

乳腺癌的分子分型与肿瘤治疗的相关性

侯净 综述 郭小毛 冯炎 审校

复旦大学上海医学院肿瘤学系, 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 上海 200032

[摘要] 乳腺癌是女性最常见的肿瘤之一, 因其肿瘤组织具有高度异质性、多种组织亚型, 因而产生不同临床表现、不同治疗反应以及不同预后。传统评价乳腺癌预后的因素包括: 发病年龄、肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移等。近年来, 基于基因表达谱不同提出的乳腺癌分子分型研究不断深入, 为乳腺癌的个体化治疗提供了一个有力的依据。本文从乳腺癌的固有分子分型入手, 描述不同分子分型的特点及其临床结局的差异, 着重阐述不同分子分型与乳腺癌局部复发的关系, 同时对其他分子分型进行简要分析, 以期对乳腺癌分子分型有一个全面的了解并为临床治疗方案的制定提供依据。

[关键词] 乳腺癌; 分子分型; 局部控制; 复发

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2011.11.012

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2011)11-0882-07

A comprehensive view over breast cancer molecular subtypes and to provide foundation for treatment strategy HOU Jing, GUO Xiao-mao, FENG Yan (Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GUO Xiao-mao E-mail: guoxm1800@126.com

[Abstract] Breast cancer is one of the most common tumors of women, with different clinical presentations, treatment responses and outcomes due to high heterogeneity and various histological subsets. The conventional factors evaluating its prognosis includes age at diagnosis, primary tumor size, histological grade, axillary lymph node status and the like. In recent years, the researches about molecular subtypes of breast cancer divided according to gene expression profiling have become more detailed, providing a powerful clue for individual treatment. In this review, we start with describing characteristics and clinical outcomes of different intrinsic subtypes, then focus on the correlation between intrinsic subtypes and locoregional recurrence. In addition, we give a brief analysis for other molecular types, so as to draw a comprehensive view over breast cancer molecular subtypes and to provide foundation for treatment strategy.

[Key words] Breast neoplasms; Molecular subtypes; Locoregional control; Recurrence

乳腺癌是一类分子水平上具有高度异质性的疾病, 学者们常用不同的分类方法去体现这种异质性, 以求对不同类型的乳腺癌采用不同的诊断治疗方案。如基于形态学特征的组织病理学分类, 迄今就有15种^[1]。尽管如此, 往往还不足以描述乳腺癌的异质性。比如同样为局部浸润性乳腺癌, 对于老年患者来说, 肿瘤多表现为惰性生长, 其病理学特征多为雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性、激素治疗敏感、低分级与低增殖; 相反, 若为年轻患者, 则可能表现为肿瘤快速生长, 病理特征多为ER阴性、高分级、低分化。因此要求我们从另外

的角度(如蛋白分子水平)进一步了解乳腺癌的异质性。

分子生物学技术的进展使人们可以从基因水平进一步分析乳腺癌的异质性, 每一个肿瘤患者都有各自的分子特征, 犹如“分子指纹”一样反映了肿瘤的不同治疗反应及预后特点, 从“分子指纹”的角度去研究乳腺癌的异质性是一种深具潜力的方法, 分子分型由此应运而生。

1 乳腺癌的分子分型及其特征

2000年, Perou等^[2]最先对乳腺癌的基因表达进行了研究, 并提出了乳腺癌的固有分子分型。作者通过对42例乳腺肿瘤患者的65份标本进行含有8 102个人类基因的cDNA芯片检测后

发现：同一肿瘤的基因表型相对稳定，化疗前后及肿瘤原发灶和转移灶之间的基因表达无明显改变，而不同肿瘤之间基因表达则存在着较大差别，从而将乳腺癌分为4种亚型：(1)管腔型(Luminal subtype)，即ER(+)和(或)PR(+)、Her-2(-)；(2)Her-2过表达型，即ER(-)、PR(-)、Her-2(+); (3)基底样型(basal-like subtype)，即ER(-)、PR(-)、Her-2(-)、角蛋白5/6(+)和(或)EGFR(+); (4)正常乳腺样型(normal breast like subtype)。2003年，美国斯坦福大学的Sorlie等^[3]将管腔型分为Luminal A型 [ER(+)和(或)PR(+)、Her-2(-)] 和Luminal B型 [ER(+)和(或)PR(+)、Her-2(+)]。此后，通过引入新的分型标志，各分型不断细化，如通过引入Ki-67指数进一步将Luminal A型与Luminal B型分开，Luminal A型：Ki-67≤14%；Luminal B型：Ki-67>14%^[4]。

需要说明的是，由于受0.4%的甲醛溶液固定、石蜡包埋标本上进行基因芯片分析的技术限制及成本问题的影响，实际研究中常用免疫组织化学标志(如ER、PR和角蛋白等)替代基因表达谱分型，因其与基因表达相对应，所以效果大致等同，而且这种替代使大规模的样本分析变得方便可行。当然，这种简化后的效果与真正的基因表达分型不能完全等同，因为前者仅与表达产物(蛋白标志)联系，而后者是分析基因表达水平的差异。随着检测技术的发展，如正在发展的PAM50分析技术可以在福尔马林固定、石蜡包埋标本上进行50个基因检测，将来乳腺癌分子分型会更加全面准确^[5]。现将不同分子分型特征综述如下：

1.1 管腔型(Luminal A、B型)

管腔型乳腺癌主要特征是高表达管腔角蛋白及管腔上皮细胞相关标志基因(如激素相关基因)。Luminal A型是5种分型中最常见的类型，其特征是高表达ER及ER相关基因(如*ESR1*、*GATA3*和*FOXA1*)。与其他类型相比，Luminal A型预后良好，浸润性较低。Luminal B型也表达ER相关基因，只是水平较低，同时也高表达一些新发现的基因，如*GGH*、*LAPTMB4*、*NSEPI*和*CCNE1*，现今对这些基因的特性还不是很了解。此外，Luminal B型也表现出一些ER阴性乳腺癌的特征，如*TP53*高突变率。*TP53*是一种抑癌基因，在Li-Fraumeni综合征中此基因常有突变，已有研究显示*TP53*的突变与Her-2过

表达型及基底样型乳腺癌有密切的联系^[6]。与Luminal A型相比，Luminal B型无病生存时间较短，总生存质量较差。Luminal A型与B型的差异表明，ER阳性乳腺癌的特性不仅仅由ER决定，还与其他因子的调节途径有联系。除了上述基因表达谱的不同外，有研究用Ki-67指数来区别Luminal A型与B型，所谓Ki-67指数就是指核染色中Ki-67阳性细胞的百分数。Ki-67是一种细胞周期(G₁、S、G₂、M期)相关的核抗原，在静息细胞(G₀期细胞)中不存在。Ki-67指数与细胞的增殖特性有关，即该指数高，说明细胞增殖速度快。不少研究已经阐述了Ki-67在浸润性乳腺癌及早期乳腺癌中的预后价值^[7]。Cheang等^[4]用4个免疫标志物(ER、PR、Her-2/neu及Ki-67指数)将357例Luminal型乳腺癌患者分为3组，即管腔A型 [ER(+)、PR(+)、Her-2(-)和Ki-67≤14%]; 管腔B型 [ER(+)、PR(+)、Her-2(-)和Ki-67>14%]; 另外还有一种管腔Her-2/neu阳性型 [ER(+)、PR(+)、Her-2(+)和Ki-67指数高]，该研究以Ki-67指数14%为界将两种Luminal型分开。

1.2 基底样型

1982年，Moll等^[8]发现2%~18%的乳腺癌肌上皮细胞高表达特异性角蛋白，最早描述了基底型(也可称为肌上皮型)乳腺癌的特征，并定义其为ER(-)、PR(-)、Her-2(-)乳腺癌。后来Perou等^[2]描述了该型的基因表达特征，即高表达肌上皮细胞相关基因如*KRT5*、*KRT17*、*CNN1*、*CAVI*及*LAMB1*，该型显著的临床特征是浸润性高，预后差，无病生存时间短。由于激素受体及Her-2(-)，所以内分泌治疗及曲妥珠单抗治疗效果差，迄今为止还缺乏有效的治疗方案^[9]，使该型乳腺癌成为近年来的研究热点，同时也是争议最多的一型。关于该分子分型，仍存在以下几点争议：首先，到现在为止该型还没有国际统一接受的定义^[10]，如上所述，一些研究用基因芯片分析法定义该型，而另一些研究则用免疫组化标志替代进行定义，但是关于这两种方法之间的对比研究较少^[11]，也就是说这两种方法定义的分型相关性程度尚不明确；其次，基底样型乳腺癌与三阴乳腺癌有联系也有区别，由于三阴乳腺癌明确定义为缺乏ER、PR及Her-2的表达，但与基底样型乳腺癌并不完全等同。Bertucci等^[12]研究显示，71%的三阴乳腺癌表现为基

底样型, 而77%的基底样型乳腺癌表现为三阴, De Ronde等^[13]的研究则显示, 8%~29%的三阴乳腺癌不表现为基底样型, 18%~40%的基底样型乳腺癌不表现为三阴^[14]。再次, 基底样型乳腺癌常常有BRCA1突变, 有研究证明69.6%的BRCA1突变乳腺癌表现为ER阴性并表达基底样型角蛋白(5/6或14)^[15], 而对照组只有8.8%表现出相似性; 最后, 对基底样型乳腺癌研究的挑战之一是寻找有效的靶向治疗药物, 虽然该型乳腺癌对化疗相对敏感, 但是容易发生内脏及脑转移, 因此需要更有效的药物。目前研究的靶点有表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular epidermal growth factor, VEGF)和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)^[16]。近年来, 一些PARP1抑制剂(如BSI-201)在临床前期及临床II期研究结果证明, 该类药物在基底样型乳腺癌中应用前景光明。

1.3 Her-2过表达型

Her-2过表达型乳腺癌高表达位于染色体17q区的Her-2相关基因, 包括Her-2基因、ERBB2和生长因子受体结合蛋白7基因(Grb2)。ERBB2为一种原癌基因, 其高表达常与癌组织学高分级、ER、PR的低表达及不良预后相联系^[17]。ERBB2的扩增常常与Her-2/neu蛋白的表达呈正相关, 这种改变可以用荧光原位杂交(FISH)、显色原位杂交(CISH)或免疫组化检测^[18], 但这些方法的敏感性并不相同, 临床上若是ERBB2为(++), 则应加做FISH明确Her-2状况^[19]。临床治疗上, 该分子分型乳腺癌对内分泌治疗抵抗而对靶向治疗如单克隆抗体曲妥珠单抗敏感, 靶向治疗提高了该型癌的治疗预后。

2 乳腺癌的分子分型与肿瘤控制关系

2.1 全身治疗疗效

随着多学科综合治疗的发展, 全身化疗、手术、放疗的结合, 乳腺癌的治疗效果已显著提高。在常规运用化疗之前, 局部进展期乳腺癌的5年生存率大约为25%, 现在由于多种治疗手段的综合运用, 可手术的III_A患者与不可手术的III_B患者的5年生存率已分别达到80%和45%^[20]。临床研究中, 常常用病理完全缓解(pCR)率来衡量肿瘤对新辅助化疗的敏感性, pCR率越高, 治疗效果越好, 反之亦然。乳腺癌不同分子分型之间对不同化疗方案的反应不同, 获得的pCR率也不同(表1)。

表1的数据说明基底样型与Her-2过表达型对新辅助化疗较为敏感而Luminal型癌对化疗相对不敏感。尽管基底样型及Her-2过表达型乳腺癌获得pCR率较高, 但是其复发率较高, 预后反而较Luminal型(ER阳性)差, 这就是所谓的“三阴矛盾”。这种矛盾可能的解释是Her-2过表达型及基底样型的不良结局是那些未获得化疗pCR患者的高复发率及死亡率所致^[29]。再者, 基底样型肿瘤高表达增殖相关基因, 肿瘤细胞增殖能力强, 因而可以获得高pCR率^[30]。因此, 细胞的快速增殖也许是一柄双刃剑, 一方面, 快增殖细胞使其对化疗敏感, 另一方面, 快增殖细胞使肿瘤具有更高的复发和转移可能。

对于Luminal A型和B型乳腺癌对内分泌治疗敏感性的区别, 最近才有研究阐述。Cheang等^[4]通过ER、PR、Her-2和Ki-67指数4个指标将Luminal型分为3组($n=976$ 例), 并使用他莫昔芬作为唯一的系统治疗药物, 10年后, Luminal A型(Ki-67指数 $\leq 14\%$)无复发生存率为70%, Luminal B型(Ki-67指数 $> 14\%$)与Luminal/Her-2组各为53%和51%。可见, 具有较高增殖特性的Luminal B型乳腺癌不但具有激素相对

表1 乳腺癌分子分型对新辅助化疗方案病理完全缓解率的影响

Tab. 1 Effect of breast cancer molecular subtype on rate of pCR to preoperative chemotherapy

Preoperative regimen	n	Luminal A	Luminal B	Her-2 over-expression	Basal-like	P
TAC ^[21]	82	6	ND	45	45	0.026
TAC ^[22]	50	9	ND	46	10	0.024
TAC ^[23]	107	0	15	36	27	0.01
ABC,TAC ^[24]	68	13	25	62	57	<0.000 1
ABC,TAC or TAC ^[25]	1731	6	15	29	22	<0.000 1
ABC ^[26]	21	27	ND	20	80	0.08
T,A, or TAC ^[27]	100	3	33	36	39	<0.01
TAC \pm Tr ^[28]	127	5	ND	40	58	<0.001

ND: Undetermined.

抵抗性,而且预后比Luminal A型差。其对激素相对抵抗的机制可能与人类生长因子受体家族通过非配体依赖途径激活ER有关,人类生长因子受体家族成员包括HER1、Her-2、Her-3和Her-4。Her-2通过与其他成员相互作用激活MAPK和PI3K/mTOR信号传导途径(这两种信号传导与细胞增殖有关),该过程中的多种激酶可以磷酸化ER的特定位点,从而引起ER非配体依赖的激活^[31]。同时,ER本身也可以激活生长因子途径而使细胞增殖,所以ER(+)/Her-2(+)型乳腺癌可同时通过上述交叉对话的方式引起细胞增殖,因而预后较差。

2.2 局部复发

报道乳腺癌分子分型与局部复发关系的文献相对较少,Voduc等^[32]着眼于乳腺癌分子分型与局部复发的危险性对2 985例患者进行了综合分析,得出不少有意义的阳性结果(表2)。

该研究表明,LuminalA型肿瘤患者局部复发的危险性低,而Her-2过表达型及基底样型相对较高。同时,另外的几个研究也得出了相似的结论(表3)。值得说明的是:Nguyen等^[33]的研究5年局部累积总复发率为1.8%,而Dent等^[34]与Haffty等^[35]报道,5年总局部复发率分别为13%及17%,差别较大,可能与治疗手段、技术水平不同及分型方法的不同有关。

此外,Danish试验^[38]从放疗的角度说明了乳腺癌分子分型对局部复发的影响,1 000例高危患者[淋巴结阳性,和(或)肿块>5 cm,

和(或)肿瘤浸润到周围皮肤或胸肌筋膜]入组Danish 82b和Danish 82c临床研究,并随机分为术后放疗组及术后非放疗组。结果显示:Her-2过表达型及基底样型放疗后的局部复发率降低程度不如Luminal型,提示Her-2过表达型及基底样型乳腺癌对放疗相对耐受,而Luminal型对放疗相对敏感,原因之一是ER可以加速细胞周期(快速实现G₁向S期的过渡),理论上说,这样使得受照射的癌细胞没有足够的时间进行DNA修复,从而表现出放疗敏感性。另外一种解释是Her-2过表达型及基底样型乳腺癌的局部高复发率与其放疗后存活细胞本身的浸润性有关。可见,放疗对乳腺癌的获益程度受乳腺癌本身分子分型的影响。

3 其他分子分型

虽然固有分型可以提供乳腺癌的不同预后信息,但是利用该分型指导临床治疗方案的制定现在还存在一定的局限性。近年来,从不同角度反映乳腺癌特征的分子分型也不断提出。

为寻找一个能够准确预测乳腺癌远处转移的指标, Van等^[39]利用DNA芯片技术,检测了117例腋窝淋巴结阴性的年轻乳腺癌患者的基因表达谱,发现一组基因(包括70个基因)的表达谱能够准确地判断预后,表达预后差信号患者发生远处转移的风险是表达预后好信号患者的28倍,从而提出乳腺癌的70基因预后分型,该分型能够筛选不同远处转移风险的患者,减少淋巴结阴性年轻乳腺癌患者接受不必要辅助

表2 不同分子分型的10年局部复发率

Tab.2 Ten-year local and regional relapse by subtype

Subtype	Breast-conserving surgery/%		Mastectomy/%	
	LR	RR	LR	RR
Luminal A	8	3	8	4
Luminal B*	10	8	14	12
Luminal Her-2*	9	5	20	20
Her-2 over-expression	21	16	17	12
Basal-like	14	14	19	20

Luminal B defined as ER(+), PR(+), Her-2(-) and Ki-67>14%; Luminal Her-2 defined as ER(+), PR(+), Her-2(+); LR (local relapse) defined as disease recurrence within the ipsilateral breast or chest wall; RR defined as disease recurrence in the ipsilateral.

表3 不同研究中乳腺癌分子分型对局部复发率的影响

Tab.3 Effect of breast cancer molecular subtype on rate of local relapse in different studies

Studies	n	Median follow-up	Surgery	Local relapse/%			
				Luminal A	Luminal B	Her-2 enriched	Basal-like
Millar et al ^[36]	498	84 months	BCS	5.1	8.7	15.4	17.3
Nguyen et al ^[33]	793	70 months	BCS	0.8	1.5	8.4	7.1
Gaboset al ^[37]	618	57months	BCS	3	8.5[NS]	26	3[NS]
			MRM	3.7	8.6[NS]	10[NS]	17

BCS: Breast-conserving surgery; MRM: Modified radical mastectomy.

治疗的概率, 多因素分析结果表明, 70基因预后分型是一个独立的预后因子。与70基因预后分型相比, Paik等^[40]提出的21基因复发分数分型是通过高通量即时逆转录聚合酶链反应技术在淋巴结阴性、ER阳性患者中寻找与远处转移相关的基因, 结果发现21个基因的表达水平与远处转移相关, 同时用特定的公式来计算患者的复发分数并根据复发分数将患者分为低、中、高复发组, 结果显示该分型是独立于年龄和肿瘤大小的复发预测因子。虽然21基因复发分数分型最初是用来评估远处转移的, 最近一个研究显示, 21基因复发分数与局部复发有显著联系, 来自NSABP B-14与NSABP B-20的895例淋巴结阴性、ER阳性的患者(其中390例采用保乳术, 505例采用根治术), 低、中、高复发组的10年局部复发率分别为4.3%、7.2%和15.8%, 对于390例保乳术患者, 相应的复发率为6.8%、10.8%和14.6%^[41]。

此外, 还有伤口反应分型、两基因表达分型等其他乳腺癌分子分型。值得指出的是, 不同分型所用不同基因表达谱或基因组之间, 几乎没有重叠的基因系列, 然而不同分型对乳腺癌预后预测表现出显著的一致性, 基底样型、Her-2过表达型和Luminal B型往往具有70基因预后差的分子分型并具有21基因复发高分型, 70基因预后分型与21基因复发分数分型之间有77%~81%的一致性。这些结果表明, 不同分型之间可能拥有共同的但尚未发现的生物学特征, 因此才具有相似的预后价值。

4 结语

回顾近年来关于乳腺癌的分子分型的研究, 可以肯定的是其可以作为全身和局部治疗疗效的预测指标, 虽然现象背后的机制还不很清楚, 但近年来得到不断发展、不断细化, 如2007年, Herschkowitz等^[42]在固有分型的基础上提出一种称为claudin-low的分子亚型; 由于实验方法的改进与提高, 发现不同分子分型之间存在交叉; 分子分型的生物学特征, 如端粒缩短程度及DNA甲基化等近年来亦不断被揭示^[43-45]。将乳腺癌分子分型的研究转化为临床所用是发展所趋, 前景光明。今后关于乳腺癌分子分型的研究将着重探索临床表现背后的生物学机制, 如不同分型方法之间是否拥有共同的更深层次的生物学机制; 不同固有分型之间的交叉是否是因为不同分型之间有共同的调

节机制等。此外, DNA甲基化为我们了解不同分型之间的差异也提供了一个很好的窗口, 将是今后研究的重点。

相信将来我们可以进一步了解乳腺癌的分子分型, 从而得出更准确的分子分型用于指导临床方案的制定, 但在更准确、细化的分子分型方法出现之前, 临床医生必须继续努力, 寻找各种有效手段控制肿瘤的局部复发率, 来自牛津EBCTCG的数据表明, 乳腺癌局部控制的获益能转化患者长期的生存获益, 即若能控制乳腺癌的5年局部复发率, 那么15年内因为乳腺癌死亡的患者将减少1/4^[46]。

[参考文献]

- [1] ELSTON C W, ELLIS I O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up [J]. *Histopathology*, 1991, 19(5): 403-410.
- [2] PEROU C M, SORLIE T, EISEN M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *NATURE*, 2000, 406(6797): 747-752.
- [3] SORLIE T, TIBSHIRANI R, PARKER J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(14): 8418-8423.
- [4] CHEANG M C, CHIA S K, VODUC D, et al. Ki67 index, Her-2 status, and prognosis of patients with Luminal B breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(10): 736-750.
- [5] PARKER J S, MULLINS M, CHEANG M C, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1160-1167.
- [6] LANGEROD A, ZHAO 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): 30.
- [7] URRUTICOECHEA A, SMITH I E, DOWSETT M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28): 7212-7220.
- [8] MOLL R, FRANKE W W, SCHILLER D L, et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells [J]. *Cell*, 1982, 31(1): 11-24.
- [9] CLEATOR S, HELLER W, COOMBES R C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(3): 235-244.
- [10] BADVE S, DABBS D J, SCHNITT S J, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(2): 157-167.
- [11] NIELSEN T O, HSU F D, JENSEN K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(16): 5367-5374.
- [12] BERTUCCI F, FINETTI P, CERVERA N, et al. How basal

- are triple-negative breast cancers? [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(1): 236-240.
- [13] DE RONDE J J, HANNEMANN J, HALFWERK H, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(1): 119-126.
- [14] BADVE S, DABBS D J, SCHNITT S J, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(2): 157-167.
- [15] TURNER N C, REIS-FILHO J S. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype [J]. *Oncogene*, 2006, 25(43): 5846-5853.
- [16] ISMAIL-KHAN R, BUI M M. A review of triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Control*, 2010, 17(3): 173-176.
- [17] LAL P, TAN L K, CHEN B. Correlation of Her-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3,655 invasive breast carcinomas [J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 123(4): 541-546.
- [18] GOWN A M. Current issues in ER and Her-2 testing by IHC in breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(Suppl 2): 8-15.
- [19] WOLFF A C, HAMMOND M E, SCHWARTZ J N, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131(1): 18-43.
- [20] HUBER K E, CAREY L A, WAZER D E. Breast cancer molecular subtypes in patients with locally advanced disease: impact on prognosis, patterns of recurrence, and response to therapy [J]. *Semin Rad Oncol*, 2009, 19(4): 204-210.
- [21] ROUZIER R, PEROU C M, SYMMANS W F, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 5678-5685.
- [22] RODY A, KARN T, SOLBACH C, et al. The erbB2+ cluster of the intrinsic gene set predicts tumor response of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide within the GEPARTRIO trial [J]. *Breast*, 2007, 16(3): 235-240.
- [23] CAREY L A, DEES E C, SAWYER L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8): 2329-2334.
- [24] GOLDSTEIN N S, DECKER D, SEVERSON D, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy [J]. *Cancer*, 2007, 110(8): 1687-1696.
- [25] GUARNERI V, BROGLIO K, KAU S W, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(7): 1037-1044.
- [26] BERTUCCI F, FINETTI P, ROUGEMONT J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6): 2170-2178.
- [27] FERNANDEZ-MORALES L A, SEGUI M A, ANDREU X, et al. Analysis of the pathologic response to primary chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer grouped according to estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2 status [J]. *Clin Breast Cancer*, 2007, 7(7): 559-564.
- [28] SANCHEZ-MUNOZ A, GARCIA-TAPIADOR A M, MARTINEZ-ORTEGA E, et al. Tumour molecular subtyping according to hormone receptors and Her-2 status defines different pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2008, 10(10): 646-653.
- [29] CAREY L A, DEES E C, SAWYER L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8): 2329-2334.
- [30] GIANNI L, ZAMBETTI M, CLARK K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(29): 7265-7277.
- [31] OSBORNE C K, SCHIFF R. Estrogen-receptor biology: continuing progress and therapeutic implications [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(8): 1616-1622.
- [32] VODUC K D, CHEANG M C, TYLDESLEY S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1684-1691.
- [33] NGUYEN P L, TAGHIAN A G, KATZ M S, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(14): 2373-2378.
- [34] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD K I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1): 4429-4434.
- [35] HAFFTY B G, YANG Q, REISS M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(36): 5652-5657.
- [36] MILLAR E, GRAHAM P H, O'TOOLE S A, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4701-4708.
- [37] GABOS Z, THOMS J, GHOSH S, et al. The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(1): 187-194.
- [38] KYNDI M, SORENSEN F B, KNUDSEN H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(9): 1419-1426.
- [39] VAN T V L, DAI H, VAN DE VIJVER M J, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer [J]. *Nature*, 2002, 415(6871): 530-536.
- [40] 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.
- [41] MAMOUNAS E P, TANG G, FISHER B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1677-1683.
- [42] HERSCHKOWITZ J I, SIMIN K, WEIGMAN V J, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors [J]. *Genome Biol*, 2007, 8(5): 76.
- [43] HEAPHY C M, SUBHAWONG A P, GROSS A L, et al. Shorter telomeres in Luminal B, HER-2 and triple-negative breast cancer subtypes [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(2): 194-200.
- [44] HOLM K, HEGARDT C, STAAF J, et al. Molecular subtypes of breast cancer are associated with characteristic DNA methylation patterns [J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(3):R36.
- [45] KAMALAKARAN S, VARADAN V, GIERCKSKY R H, et al. DNA methylation patterns in Luminal breast cancers differ from non-Luminal subtypes and can identify relapse risk independent of other clinical variables [J]. *Mol Oncol*, 2011, 5(1): 77-92.
- [46] CLARKE M, COLLINS R, DARBY S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2087-2106.

(收稿日期: 2011-08-22 修回日期: 2011-10-06)

第四届中国药师大会暨《中国执业药师》杂志优秀论文评选活动 征文通知

第四届中国药师大会将于2012年6月在冰城哈尔滨举行。本次大会将以“合理用药, 呵护公众健康”为主题, 全面交流和展示与之相关的基础理论与实验研究、应用研究、新技术、新进展及新经验。欢迎广大药学工作者踊跃撰写学术论文, 参会交流, 届时还将同时举行《中国执业药师》杂志优秀论文评选活动。现面向全国药学教育、科研, 药品生产、流通、使用领域的广大药学技术人员征文。

一、征文内容

(1)临床药学实践(抗菌药物、抗肿瘤药物、儿科药物、内分泌与代谢药物、抗高血压药物的合理应用及安全性评价; 临床药学监护等); (2)化学药物、中药、天然药物与生物药物研究进展; (3)药物化学、药物分析、药理毒理学、药剂学、制药工程等研究进展; (4)药事管理研究热点; (5)药物经济学专论; (6)药物信息学发展现状; (7)药物流行病学研究; (8)药学教育、执业药师制度探讨; (9)药品流通模式; (10)其他与本次大会主题相关的内容。

二、征文要求与投稿方式

详见中国执业药师协会网站<http://www.clponline.cn>

论文投稿截止时间为2012年3月30日。论文录用与否, 一律不退稿, 请自留底稿。

三、优秀论文评选

1.大会将邀请国内药学领域的专家组成评审专家组, 按照科学公正、注重创新、严格筛选的原则, 举行第四届中国药师大会暨《中国执业药师》杂志优秀论文评选活动, 大会将从应征的优秀论文中评出8~10篇获奖论文, 予以奖励。

2.尚未公开发表的优秀论文, 将推荐在《中国执业药师》杂志上发表。

3.优秀论文作者将按相关规定授予执业药师继续教育学分6~8分。

四、会议地点和时间

具体地点和时间见会议通知, 并可查阅《中国执业药师》杂志或登录中国执业药师协会网站。

五、联系方式

联系人: 《中国执业药师》杂志社 刘昕 郭炜

联系电话: 010-88312157

E-mail: yaoshidahui@gmail.com