders JThomas SM. c-Src Recruitment Is Involved in c-Met-Mediated Malignant Behaviour of NT2D1 Non-Seminoma Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 320.
- [11] CHUN H W, HONG R. Significance of PD-L1 clones and C-MET expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5487–5498.
- [12] NAN L, QIN T, XIAO Y, *et al.* Pancreatic stellate cells facilitate perineural invasion of pancreatic cancer via HGF/c-met pathway[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(9/10): 1289–1298.
- [13] LEE S J, LEE J, PARK S H, *et al.* C-MET overexpression in colorectal cancer: a poor prognostic factor for survival[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(3): 165–169.
- [14] ZAGOURI F, BAGO-HORVATH Z, RÖSSLER F, *et al.* High MET expression is an adverse prognostic factor in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(5): 1100–1105.
- [15] BREEN L, GAULE P B, CANONICI A, *et al.* Targeting c-Met in triple negative breast cancer; preclinical studies using the c-Met inhibitor, Cpd A[J]. *Investig New Drugs*, 2020, 38(5): 1365–1372.
- [16] ZHAO X, QU J, HUI Y, *et al.* Clinicopathological and prognostic significance of c-Met overexpression in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 56758–56767.
- [17] KIN Y J, CHOI J S, SEO J, *et al.* MET is a potential target for use in combination therapy with EGFR inhibition in triple-negative/basal-like breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(10): 2424–2436.
- [18] Yi Y W, You K, Bae E J, *et al.* Dual inhibition of EGFR and MET induces synthetic lethality in triple-negative breast cancer cells through downregulation of ribosomal protein S6[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(1): 122–132.
- [19] SHI B, JIANG Y, CHEN Y, ZHAO Z, *et al.* Variation in the Fatty Acid Synthase Gene (FASN) and Its Association with Milk Traits in Gannan Yaks[J]. *Animals (Basel)*. 2019, 9(9): 613–613.
- [20] FLORIS A, MAZAREI M, YANG X, *et al.* SUMOylation Protects FASN Against Proteasomal Degradation in Breast Cancer Cells Treated with Grape Leaf Extract[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4): 529.
- [21] GIRÓ-PERAFITA A, SARRATS A, PÉREZ-BUENO F, *et al.* Fatty acid synthase expression and its association with clinico-histopathological features in triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74391–74405.
- [22] FONTANELLA C, LEDERER B, GADE S, *et al.* Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome; a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(1): 127–139.
- [23] GONDO N, SAWAKI M, HATTORI M, *et al.* Impact of BMI for clinical outcomes in Japanese breast cancer patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(3): 230–240.
- [24] BAUERSCHLAG D O, MAASS N, LEONHARDT P, *et al.* Fatty acid synthase overexpression; target for therapy and reversal of chemoresistance in ovarian cancer[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 146–146.