

· 临床研究 ·

不同年龄段乳腺癌患者的临床病理特点

李梅芳 何建蓉 沈坤炜 李亚芬 陈伟国 朱丽 韩宝三

【摘要】 目的 找出不同年龄段之间乳腺癌患者的临床病理生物学特点,为临床乳腺癌患者个体化治疗提供更多的理论基础。方法 回顾性分析总结 2001~2008 年入住本院并经病理证实且有手术指征的 1131 例乳腺癌患者的临床病理资料,根据患者年龄分成青年患者、中年患者和老年患者 3 个组。对 3 个不同年龄段乳腺癌患者的临床病理生物学指标进行比较分析。统计分析采用卡方检验或秩和检验(Kruskal-Wallis H 检验)。结果 病灶大小和 Ki67 在 3 组间存在微弱的统计学意义上的差异($P=0.047, P=0.048$)。淋巴结转移、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)、上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)、多重耐药基因 1(MDR1)、DNA 拓扑异构酶 II(TOPO-II)以及组织学类型的分布在 3 组间差异均有统计学意义($P<0.050$)。老年患者病灶最大,发生其他组织学类型癌的比例最高,并且 ER、PR 和 E-cadherin 的阳性率也最高。青年组发生淋巴结转移的比例最高,HER-2、Ki67、TOPO-II 以及 MDR1 的阳性率最高。结论 老年乳腺癌的生物学行为最好,青年乳腺癌的生物学行为最差。青年乳腺癌淋巴结转移的风险高。

【关键词】 乳腺肿瘤;年龄;临床病理特点

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Clinicopathologic features in different age group patients with breast cancer LI Meifang, HE Jianrong, SHEN Kunwei, LI Yafen, CHEN Weigu, ZHU Li, HAN Baosan. Comprehensive Breast Health Center, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University Medical School, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective To search for the differences of the clinicopathologic characteristics in different age groups of patients with breast cancer in order to provide more information for individualized treatment. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical and pathologic features of 1131 breast cancer patients who received operation treatment and were confirmed pathologically after surgery from 2001 to 2008 in our hospital. According to their age, the patients were divided into three groups: a young-age group, a middle-age group and an old-age group. The data of the three groups were compared. Chi-square test or Kruskal-Wallis H test was used. **Results** There was a slightly statistical difference in the tumor size and ki67 between the three groups ($P=0.047, P=0.048$). There was significant difference in lymph node metastasis, estrogen receptor(ER), progesterone receptor (PR), HER-2, E-cadherin, multidrug resistant gene 1 (MDR1), DNA topoisomerase-II (TOPO-II) and histological types

资助项目:上海教育委员会重点学科建设项目(J50208),上海市教育委员会基础项目(05BZ41)

作者单位:200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院乳腺疾病诊治中心

通信作者:何建蓉, E-mail: hejrong@hotmail.com

between the three groups ($P < 0.050$). In the old-age group the tumor size was the biggest, and the proportion of other histological type breast cancer, the positive rates of ER, PR and E-cadherin were the highest too. In the young-age group the lymph node metastasis rate, the positive expressions of her-2, Ki67, TOPO-II and MDR1 were the highest. **Conclusions** The biological behavior is better in the old-age breast cancer patients than in the young-age patients. The risk of lymph node metastasis of breast cancer in the young age patients is high.

【Key words】 Breast neoplasms; Age; Clinicopathological features

全世界每年约有 120 万妇女发生乳腺癌,有 50 万妇女死于乳腺癌。卫生部发布的“第三次全国死因调查主要情况”调查报告显示,乳腺癌已成为上升幅度最快的恶性肿瘤之一,在过去 30 年中,上升比例高达 96%,仅次于肺癌^[1]。目前,我国的乳腺癌发病率已步入每年 2%~3% 的快速增长期,发病高峰以 40~50 岁女性为主^[1]。研究报道,年轻(≤ 40 岁)乳腺癌预后较其他年龄阶段(> 40 岁)的乳腺癌差,而老年(≥ 60 岁)乳腺癌预后则较其他年龄阶段(< 60 岁)乳腺癌好^[2-3]。造成这种差别可能与这两个年龄段乳腺癌的生物学特点的不同有关,例如年轻患者乳腺癌病灶的体积大、分期高、淋巴结转移率高、雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)阳性率低、人表皮生长因子受体 2 (HER-2)表达高等,而老年乳腺癌则相反^[2-11]。为寻找出我国不同年龄段妇女乳腺癌患者的临床病理学特点差异,为临床实践提供更多的理论基础,笔者回顾性地总结分析了 2001~2008 年入住本院经病理证实的 1131 例乳腺癌患者临床病理资料,根据年龄分成 3 组,对 3 个不同年龄段乳腺癌的临床病理生物学指标进行比较分析。

1 资料和方法

1.1 资料

回顾性总结分析 2001~2008 年间入住本院经病理证实为乳腺癌的 1131 例患者临床病理资料。1131 例患者均为原发浸润性乳腺癌,原位癌和局部复发的患者除外,接受新辅助化疗和新辅助内分泌治疗的患者除外,发生远处转移的患者和双侧乳房同时患乳腺癌除外。原发病灶在左侧 590 例(52%),在右侧 541 例(48%),年龄最大者 91 岁,最小者 26 岁,平均年龄 55.9 岁。将患者分为 3 个年龄组:青年(≤ 41 岁)组、中年(42~64 岁)组和老年(≥ 65 岁)组,对 3 个不同年龄组的临床病理指标和生物学指标包括患者的年龄、病灶的大小、淋巴结状况、TNM 分期、组织学类型、ER、PR、HER-2、DNA 拓扑异构酶 II (TOPO-II)、谷胱甘肽 S 转移酶- π (GST- π)、多重耐药基因 1 (MDR1)、E-cadherin(上皮细胞钙黏蛋白)进行分析。

1.2 方法

采用免疫组织化学方法检测 ER、PR、HER-2、Ki67、TOPO-Ⅱ、GST- π 、MDR1、E-cadherin。ER、PR、TOPO-Ⅱ、GST- π 、E-cadherin、MDR1 评估系统和标准:阴性(-)为 $<5\%$ 细胞染色,阳性(+)为 $\geq 5\% \sim <25\%$ 细胞染色、(++)为 $\geq 25\% \sim <50\%$ 细胞染色、(+++)为 $\geq 50\% \sim <75\%$ 细胞染色、(++++)为 $\geq 75\%$ 细胞染色。HER-2 评分系统和标准:阴性(-~+)为没有染色或 $<10\%$ 细胞的细胞膜染色或 $>10\%$ 细胞部分细胞膜的轻度染色,可疑(+++)为 $>10\%$ 细胞轻到中度的全细胞膜染色,阳性(++++)为 $>10\%$ 细胞重度的全细胞膜染色。Ki67 阳性判别标准以染色细胞计数大于等于 20% 为临界值^[11]。年龄 ≤ 41 岁者为青年患者,42~64岁为中年患者, ≥ 65 岁者为老年患者。乳腺癌临床分期参照1997年UICC和AJCC联合制定的第五版TNM分期标准。

1.3 统计方法

采用SPSS15.0版本的统计软件包进行统计分析。统计分析采用卡方检验或秩和检验(Kruskal-Wallis H 检验)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

入组的1131例浸润性乳腺癌中,青年组有108例,占 9.5% ,中年组有743例,占 65.7% ,老年组有280例,占 24.8% 。表1总结了所有患者的临床病理指标和生物学特点。

2.1 3组患者临床病理指标的比较分析

青年组病灶最大8 cm,最小1 cm;T1期患者占 51.9% (56/108),T2期占 38.9% (42/108),T3期占 9.3% (10/108)。中年组病灶最大为12 cm,最小为1 cm;T1期患者占 47.2% (351/743),T2期占 44.1% (328/743),T3期占 8.6% (64/743)。老年组病灶最大为12 cm,最小为0.5 cm;T1期患者占 41.1% (115/280),T2期占 45.7% (128/280),T3期占 13.2% (37/280),统计结果见表1,提示3组患者原发病灶大小差异有非常微弱的统计学意义($P=0.047$)。青年组淋巴结转移率是 41.51% (44/106),中年组是 36.86% (272/738),老年组是 29.39% (82/279),统计结果见表1,提示3组患者局部淋巴结转移率差异有统计学意义($P=0.033$),青年组最高,老年组最低。3组患者TNM分期情况及统计结果见表1,提示3组患者TNM分期不存在统计学意义上的差别($P=0.696$)。

表 1 1131 例患者的临床病理资料和统计结果

病理指标	青年患者 (108 例)	中年患者 (743 例)	老年患者 (280 例)	统计量	P 值
病灶大小				6.132	0.047 ^a
T1(≤2 cm)	56	351	115		
T2(2 cm<T≤5 cm)	42	328	128		
T3(≥5 cm)	10	64	37		
淋巴结状况				6.81	0.033 ^a
转移	44	272	82		
无转移	62	466	197		
不明	2	5	1		
TNM 分期				0.368	0.832 ^a
I	39	270	105		
II	50	370	141		
III	15	92	30		
不明	4	11	4		
ER				7.534	0.023 ^a
—	55	283	95		
+	53	422	172		
不明	0	38	13		
PR				9.16	0.010 ^a
—	63	366	120		
+	38	338	146		
不明	7	39	14		
HER-2				17.384	0.000 ^a
—~+	59	522	208		
++	12	67	21		
+++	28	110	30		
不明	9	44	21		
Ki67				6.081	0.048 ^a
—	22	177	76		
+	25	147	40		
不明	61	419	164		
E-cadherin				7.61	0.022 ^a
—	41	234	70		
+	23	249	90		
不明	44	260	120		
GST-π				0.568	0.753 ^a
—	35	235	100		
+	30	244	98		
不明	43	264	82		
MDR1				7.50	0.024 ^a
—	56	409	165		
+	23	87	30		
不明	29	247	85		
TOPO-II				6.559	0.038 ^a
—	30	301	130		
+	32	176	66		
不明	46	266	84		
组织学类型				16.273	0.003 ^b
导管癌	91	670	232		
小叶癌	5	28	20		
其他类型癌	7	27	24		
不明	5	18	4		

ER: 雌激素受体; PR: 孕激素受体; HER-2: 人表皮生长因子受体 2; TOPO-II: DNA 拓扑异构酶 II;
 GST-π: 谷胱甘肽 S 转移酶-π; MDR1: 多重耐药基因 1; E-cadherin: 上皮细胞钙黏蛋白; 不明:
 没做检测或者信息不够无法作分期或者外院局部切除后, 均不列入统计分析; a: 秩和检验; b: 卡
 方检验

3 组患者组织学类型的分布有显著的统计学意义上的差异 ($P=0.003$, 表 1)。青年组导管癌占 88.3%(91/103), 小叶癌占 4.9%(5/103), 其他类型占 6.8%(7/103)。中年组导管癌占 92.4%(670/725), 小叶癌占 3.9%(28/725), 其他类型占 3.7%(27/725)。老年组导管癌占 84.1%(232/276), 小叶癌占 7.2%(20/276), 其他类型占 8.7%(24/276)。老年组患者病理学表现为其他类型癌和小叶癌比例最高。其他类型癌主要是黏液癌和小管癌等特殊类型癌, 这些特殊类型乳腺癌的预后较导管癌相对较好。

2.2 3 组患者生物学特点的分析比较

2.2.1 与预后相关的生物学特点比较分析: 3 组患者总体 ER 阳性率是 59.9%(647/1080)。青年组 ER 阳性率是 49.1%(53/108), 中年组是 59.9%(422/705), 老年组是 64.4%(172/267), 3 组间差异有统计学意义 ($P=0.023$; 表 1)。老年组 ER 阳性率最高, 青年组最低。

3 组患者总体 PR 阳性率是 48.7%(522/1071)。青年组 PR 阳性率是 37.62%(38/101), 中年组是 48.0%(338/704), 老年组是 55.3%(146/266), 3 组间差异有统计学意义 ($P=0.010$, 表 1); 提示老年组 PR 阳性率最高, 青年组最低。

3 组患者 HER-2 总体阳性率是 14.9%(168/1057)。青年组 HER-2 阳性率是 28.3%(28/99), 中年组是 15.7%(110/699), 老年组是 11.6%(30/259), 3 组间差异有统计学意义 ($P=0.001$, 表 1); 提示老年组患者 HER-2 阳性率最低, 年轻患者最高。

2.2.2 与淋巴结转移相关的生物学特点的比较分析: 3 组患者 Ki67 总体阳性率是 43.5%(212/487), 青年组 Ki67 阳性率是 53.2%(25/47), 中年组是 45.4%(147/324), 老年组是 34.5%(40/116), 3 组间 Ki67 分布存在非常微弱的统计学上的差异 ($P=0.048$, 表 1); 提示, 青年组 Ki67 阳性率最高, 老年组最低。

E-cadherin 在 3 组中的总体阴性率是 48.8%(345/707)。青年组乳腺癌患者 E-cadherin 阴性率是 64.1%(41/64), 中年组是 48.4%(234/483), 老年组是 43.8%(70/160), 3 组间差异有统计学意义 ($P=0.022$, 表 1)。青年组患者的 E-cadherin 阴性率最高, 老年组最低。

2.2.3 与抗肿瘤药物药效学相关的生物学特点比较分析: TOPO-II 在 3 组患者中的总体阳性率是 37.3%(274/735)。青年组患者 TOPO-II 阳性率是 51.6%(32/62), 中年组是 36.9%(176/477), 老年组是 33.7%(66/196), 3 组间差异有统计学意义 ($P=0.038$, 表 1)。提示, 年轻患者阳性率最高, 老年患者最低。

3 组患者 GST- π 的总体阳性率为 50.1%(372/742)。青年组 GST- π 阳

性率是 46.2% (30/65), 中年组是 50.9% (244/479), 老年组是 49.5% (98/198), 3 组间差异无统计学意义 ($P=0.753$, 表 1)。

3 组患者 MDR1 的总体阳性率为 18.2% (140/770)。青年组 MDR1 阳性率是 29.1% (23/79), 中年组是 17.5% (87/496), 老年组是 15.4% (30/195), 3 组间差异有统计学意义 ($P=0.024$, 表 1)。提示, 青年组乳腺癌患者 GST- π 的阳性率最高, 老年患者最低。

3 讨论

本文回顾性地总结分析了 2001~2008 年间入住本院经病理证实为乳腺癌的 1131 例患者临床病理资料, 根据年龄分成青年、中年和老年 3 个组, 比较分析 3 个不同年龄段乳腺癌患者临床病理特点的差别。通过研究发现我国老年妇女乳腺癌患者的病灶较其他两个年龄组大, 这与国外的报道相反^[2-4]。至于为什么会出现这样的差别, 笔者认为与以下因素可能有关: (1) 由于我国老年患者对乳腺健康常识的缺乏, 不常进行自我乳房检查; (2) 我国妇女健康普查进行不彻底, 尤其对老年群体。因此, 我们应该加大力度宣传乳腺癌的相关知识, 普及老年人健康体检, 老年女性应该常规进行乳房和腋窝超声检查和乳房钼靶摄片。淋巴结的情况和 TNM 分期是判断患者预后的两个重要的临床指标。本研究发现: 青年组乳腺癌淋巴结转移率明显比其他两个年龄组高, 与国外的报道^[2-5, 7, 9-10]一致。相关的研究提示原发病灶的大小与局部淋巴结的转移情况呈正相关^[8]。本研究发现我国老年乳腺癌的原发病灶较年轻患者大, 但是局部淋巴结转移率反而比年轻患者低, 这提示老年乳腺癌的生物学行为比较好, 不易发生淋巴结转移, 如果做到早期诊断和治疗可以大大提高患者的生存率。此外笔者还发现 3 个年龄组患者 TNM 分期不存在差别, 这与国外的报道^[2-5, 9-11]不一致。造成这种差别的原因, 认为与我国老年患者病灶比其他两个年龄组大有关。入组本研究的患者排除了远处转移的患者, 因此患者 TNM 分期仅与淋巴结情况和病灶大小有关。本研究还发现, 3 个年龄组患者的组织学类型的分布也存在着显著差别, 青年组患者导管癌 88.3%, 小叶癌 4.9%, 其他类型癌 6.8%。中年组患者导管癌 92.4%, 小叶癌 3.9%, 其他类型癌 3.7%。老年组患者导管癌 84.1%, 小叶癌 7.2%, 其他类型癌 8.7%。老年患者患小叶癌和其他类型癌的比例比其他两个年龄组高。由于, 其他类型的乳腺癌主要是黏液癌及小管癌等特殊类型的癌, 因此从组织学上分析, 老年乳腺癌的预后也较其他 2 个年龄段好。Cheung^[8]等报道在老年浸润性乳腺癌患者 (>70 岁) 中, 组织学类型为导管癌的大约 87.1%, 小叶癌大约 6.9%, 与本研究结果基本一致。ER、PR 和 HER-2 是乳腺癌分子分型的基础, 也是判断患者预后的重要指标, 同时还可用来指导术前术后的辅助治疗。

本研究发现,老年组患者 ER、PR 的阳性率较其他 2 个年龄组高,而 HER-2 的表达较其他 2 个年龄组低;青年组患者 ER、PR 的阳性率则较其他 2 个年龄组低,HER-2 的表达比其他两个组高,与国外的相关报道^[2-12]一致。这表明老年乳腺癌预后较好,青年乳腺癌患者预后则较差。老年患者 ER、PR 的高表达和 HER-2 的低表达也可能是不易发生淋巴结转移的原因之一。

E-cadherin 是一种钙依赖细胞黏附分子,它在上皮细胞间的连接极化、腺体的分化和成形等方面具有十分重要的功能^[13-15]。癌细胞要发生远处转移,首先要脱离原发灶进入淋巴管或者血管。研究表明乳腺癌发生转移前的一个重要生物学改变是钙依黏连蛋白表达的降低或者缺失,钙依黏连蛋白表达缺失的早期乳腺癌,14 年的无病生存率较高表达的患者低^[16]。本研究发现年轻患者的 E-cadherin 表达缺失的比例较高,可能是年轻乳腺癌患者容易发生转移的一个原因。Ki67 是分裂期的细胞表达、反映细胞分裂增殖活性的一个核蛋白^[17]。Ki67 反应肿瘤细胞增殖活性,高表达 Ki67 与恶性肿瘤的发展、转移和预后相关^[18]。本研究发现青年组乳腺癌患者 Ki67 表达较中年和老年组患者高,与国外的相关报道^[3,10]基本一致。造成这种现象的原因可能是年轻乳腺癌患者体内激素水平较高所致。

高表达 MDR1 的乳腺癌细胞对紫杉醇类药物具有耐药性,而高表达 GST- π 的乳腺癌细胞对顺铂和卡铂具有耐药性^[19-21]。TOPO-II 在细胞 DNA 的复制和转录中具有十分重要的作用,是蒽环类药物的作用靶点。有研究报告,癌细胞的 TOPO-II 表达与乳腺癌患者对蒽环类抗肿瘤药的反应活性有关,癌细胞高表达 TOPO-II 的患者对蒽环类药物的效果较 TOPO-II 表达低的患者好^[22-23]。本研究发现,青年组乳腺癌患者的 MDR1 和 TOPO-II 的表达较中年和老年组患者高,提示:年轻乳腺癌患者对紫杉醇类药物的效果可能较中年和老年患者差,而对蒽环类药物的效果可能较他们好,3 组患者对顺铂和卡铂的作用没有差别。

4 结论

本研究结果显示,老年组乳腺癌患者的病灶较青年组和中年组患者大,ER、PR 的阳性率和 E-cadherin 表达较青年组和中年组高,其他类型癌的比例高于青年组和中年组;青年组乳腺癌患者淋巴结转移率较中年组和老年组高,HER-2、Ki67、MDR1 和 TOPO-II 的表达较中年组和老年组高。因此可以得出这样的结论:年轻乳腺癌患者的生物学行为在 3 个年龄组中最差,而老年乳腺癌患者的生物学行为在 3 个年龄组中最好。

参考文献

- [1] 李梅芳,何建蓉. 人类组织激肽释放酶基因与乳腺癌关系的研究进展. 中华乳腺病杂志(电子版),2010,4:559-563.
- [2] Bharat A, Aft RL, Gao F, et al. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young

- women (< or =40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol*, 2009,100:248-251.
- [3] Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg*, 2009,208:341-347.
- [4] Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, et al. Immunophenotype and evolution of breast carcinomas: a comparison between very young and postmenopausal women. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2009,31:54-60.
- [5] Han W, Kang SY, The Korean Breast Cancer Society. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer; age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010,119:193-200.
- [6] Ma CD, Zhou Q, Nie XQ, et al. Breast cancer in Chinese elderly women: pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009,71:258-265.
- [7] Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*, 2008, 26:3324-3330.
- [8] Cheung KL, Wong AW, Parker H, et al. Pathological features of primary breast cancer in the elderly based on needle core biopsies: a large series from a single centre. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 67:263-267.
- [9] Kim JK, Kwak BS, Lee JS, et al. Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes? *Ann Surg Oncol*, 2007,14:3385-3391.
- [10] Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis*, 2005-2006,23:9-15.
- [11] Maggard MA, OConnell JB, Lane KE, et al. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res*, 2003,113:109-113.
- [12] Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al. Breast carcinoma in elderly women; features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*, 2004,101:1302-1310.
- [13] Berx G, Staes K, van Hengel J, et al. Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1). *Genomics*, 1995, 26:281-289.
- [14] Bracke ME, van Roy FM, Mareel MM. The E-cadherin/catenin complex in invasion and metastasis. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1996,213:123-161.
- [15] Jensen PJ, Wheelock MJ. Regulation of urokinase plasminogen activator localization in keratinocytes by calcium ion and E-cadherin. *Exp Cell Res*, 1992,202:190-198.
- [16] Heimann R, Lan F, McBride R, et al. Separating favorable from unfavorable prognostic markers in breast cancer; the role of E-cadherin. *Cancer Res*, 2000,60:298-304.
- [17] Inden MD, Torres FX, Kubus J, et al. Clinical application of morphologic and immunocytochemical assessments of cell proliferation. *Am J Clin Pathol*, 1992,97:4-13.
- [18] Ramires M, Davidv L, Leitao D, et al. Ki67 labeling index in gastric carcinoma; an immunohistochemical study using double staining for the evaluation of the proliferative activity of diffuse-type carcinomas. *J Pathol*, 1997,182:62-67.
- [19] Leonessa F, Clarke R. ATP binding cassette transporters and drug resistance in breast cancer. *Endocrine Related Cancer*, 2003,10:43-73.
- [20] Buser K, Joncourt F, Altermatt HJ, et al. Breast cancer; pretreatment drug resistance parameters (GSH-system, ATase, P-glycoprotein) in tumour tissue and their correlation with clinical and prognostic characteristics. *Ann Oncol*, 1997,8:335-341.
- [21] O'Driscoll L, Clynes M. Molecular markers of multiple drug resistance in breast cancer. *Chemotherapy*, 2006,52:125-129.
- [22] Di Leo A, Biganzoli L, Claudino W, et al. Topoisomerase II alpha as a marker predicting anthracyclines' activity in early breast cancer patients; ready for the primetime? *Eur J Cancer*, 2008, 44:2791-2798.
- [23] Orlando L, Del Curto B, Gandini S, et al. Topoisomerase II alpha gene status and prediction of pathological complete remission after anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in endocrine non-responsive Her2/neu-positive breast cancer. *Breast*, 2008,17:506-511.

(收稿日期:2009-11-25)

(本文编辑:赵彬)

李梅芳,何建蓉,沈坤炜,等.不同年龄段乳腺癌患者的临床病理特点[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2010,4(5):558-565.