论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201411051

不同分子分型乳腺癌的临床特征及预后分析

陈辉亚,张献全 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院肿瘤科)

[摘要] **目的** 探讨不同分子分型乳腺癌的临床特点以及预后。**方法** 收集重庆医科大学附属第二医院2009年1月至2012年4月收治的乳腺癌患者中有完整临床病历和随访资料的手术女性乳腺癌患者247例,根据雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER-2)、ki-67的表达情况将乳腺癌分为Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性型4个类型,分析各临床特征对预后的差异及影响预后的因素。**结果** Luminal A型117例(47.4%)、Luminal B型56例(22.7%)、Her-2过表达型15例(6.1%)和三阴性型59例(23.9%),各分子分型在组织分级、肿瘤直径、靶向治疗的差异有统计学意义($P<0.05$)。对各类型转移部位差异进行Fisher确切概率计算,提示Luminal B型、三阴性型转移率较其他类型高,分别为19.6%、17.0%,其中转移部位以骨转移最为常见,但各类型转移部位的差异无统计学意义($P>0.05$)。采用COX回归分析单因素、多因素分析结果显示肿瘤分期、脉管侵犯是影响乳腺癌患者总生存率和无病生存率的独立预后因素。**结论** 不同分子分型乳腺癌的临床病理不同,其中luminal B型、三阴性型乳腺癌预后较差。

[关键词] 乳腺肿瘤;分子分型;临床特征;预后

[中图法分类号] R394.3;R730.4;R737.9 [文献标志码] A

Clinical characteristics and prognosis analysis of different subtypes of breast cancer

Chen Huiya, Zhang Xianquan (Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical characteristics and prognosis analysis of different molecular subtypes of breast cancer. **Methods** Clinical data of 247 patients with histopathologically confirmed resectable breast cancer, who were treated in our hospital from January 2009 to April 2012, were collected and analyzed in this study. The molecular subtypes were categorized as Luminal A subtype, Lumihal B subtype, human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) over-expression subtype and triple negative subtype based on the expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER-2 and ki-67 protein. The correlation of prognosis of different molecular subtypes was analyzed. **Results** Among the 247 cases of breast cancer, Luminal A, Lumihal B, HER-2 over-expression and triple negative subtypes accounted for 117 cases(47.4%), 56 cases(22.7%), 15 cases(6.1%) and 59 cases(23.9%), respectively. There were statistically significant differences in the tissue grading, tumor size and targeted therapy among different molecular subtypes($P<0.05$). Fisher exact calculation of metastatic sites of each subtype suggested that the metastasis rates of Luminal B and triple negative subtypes were 19.6% and 17.0%, respectively, higher than those of the other subtypes. The most common metastasis site was bone metastasis, without statistically significant differences among different subtypes($P>0.05$). Univariate and multivariate analysis showed that organization classification and pathological types were independent prognostic factors affecting the disease free survival and the overall survival. **Conclusion** Different subtypes of breast cancer have different clinical

[通信作者] 张献全,E-mail: xqzhng@126.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150310.1653.013.html(2015-03-10)

characteristics. Luminal B and triple negative subtypes have poor prognosis.

[**Key words**] breast cancer; subtypes; clinical characteristics; prognosis

Corresponding author: Zhang Xianquan, E-mail: xqzhng@126.com

乳腺癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一[1]。据世界卫生组织国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)统计,2008年全球女性乳腺癌新发病例占全部女性恶性肿瘤发病的22.9%,病死率占所有女性恶性肿瘤死亡的13.7%[2]。由于生活方式、环境等改变,我国乳腺癌的发病率显著增加[3-4]。随着医疗水平的提高,乳腺癌在预防、诊断、治疗及预后方面有了重大突破。近年来,对乳腺癌分子分型的研究已成为热点[5-14]。在第13届St Gallen国际乳腺癌会议上,根据基因水平确定了一个新的乳腺癌分子分型标准,将乳腺癌分为4型:Luminal A型、Luminal B型、Her-2过表达型和三阴性型4个类型[11],其中每一个类型有特定的分子和临床特征,这将影响其预后和治疗[12]。本研究旨在分析不同分子分型患者的临床特点、生存情况以及预后,为指导临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集重庆医科大学附属第二医院2009年1月至2012年4月收治的有完整临床病历和随访资料的手术女性乳腺癌患者247例,年龄25~88岁(中位年龄51岁),平均随访时间23个月,中位随访时间24个月,患者均接收手术治疗(PS评分<2分)。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:有完整的临床资料的女性患者,包括一般情况、病理诊断、治疗方案和生存情况等;有完整的随访资料,包括首次复发时间、部位、治疗方案、死亡时间;有免疫组化结果,包括ER、PR、HER-2/CerbB-2、ki-67;不合并其他恶性肿瘤病史。排除标准:临床资料不完整(无病理诊断、免疫组化结果),手术方式、治疗方案不详,合并有其他恶性肿瘤病史。

1.3 定义

免疫组化肿瘤细胞染色阳性细胞在10%以上者判定为ER、PR阳性;HER-2免疫组化染色0或(+)被判定为阴性,(+++)被判定为阳性,HER-2免疫组化染色(++)予以剔除,未纳入分析;ki-67≥14%为阳性,<14%为阴性。根据患者受体表达情况将乳腺癌分为4型:ER阳性和/或PR阳性和HER-2阴性、ki-67阴性定义为导管A型(luminal A型);ER阳性和/PR阳性和HER-2阳性、无论任何ki-67或者ER阳性和/PR阳性和HER-2阴性、ki-67阳性定义为导管B型(luminal B型);ER和PR阴性,HER-2阳性定义为HER-2过表达型;ER、PR和HER-2均阴性定义为三阴性。无病生存时间(disease free survival, DFS)为手术后的第1天至首次出现复发或转移的时间,总生存时间(overall survival)为手术后的第1天至任何原因死亡的时间。

1.4 随访

所有患者采取门诊复查随访,部分患者采取电话随访。随访时间将手术时间作为起始时间,随访截止日期为2014年4月30日,预后评价指标为患者总体生存率。

1.5 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件。临床资料的描述采用百分比,频数资料组间比较采用χ^2检验或者Fisher检验。Kplan-Meier生存曲线进行生存分析,组间曲线比较用Log-Rank检验。

2 结果

2.1 不同分子分型乳腺癌病例的临床特征及病理特点

247例乳腺癌患者中,Luminal A型117例(47.4%)、Luminal B型56例(22.7%)、HER-2过表达型15例(6.1%),三阴性型59例(23.9%)。通过各亚组分析247例患者的临床特征及治疗情况,结果显示:4组乳腺癌在组织学分级、肿瘤大小和靶向治疗差异有统计学意义($P<0.05$),其他临床特征的比较中,4组乳腺癌差异无统计学意义($P>0.05$)。对比4组乳腺癌患者新辅助化疗及术后辅助化疗方案间比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表1、2)。

2.2 不同分子分型乳腺癌患者转移部位情况

247例患者中,4个不同分子分型患转移率分别为15.4%、19.6%、13.3%、17.0%,发生转移部位的具体情况:骨20例(48.8%)、肝9例(22.0%)、胸壁12例(29.3%)、肺或胸膜5例(12.2%)、淋巴结3例(7.3%)、脑3例(7.3%),骨、肺、胸壁在乳腺癌转移部位中最常见。对各分子分型转移部位进行分析,显示差异无统计学意义($P>0.05$),以骨转移多见(表3)。

表1 不同分子分型乳腺癌患者的临床病理特征［例(%)］

临床特征	Luminal A型 (n=117)	Luminal B型 (n=56)	HER-2过表达型 (n=15)	三阴性型 (n=59)	χ^2值	P值
年龄(岁)						
≤35	10(8.5)	5(8.9)	2(13.3)	3(5.1)	3.011	0.807
>35~50	45(38.5)	27(48.2)	6(40.0)	25(42.4)		
>50	62(53.0)	24(42.9)	7(46.7)	31(52.5)		
绝经						
否	55(47.0)	32(57.1)	7(46.7)	27(45.8)	1.951	0.582
是	62(53.0)	24(42.9)	8(53.3)	32(54.2)		
新辅助化疗						
否	9(7.7)	5(8.9)	1(6.7)	3(5.1)	0.683	0.876
是	108(92.3)	51(91.1)	14(93.3)	56(94.9)		
辅助化疗						
否	3(2.6)	1(1.8)	0(0)	0(0)	1.883	0.597
是	114(97.4)	55(98.2)	15(100.0)	59(100.0)		
手术方式						
根治术	29(24.8)	11(19.6)	6(40.0)	13(22.0)	7.393	0.596
改良根治术	53(45.3)	33(58.9)	4(26.7)	32(54.2)		
扩大根治术	30(25.6)	11(19.6)	4(26.7)	12(20.3)		
其他方式	5(4.3)	1(1.8)	1(6.7)	2(3.4)		
病理类型						
浸润性导管癌	67(57.3)	31(55.4)	13(86.7)	38(64.4)	14.745	0.098
浸润性小叶癌	20(17.1)	6(10.7)	1(6.7)	3(5.1)		
混合型	10(8.5)	10(17.9)	1(6.7)	5(8.5)		
其他特殊类型	20(17.1)	9(16.1)	0(0)	13(22.0)		
肿瘤分期						
Ⅰ	47(40.2)	11(19.6)	3(20.0)	20(33.9)	11.949	0.216
Ⅱ	58(49.6)	36(64.3)	11(73.3)	30(50.8)		
Ⅲ	10(8.5)	9(16.1)	1(6.7)	8(13.6)		
Ⅳ	2(1.7)	0(0)	0(0)	1(1.7)		
肿瘤直径(cm)						
≤2	67(57.3)	15(26.8)	5(33.3)	30(50.8)	18.499	0.005
>2~5	49(41.9)	37(66.1)	9(60.0)	26(44.1)		
>5	1(0.9)	4(7.1)	1(6.7)	3(5.1)		
组织分级						
Ⅰ	5(4.3)	4(7.1)	3(20.0)	2(3.4)	15.097	0.019
Ⅱ	96(82.1)	36(64.3)	11(73.3)	42(71.2)		
Ⅲ	16(13.7)	16(28.6)	1(6.7)	15(25.4)		
淋巴结转移(个)						
无转移	81(69.8)	33(58.9)	12(80.0)	37(62.7)	6.017	0.738
1~3	19(16.4)	14(25.0)	3(20.0)	15(25.4)		
4~9	10(8.6)	5(8.9)	0(0)	4(6.8)		
≥10	6(5.2)	4(7.1)	0(0)	3(5.1)		
远处转移						
否	114(97.4)	56(100.0)	15(100.0)	57(98.3)	1.820	0.610
是	3(2.6)	0(0)	0(0)	1(1.7)		
脉管侵犯						
否	108(92.3)	49(87.5)	14(93.3)	55(93.2)	1.5391	0.673
是	9(7.7)	7(12.5)	1(6.7)	4(6.8)		
靶向治疗						
否	117(100.0)	55(98.2)	11(73.3)	59(100.0)	49.579	<0.01
是	0(0)	1(1.8)	4(26.7)	0(0)		

表 2 不同分子分型乳腺癌患者临床化疗方案［例(%)］

化疗方式	Luminal A 型	Luminal B 型	HER-2 过表达型	三阴性型	χ^2值	*P* 值
新辅助化疗						
蒽环类	75(64.1)	36(64.3)	8(53.3)	44(74.6)	8.010	0.923
紫杉醇类	5(4.3)	2(3.6)	1(6.7)	3(5.1)		
蒽环类+紫杉醇类	14(12.0)	6(10.7)	3(20.0)	5(8.5)		
铂类	7(6.0)	1(1.8)	1(6.7)	1(1.7)		
其他	7(6.0)	6(10.7)	1(6.7)	3(5.1)		
辅助化疗						
蒽环类	77(65.8)	34(60.7)	9(60.0)	43(72.9)	15.201	0.437
紫杉醇类	11(9.4)	3(5.4)	1(6.7)	5(8.5)		
蒽环类+紫杉醇类	10(8.5)	8(14.3)	3(20.0)	5(8.5)		
铂类	6(5.1)	1(1.8)	2(13.3)	1(1.7)		
其他	10(8.5)	9(16.1)	0(0)	5(8.5)		

表 3 不同分子分型乳腺癌患者转移部位［例(%)］

转移部位	Luminal A 型(n=18)	Luminal B 型(n=11)	HER-2 过表达型(n=2)	三阴性型(n=10)
肺、胸膜	0(0)	3(27.3)	0(0)	2(20)
脑	0(0)	2(18.2)	0(0)	1(10)
骨	7(38.9)	8(72.7)	1(50)	4(40)
胸壁	6(33.3)	3(27.3)	1(50)	2(20)
淋巴结(锁骨、颈、腋)	0(0)	0(0)	1(50)	2(20)
肝	5(27.8)	2(18.2)	0(0)	2(20)

$\chi^2=17.782$, $P=0.274$

2.3 影响预后的单因素分析

对可能影响预后的影响因素:发病年龄、肿瘤直径、肿瘤分期、淋巴结转移、脉管侵犯、手术方式、新辅助化疗、辅助化疗、远处转移进行单因素分析,结果显示:2 年无病生存率比较仅肿瘤分期、肿瘤直径、脉管侵犯差异有统计学意义($P<0.05$);2 年总生存率比较仅肿瘤分期、脉管侵犯差异有统计学意义($P<0.05$)。而其他临床特征 2 年无病生存率及 2 年生存率差异无统计学意义($P>0.05$,表 4)。

2.4 多因素 COX 回归分析

对在单因素分析中对生存率和无病生存率影响有统计学意义的因素进行多因素 COX 回归分析,结果显示:肿瘤分期是影响乳腺癌患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。分子类型以 Luminal A 为参照,提示 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达型、三阴性型间差异无统计学意义($P>0.05$,表 5、6)。

表 4 影响乳腺癌预后的单因素分析

临床特征	2 年无病生存率			2 年生存率		
	例(%)	χ^2值	*P* 值	例(%)	χ^2值	*P* 值
年龄(岁)						
≤35	20(90.0)	3.217	0.200	20(100.0)	0.514	0.773
>35~50	101(84.2)			103(98.1)		
>50	122(91.8)			124(97.6)		
新辅助化疗						
否	18(83.3)	0.504	0.477	18(100.0)	0.401	0.526
是	225(88.9)			229(97.8)		
辅助化疗						
否	4(75.0)	0.724	0.394	4(100.0)	0.084	0.771
是	239(88.7)			243(97.9)		
手术方式						
根治术	57(86.0)	0.465	0.926	59(98.3)	5.073	0.166
改良根治术	120(89.2)			122(97.5)		
扩大根治术	57(89.5)			57(100.0)		
其他方式	9(88.9)			9(88.9)		
肿瘤分期						
Ⅰ	81(98.8)	35.389	<0.01	81(100.0)	24.081	<0.01
Ⅱ	134(88.8)			135(99.3)		
Ⅲ	28(57.1)			28(85.7)		
Ⅵ	-			3(100.0)		
肿瘤直径						
≤2 cm	114(94.7)	8.588	0.013	117(100.0)	5.314	0.070
>2~5 cm	120(82.5)			121(95.9)		
>5 cm	9(88.9)			9(100.0)		
淋巴结转移						
否	161(90.7)	2.277	0.131	163(98.8)	1.536	0.215
是	82(84.1)			84(96.4)		
远处转移						
否	242(88.4)	-	-	242(97.9)	0.084	0.771
是	-			4(100.0)		
脉管侵犯						
否	224(91.1)	18.909	<0.01	226(98.7)	6.508	0.010
是	19(57.9)			21(90.5)		
分子分型						
LuminalA 型	114(90.4)	0.786	0.852	117(100.0)	9.470	0.023
LuminalB 型	56(87.5)			56(98.2)		
HER-2 过表达型	15(86.7)			15(100.0)		
三阴性型	58(86.2)			59(93.2)		

表5 影响乳腺癌患者生存率的COX多因素分析

影响因素	B	Wald	*P*	*RR*值	95% *CI*
肿瘤分期	1.569	6.103	0.013	4.803	1.383～16.678
脉管侵犯	1.255	1.869	0.172	3.509	0.580～21.226
Luminal A型	–	1.296	0.730	–	–
Luminal B型	11.264	0.004	0.952	77 943.201	$0\sim4.280\times10^{163}$
HER-2过表达型	−1.300	0	0.999	0.273	–
三阴性型	12.553	0.005	0.946	282 945.320	$0\sim1.540\times10^{164}$

表6 影响乳腺癌患者无病生存率的COX多因素分析

	B	Wald	*P*	*RR*值	95% *CI*
肿瘤分期	1.511	19.473	0	4.533	2.317～8.871
肿瘤直径	−0.041	0.088	0.767	0.960	0.734～1.255
脉管侵犯	0.959	4.276	0.039	2.608	1.051～6.471
Luminal A型	–	0.840	0.840	–	–
Luminal B型	−0.198	0.155	0.694	0.821	0.307～2.195
HER-2过表达型	0.344	0.198	0.657	1.411	0.309～6.444
三阴性型	0.216	0.191	0.662	1.240	0.472～3.261

2.5 不同分子分型乳腺癌患者的生存情况

247例乳腺癌患者有5例死亡，其中Luminal B型患者死亡1例，三阴性型乳腺癌患者死亡5例，Luminal A型、HER-2阳性患者在随访期间未出现死亡病例。因死亡例数较少，未进行OS生存分析。采用Kaplan-Meier法分析不同分子分型乳腺癌DFS生存曲线显示：2年无病生存率分别为90.4%、96.55%、87.5%、86.7%，各组无病生存率差异无统计学意义（$P=0.853$，图1）。

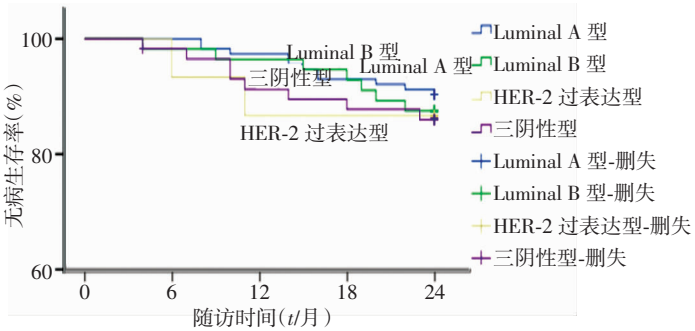


图1 不同分子分型乳腺癌患者无病生存曲线图

3 讨论

随着分子生物学的不断发展，研究者逐渐认识到：即使病理形态相同的乳腺癌，由于分子遗传学的改变，在分子水平上高度异质，导致肿瘤的预后和治疗可能存在差异，所以既往以肿瘤的组织特征进行病理诊断和临床治疗，以及以临床分期来预测肿瘤复发转移，已经不能完全适应肿瘤学的研究发展。美国斯坦福大学Carey等[6]采用基因微阵列技术将乳腺癌分为5个亚型：Luminal A、Luminal B、Normal-like、HER-2阳性型及Basal-like型。许多学者提出并验证不同的分子分型在治疗的反应和预后上存在显著差异[6,13,15-17]。但由于费用昂贵以及对乳腺癌的基因检测方法尚无有统一的标准等原因，在临床上难以广泛应用。目前，临床上根据免疫组化检测ER、PR、HER-2、ki-67的表达进行简单的分类，将乳腺癌分为Luminal A、Luminal B、HER-2过表达型、三阴性型。本研究对不同分子分型进行临床特征以及生存分析，以推测预后和临床治疗提供理论依据。

本研究中，Luminal A型、Luminal B型、HER-2过表达型和三阴性型所占比例分别为47.4%、22.7%、6.1%、23.9%，HER-2过表达型所占比例与国内袁中玉等[18]和张慧明等[19]研究中的23.2%、12.5%相比偏低，分析其原因可能与本研究中未纳入的HER-2（++）未进行荧光免疫原位杂交（fluorescence *in situ* hybridization，FISH）有关。

不同分子分型乳腺癌的临床特征不同，本研究显示各分子分型患者在肿瘤大小、组织分级有明显差异，但病理类型、肿瘤分期和淋巴结转移无明显差异。研究显示，中位发病年龄为51岁，Luminal A型乳腺癌患者发病年龄相比较偏大，三阴性型乳腺癌（Triple negative breast cancer，TNBC）发病年龄偏年轻，在西方国家，TNBC患者年龄在40岁以下的大约有7%，少于4%的患者年龄在35岁以下[20]，这与本研究结果5.1%（3/59）基本一致，Ihemelandu等[21]研究也证实TNBC患者较其他亚型，年轻患者相对较多。目前许多学者认为这与乳腺癌易感基因1（breast cancer susceptibility gene 1，BRCA1）基因突变密切相关，Cleator等[22]报道TNBC患者约75%为BRCA1相关性乳腺癌，BRCA1相关性乳腺癌中80%～90%为TNBC，但二者之间的联系与发病机制尚不清楚，有待于进一步的研究。

本研究结果显示，Luminal B型、三阴性型乳腺癌患者复发转移率明显高于Luminal A型与HER-2过表达型，总生存时间与无病生存时间均偏短，预后较差。乳腺癌的远处转移也是影响治疗效果的关键因素之一。同时我们在多因素分析结果中显示，肿瘤分期是影响OS和DFS的独立影响因素。HER-2过表达型患者虽复发转移时间较其他类型早，但其预后较好，这可能与部分HER-2过表达型患者接受赫赛汀（曲妥珠单抗，Trastuzumab）靶向治疗有关。目前，对于Luminal B型乳腺癌患者预后较差的原因尚不清楚，有研究显示ZNF703基因的扩增与Luminal B型乳腺癌及其预后较差有极大的相关性[23]，但需进一步的研究证实。对于TNBC，其作为乳腺癌的一种特殊亚型，对内分泌治疗及抗HER-2治疗不敏感，化疗是其目前全身治疗的主要手段。近年来，有学者提出，PARP1抑制剂Inipa-rib可能阻止TNBC细胞的自身修复，从而达到杀灭肿

瘤细胞的目的。O'Shaughnessy 等[24]进行的Ⅱ期试验探究了 Iniparib 联合化疗治疗 mTNBC(metastatic triple negative breast cancer)的有效性及安全性,结果显示,联合化疗在提高了 ORR、PFS 以及 OS,但其随后的Ⅲ期临床试验并未改善患者的 OS、PFS,因此,需要更多的大型临床试验来进一步研究晚期 TNBC 的治疗。

本研究中还发现同一分子分型在组织分级、肿瘤大小、肿瘤分期以及病理类型相同的情况下,其复发转移率和生存率存在差异。目前,我们还不能明确这种差异是如何导致的,可能存在目前检测手段尚未能发现的受体等等。因此,虽然目前使用的乳腺癌分子分型方法在一定程度上反应临床特征以及预后,但是仍不能满足临床工作的需要。开展更多的前瞻性试验,以更精确地进行乳腺癌亚型分类,指导个体化综合治疗,将是一项重大课题,期待更多的临床试验结果公布。

参考文献:

[1] Alkis N, Durnali A G, Arslan U Y, *et al*. Optimal timing of adjuvant treatment in patients with early breast cancer[J]. Med Oncol, 2011, 28(4): 1255-1259.
[2] Ferlay J, Shin H R, Bray F, *et al*. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
[3] 杨玲, 李连弟, 陈育德, 等. 中国乳腺癌发病死亡趋势的估计与预测[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(6): 438-440.
[4] 张敏璐, 黄哲宙, 郑莹. 中国2008年女性乳腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1049-1051.
[5] Perou C M, Sorlie T, Eisen M B, *et al*. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752.
[6] Carey L A, Perou C M, Livasy C A, *et al*. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. JAMA, 2006, 295(21): 2492-2502.
[7] Chang H Y, Nuyten D S, Sneddon J B, *et al*. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(10): 3738-3743.
[8] Dolled-Filhart M, Ryden L, Cregger M, *et al*. Classification of breast cancer using genetic algorithms and tissue microarrays[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(21): 6459-6468.
[9] Liu R, Wang X, Chen G Y, *et al*. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells[J]. N Engl J Med, 2007, 356(3): 217-226.
[10] Paik S, Shak S, Tang G, *et al*. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(27): 2817-2826.
[11] Goldhirsch A, Winer E P, Coates A S, *et al*. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013[J]. Ann Oncol, 2013, 24(9): 2206-2223.
[12] Goldhirsch A, Wood W C, Coates A S, *et al*. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
[13] Sorlie T, Perou C M, Fan C, *et al*. Gene expression profiles do not consistently predict the clinical treatment response in locally advanced breast cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(11): 2914-2918.
[14] van-de-Vijver M J, He Y D, vant-Veer L J, *et al*. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer[J]. N Engl J Med, 2002, 347(25): 1999-2009.
[15] Rhodes A, Jasani B, Barnes D M, *et al*. Reliability of immunohistochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems[J]. J Clin Pathol, 2000, 53(2): 125-130.
[16] Rakha E A, El-Rehim D A, Paish C, *et al*. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(18): 3149-3156.
[17] Langerod A, Zhou H, Borgan O, *et al*. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2007, 9(3): R30.
[18] 袁中玉, 王树森, 朱美琴, 等. 不同分子亚型乳腺癌的临床特征和预后[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(6): 456-461.
[19] 张慧明, 张保宁, 宣立学, 等. 可手术的不同分子亚型乳腺癌的临床特征和生存分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(6): 447-451.
[20] Brinton L A, Sherman M E, Garreon J D, *et al*. Recent trends in breast cancer among younger woman in the United States[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(22): 1643-1648.
[21] Ihemelandu C U, Leffall L D Jr, Dewitty R L, *et al*. Molecular breast cancer subtypes in premenopausal African-American women, tumor biologic factors and clinical outcome[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(10): 2994-3003.
[22] Cleator S, Heller W, Coombes R C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(3): 235-244.
[23] Kwek S S, Roy R, Zhou H, *et al*. Co-amplified genes at 8p12 and 11q13 in breast tumors cooperate with two major pathways in oncogenesis[J]. Oncogene, 2009, 28(17): 1892-1903.
[24] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J E, *et al*. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 205-214.

(**收稿**:2014-11-06;**修回**:2014-12-19)
(编辑 邓强庭)