

三阴性乳腺癌预后因素研究进展

周晓倩 李想 金慧 刘俊

【摘要】 三阴性乳腺癌(TNBC)是乳腺癌的一个特殊亚型,具有侵袭性强、预后差、治疗方法单一等特点,研究其具体的预后因素并用于指导TNBC的治疗具有重要临床意义。目前,研究较成熟的一些因素包括淋巴结状态及肿瘤大小等与TNBC预后有关。淋巴结转移即预示着其较差的预后,但淋巴结转移数目的增加可能并不影响其预后;而肿瘤越大, TNBC患者预后越差。化疗及放疗是其主要的治疗方法,在不同程度上影响TNBC患者的预后。目前TNBC预后新进展主要包括B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl2)、p53蛋白(P53)、血管内皮生长因子(VEGF)及表皮生长因子受体(EGFR)等,预测其预后或对治疗的反应。

【关键词】 乳腺肿瘤; 预后; 病理学, 临床; 治疗; 生物学标记

Progress in the study of triple-negative breast cancer's prognostic factors Zhou Xiaolian, Li Xiang, Jin Hui, Liu Jun. Department of General Surgery, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 201620, China

Corresponding author: Liu Jun, Email: 15300795039@163.com

【Abstract】 Triple-negative breast cancer is a special subtype of breast cancer with high invasive, poor prognosis and single treatment and so on, study the prognostic factors of which is important to guide the therapy. At present, there are some mature prognostic factors, such as nodal status and tumor size, lymph node metastasis indicate its poor prognosis, but the prognosis may not be affected by the number of positive lymph nodes, and the greater the tumor is, the worse prognosis in these patients. There are some biological markers such as bcl2, P53, VEGF and EGFR and so on, which may predict its prognosis and response to treatments.

【Key words】 Breast neoplasms; Prognosis; Pathology, clinical; Treatments; Biological markers

乳腺癌是女性最常见、死亡率最高的恶性肿瘤之一^[1]。全球每年有超过40万的乳腺癌死亡病例^[2],约有138万的新增病例,其中有17万为三阴性乳腺癌(TNBC)^[3-4]。TNBC是乳腺癌的一个特殊亚型,特指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER2)均无表达的乳腺癌。TNBC亚型由于其侵袭性强、预后较差、治疗方法单一等特点而引起研究者的广泛关注。本文将具体介绍TNBC中研究较成熟的预后因素如淋巴结状态、肿瘤大小等,并融合B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl2)、p53蛋白(P53)、血管内皮生长因子(VEGF)及表皮生长因子受体(EGFR)等生物学标记分析其对

TNBC预后的影响。

一、概述

TNBC约占所有乳腺癌的10%~20%^[5-7],更多发生于以下妇女:绝经前、非洲裔美国人、BRCA1基因突变携带妇女、初潮及怀孕年龄早、哺乳期短、体重指数及腰臀比高。TNBC较非TNBC患者的预后差,具有相对较短的无复发生存期(RFS)和总生存期(OS)^[8-9]。Viviana等^[10]发现TNBC患者的5年OS率及无病生存(DFS)率远低于非TNBC(5年OS率:80.6% vs. 90.3%, $P=0.039$; 5年DFS率:68.4% vs. 87.3%, $P=0.003$)。TNBC患者趋向年轻化^[10],肿瘤组织学分级较高,以II、III级为主^[8],组织学类型大多为浸润性导管癌^[8],肿瘤直径大, P53变异率高, Ki-67、MIB-1等细胞增殖标志比例较高,易出现局部复发及远处转移。

TNBC的复发模式特殊,具内脏倾向性^[8,11-13]。Hernandez等^[14]报道的1711例TNBC患者中有643例

(37.6%)患者出现了远处转移,其中387例(60.2%)为内脏转移。另一项包含1 608例乳腺癌患者的研究中^[11], TNBC患者内脏作为第一转移部位的患者比例明显大于其他型乳腺癌(84% vs. 61%, $P < 0.001$),且其在初诊后5年内出现内脏转移的风险是其他型乳腺癌的4倍($HR = 4.0$, 95% CI : 2.7~5.9, $P < 0.000 1$)。

基底细胞样乳腺癌是基因芯片技术应用于临床后分出的一种乳腺癌亚型。因80% TNBC^[15]基底细胞标记表达阳性,且其与基底细胞样乳腺癌有相似的临床病理特征,故早先学者们将两者视为同一概念,但这二者并不完全等同。Rakha等^[16]使用免疫组化法将基底细胞样腺癌定义为ER、PR、Her-2阴性,基底细胞角蛋白(CK5/6、CK14、CK17)阳性或表皮生长因子受体(EGFR)阳性的乳腺癌。但实质上基底细胞样乳腺癌是缺失或低水平表达ER及Her-2,仍有20%可表达ER或Her-2^[17]。

二、临床因素与预后

1. 临床病理特征影响TNBC预后:淋巴结状态是TNBC的独立预后影响因素,研究认为TNBC一旦存在淋巴结转移即提示较差的预后,而淋巴结转移数目的增加并不显著影响其预后。Hernandez等^[14]报道了1 711例TNBC患者中,N0组的5年OS率与RFS率分别为80%、67%,远大于N1的65%及52%、N2的48%及36%和N3的44%及33% ($P < 0.000 1$);梁奋莉等^[18]报道了TNBC中N0期的中位生存期为105.27个月,远大于N1的65.18个月、N2的64.90个月及N3的30.29个月。但Hernandez及梁奋梨等均发现N1、N2及N3各期的5年OS与RFS并无显著差异;而非三阴性亚群则表现不同,随着淋巴结分期的增加,患者的预后进行性恶化。

2. 肿瘤大小是影响TNBC预后的另一因素:Carter等^[19]提出乳腺癌患者的肿瘤直径越大其预后越差,其中肿瘤直径小于2 cm的患者其5年OS率为91.3%,而肿瘤直径为2~5 cm或大于5 cm的则分别为79.8%、62.7%。Steward等^[20]报道的414例TNBC中,T2、T3及T4期患者的复发风险分别是T1期的2.17、3.08及4.55倍,死亡风险分别为1.71、2.87及3.49倍,提示肿瘤直径越大的患者复发可能性及死亡风险越大。Lin等^[9]也发现,T分期越高,TNBC患者预后越差。但也有研究指出肿瘤大小并不是TNBC患者可靠的预后因素^[21],这种差异可能与各个研究的病例数及统计学方法不同等有关。

三、治疗方案影响TNBC预后

化疗可改善TNBC预后。Schwentner等^[22]报道

了3 658例乳腺癌中的371例TNBC,发现未行规范辅助化疗的TNBC患者其复发($HR = 2.78$, 95% CI 2.22~3.49, $P < 0.001$)及死亡风险($HR = 2.78$, 95% CI 2.22~3.49, $P < 0.001$)较经规范辅助化疗的患者高。不同的化疗方案对TNBC的预后影响不同。Rocca等^[23]研究发现使用CMF(环磷酰胺/氟尿嘧啶)联合表柔比星辅助化疗的TNBC患者其5年DFS及OS率分别为85%、91%,远大于仅用CMF方案患者的55%、71%。但另一项研究^[24]认为含蒽环类药物的辅助化疗方案对基底细胞样乳腺癌(ER/PR-, Her2-, CK5/6+或EGFR+)的疗效并不优于CMF方案,经CEF(环磷酰胺/表柔比星/氟尿嘧啶)方案化疗的患者其5年OS率为51%,小于使用CMF方案者的71%。Liedtke等^[25]研究了新辅助化疗(NACT)对TNBC的影响,发现TNBC的病理完全缓解率(pCR)为22%,远大于非TNBC的11%(FAC方案/FEC方案),达到pCR的患者,TNBC与非TNBC组的OS无显著区别。故含蒽环类药物的方案对新辅助化疗的TNBC有效,但对TNBC辅助化疗患者的疗效存在争议。已有多项研究显示TNBC患者可从含紫杉醇的联合化疗中获益,Martin等^[26]研究发现使用FEC序贯紫杉醇方案的TNBC患者其7年DFS及OS率分别为75%、84%,大于仅用FEC方案组的68% ($P = 0.007$)、79% ($P = 0.025$)。

放疗对TNBC预后的影响存在争议。一般放疗适用于满足以下任何一项条件的浸润性乳腺癌患者:接受保乳治疗;乳房切除术后,肿瘤直径大于5 cm或切缘阳性患者;乳房切除术后,腋淋巴结累及患者。放疗可降低TNBC的局部复发风险。Dragun等^[27]发现TNBC中放疗与未放疗患者相比,放疗组的3年无局部复发生存率(LRFS)为79.6%,远大于未放疗组的57.9% ($P = 0.049$)。Wang等^[28]发现改良根治术后的I~II期TNBC辅助放疗组的5年RFS率为88.3%,大于辅助化疗组的74.6% ($HR = 0.77$, 95% CI 0.72~0.98, $P = 0.02$)。放疗对TNBC OS的影响在不同研究中有不同的结论。Abdulkarim等^[29]发现保乳手术(后行放疗)的T1~2N0M0 TNBC与改良根治术(未放疗)的患者相比,其OS相似。而Wang等^[28]发现经辅助放疗的患者的5年OS率为90.4%,大于仅行辅助化疗者的78.7% ($HR = 0.79$, 95% CI 0.74~0.97, $P = 0.03$)。Lauren等^[30]报道了468例TNBC患者经放疗后的生存率获益状况,单变量分析发现放疗可提高患者的OS ($HR = 0.462$; 95% CI 0.311~0.69, $P = 0.000 1$),放疗患

者的4年OS率为77.34%，远大于未放疗者的59.8%。但该研究提示不同手术方式后的患者，放疗对其OS改善不同，如放疗可明显提高保乳患者的生存率（ $HR=0.30$ ；95% CI 0.16~0.58， $P=0.001$ ），但对行乳房切除术（无论哪种）的TNBC患者预后影响不大。

四、生物学标记物与预后

1. Bcl2: Bcl2的阴性表达提示着TNBC患者较差的预后，但该类TNBC患者更能从蒺环类为基础的联合辅助/新辅助化疗方案中获益。Abdel-Fatah等^[31]报道了736例TNBC，其中635例为原发早期TNBC（EP-TNBC），101例为原发局部晚期TNBC（PLA-TNBC）。在EP-TNBC中，Bcl2阴性患者的10年死亡风险及复发风险是Bcl2阳性患者的1.71倍（95% CI 1.21~2.41； $P=0.002$ ）及1.79倍（95% CI 1.34~2.38， $P=0.0005$ ）。新辅助化疗后未达到病理性缓解的PLA-TNBC中，Bcl2阴性组的乳腺癌特异性生存率（BCSS）（ $HR=2.39$ ，95% CI 1.15~4.98， $P=0.02$ ）及DFS（ $HR=2.4$ ，95% CI 1.16~5.04， $P=0.018$ ）较Bcl2阳性组差。而Tawfik等^[32]研究发现Bcl2阳性的TNBC其生存率较Bcl2阴性的低（ $P=0.028$ ），这两项研究的差异可能与后者样本数小、Bcl2阳性定义标准不同等有关。Abdel-Fatah等^[31]发现EP-TNBC中，Bcl2阴性患者接受蒺环类为基础的联合化疗与接受CMF方案或未行辅助化疗者相比，其死亡风险（ $HR=0.53$ ，95% CI 0.35~0.80， $P=0.002$ ）及复发风险（ $HR=0.61$ ，95% CI 0.44~0.84， $P=0.003$ ）降低了40%~50%，而Bcl2阳性的EP-TNBC并未从该方案中获益。PLA-TNBC均接受蒺环类为基础的联合新辅助化疗，Bcl2阴性患者病理性缓解率为40%，远大于Bcl2阳性患者的14%（ $P=0.003$ ）。彭浩等^[33]发现人乳腺癌阿霉素耐药细胞株MCF-7/ADR与其亲本细胞株MCF-7基因表达谱相比，Bcl2是表达显著上调的基因之一。关于这一发现的解释目前并未完全清楚，研究者猜测可能与Bcl2蛋白的多重功能有关。Bcl2蛋白是一种抗凋亡因子，可延长细胞周期的G0期，使得Bcl2阳性细胞更可能从化疗造成的损伤中恢复，故Bcl2蛋白的过表达可能是造成乳腺癌细胞对蒺环类药物耐药的机制之一。

2. P53: P53是TNBC的特定预后因素。Chae等^[34]发现P53阳性的TNBC患者（经含蒺环类药物的辅助化疗）其OS远小于P53阴性者（ $P=0.034$ ），Cox

比例风险分析发现P53状态是TNBC患者RFS的独立预后因素（P53阳性 vs. P53阴性， $RR=5.4$ ， $P=0.013$ ），而非TNBC组其P53状态与其OS的关系不具有统计学意义（ $P=0.783$ ）；非TNBC患者P53状态与RFS的关系不具有统计学意义（ $P=0.756$ ）。Biganzoli等^[35]报道了1709例乳腺癌中的218例TNBC，发现P53阳性的TNBC其OS及RFS较P53阴性差。P53为抑癌基因，分为野生型（wt-P53）及突变型（mt-P53），wt-P53激活后可促进细胞周期终止及DNA修复或细胞凋亡。而P53的突变会导致wt-P53功能的丢失，TNBC患者中P53的变异率高（60%~88%）^[36-38]，而Luminal型仅为13%~26%^[36,38]，这使mt-P53成为TNBC的潜在治疗靶点。

3. VEGF: VEGF在肿瘤血管形成及转移中起重要作用，对TNBC的预后有明显影响。Linderholm等^[39]发现TNBC患者的VEGF表达中位值为8.2 pg/ μ g DNA，远大于非TNBC患者的2.7 pg/ μ g DNA（ $P<0.001$ ）。VEGF表达增加的乳腺癌患者往往有较短的PFS及OS，且对放疗、化疗、内分泌等治疗敏感性下降。Taha等^[40]研究发现TNBC血清VEGF-A水平高（ ≥ 125 pg/ml）的患者其中位OS及中位RFS分别为4.2个月、4个月，远低于低水平VEGF-A（ < 125 pg/ml）患者的15个月（ $P=0.083$ ）、8个月（ $P=0.039$ ）。在细胞实验中，多项研究^[39,41]显示VEGF的高表达与P53过表达或P53突变有显著的相关性，wt-P53已被验证可通过激活血小板反应蛋白-1基因转录及下调VEGF启动子区域来抑制血管生成，而mt-P53则缺失功能。

4. EGFR: 在一项含3744例乳腺癌患者的研究中^[42]，TNBC（占17%）10年BCSS为67%。而同时具基底细胞标记细胞角蛋白CK5/6、EGFR阳性的TNBC患者，其10年BCSS为62%，故基底细胞型的TNBC预后相对更差。另一研究^[43]发现EGFR阳性表达的TNBC患者，其复发风险（ HR 3.008，95% CI 1.331~6.792， $P=0.016$ ）及死亡风险（ HR 3.151，95% CI 1.374~7.226， $P=0.007$ ）是EGFR阴性者的3倍左右，故EGFR可作为TNBC的独立预后指标。多种抑制EGFR信号通路的药物正在研究中，如EGFR单克隆抗体（mAbs）、EGFR酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）等均已进入III期临床试验，EGFR抑制剂已成功用于局部晚期头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）和非小细胞肺癌（NSCLC）中^[44-45]。但EGFR抑制剂在其他恶性肿瘤如乳腺癌中效果不

明显, 故仍需大量研究工作进一步了解EGFR影响乳腺癌的具体机制, 使抑制EGFR通路取得更好的治疗效果。

五、总结及展望

TNBC作为乳腺癌中较为特殊的一个亚型, 其预后较其他型的差。淋巴结转移预示着TNBC较差的预后, 但淋巴结转移数目的增加并不会显著影响TNBC的预后。而肿瘤直径越大, TNBC患者的复发风险及死亡风险也越大。化疗目前作为TNBC治疗的主要方法, 可明显改善其预后。含蒽环类药物的方案对新辅助化疗的TNBC有效, 但对TNBC辅助化疗患者的疗效存在争议。含紫杉醇的联合辅助化疗可明显提高TNBC患者的RFS及OS。放疗可降低TNBC患者的局部复发风险, 但在改善其OS方面仍存在争议。Bcl2-的TNBC患者其预后较Bcl2+的差, 但该类患者更能从含蒽环类药物的化疗方案中得到生存获益。P53、VEGF、EGFR在TNBC中的表达往往提示着其较差的预后, 但尚需大量研究解释其具体机制, 为TNBC的治疗提供更多可能的靶点, 改善TNBC的预后。

Bcl2作为TNBC的独立预后因素, 其阳性表达者的预后虽较阴性者好, 但该类患者不能从含蒽环类化疗方案中获益, 故Bcl2的表达状况有望成为临床选择有效化疗方案的依据。

参 考 文 献

- [1] Hortobagyi GN, de la Garza SJ, Pritchard K, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival[J]. Clin Breast Cancer, 2005, 6(5): 391-401.
- [2] Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern[J]. Cancer Epidemiol, 2009, 33(5): 315-318.
- [3] WHO. Globocan 2008: Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years(DALYs) worldwide in 2008. 2nd January 2013[OL]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/> (22 February 2013, date last accessed).
- [4] Ossovskaya V, Wang Y, Budoff A, et al. Exploring molecular pathways of triple-negative breast cancer[J]. Genes Cancer, 2011, 2(9): 870-879.
- [5] Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO[J]. BMJ, 2010, 341: c3620.
- [6] Vona-Davis L, Rose DP, Hazard H, et al. Triple-negative breast cancer and obesity in a rural Appalachian population[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(12): 3319-3324.
- [7] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. JAMA, 2006, 295(21): 2492-2502.
- [8] Rakha EA, El-Rehim DA, 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.
- [9] Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network[J]. Cancer, 2012, 118(22): 5463-5472.
- [10] Viviana B, Pietro S, Domenico G. Prognostic Impact of Triple Negative Phenotype in Conservatively Treated Breast Cancer[J]. Breast J, 2011, 17(4): 377-382.
- [11] Lee JA, Kim KI, Bae JW, et al. Triple negative breast cancer in Korea-distinct biology with different impact of prognostic factors on survival[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 123(1): 177-187.
- [12] Dent R, Hanna WM, Trudeau M, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 115(2): 423-428.
- [13] Pogoda K, Niwińska A, Murawska M, et al. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients[J]. Med Oncol, 2013, 30(1): 388.
- [14] Hernandez-Aya LF, Chavez-MacGregor M, Lei X, et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(19): 2628-2634.
- [15] Weigeh B, Baehner FL, Reis-Filho JS. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade[J]. J Pathol, 2010, 220(2): 263-280.
- [16] Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, et al. Triple-negative breast cancer: Distinguishing between basal and nonbasal subtypes[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(7): 2302-2310.
- [17] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer[J]. N Eng J Med, 2010, 363(20): 1938-1948.
- [18] 梁奋莉, 曹伟, 李林瑞, 等. 三阴性乳腺癌临床病理特点及预后因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(2): 294-298.
- [19] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24, 740 breast cancer cases[J]. Cancer, 1989, 63(1): 181-187.
- [20] Steward L, Conant L, Gao F, et al. Predictive Factors and Patterns of Recurrence in Patients with Triple Negative Breast Cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(7): 2165-2171.
- [21] Foulkes WD, Grainge MJ, Rakha EA, et al. Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph node status[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 117(1): 199-204.
- [22] Schwentner L, Wolters R, Wischniewsky M, et al. Triple-negative breast cancer: the impact of guideline-adherent adjuvant treatment on the cumulative survival-a retrospective multicenter cohort study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(3): 1073-1080.
- [23] Rocca A1, Bravaccini S, Scarpì E, et al. Benefit from anthracyclines in relation to biological profiles in early breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 144(2): 307-318.
- [24] Tawfik K, Kimler BF, Davis MK, et al. Prognostic significance of Bcl-2 in invasive mammary carcinomas: a comparative clinicopathologic study between "triple-negative" and non-"triple-negative" tumors[J]. Hum Pathol, 2012, 43(1): 23-30.
- [25] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2008; 26(8): 1275-1281.
- [26] Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Molecular predictors

- of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(1): 149-157.
- [27] Dragun AE, Pan J, Rai SN, et al. Locoregional recurrence in patients with triple-negative breast cancer: preliminary results of a single institution study[J]. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34(3): 231-237.
- [28] Wang J, Shi M, Ling R, et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 100(2): 200-204.
- [29] Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy[J]. *J Clin Oncol* 2011, 29(21): 2852-2858.
- [30] Steward LT, Gao F, Taylor MA, et al. Impact of radiation therapy on survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(2): 548-552.
- [31] Abdel-Fatah TMA, Perry C, Dickinson P, et al. Bcl2 is an independent prognostic marker of triple negative breast cancer (TNBC) and predicts response to anthracycline combination (ATC) chemotherapy (CT) in adjuvant and neoadjuvant settings[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11): 2801-2807.
- [32] Tawfik K, Kimler BF, Davis MK, et al. Prognostic significance of Bcl-2 in invasive mammary carcinomas: a comparative clinicopathologic study between "triple-negative" and non-"triple-negative" tumors[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(1): 23-30.
- [33] 彭浩, 杨华伟, 宋立伟. 应用基因芯片技术筛选乳腺癌阿霉素耐药相关基因表达谱[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(25): 1745-1748.
- [34] Chae BJ, Bae JS, Lee A, et al. P53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(4): 217-224.
- [35] Biganzoli E, Coradini D, Ambrogio F, et al. P53 status identifies two subgroups of triple-negative breast cancers with distinct biological features[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(2): 172-179.
- [36] Dumay A, Feugeas JP, Wittmer E, et al. Distinct TP53 mutants in breast cancers subgroups[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(5): 1227-1231.
- [37] Shah SP, Roth A, Goya R, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers[J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 395-399.
- [38] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1145-1153.
- [39] Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(10): 1639-1646.
- [40] Taha FM, Zeeneldin AA, Helal AM, et al. Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in Egyptian females with metastatic triple negative breast cancer[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(13/14): 1420-1426.
- [41] Linderholm BK, Lindahl T, Holmberg L, et al. The expression of vascular end-othelial growth factor correlates with mutant p53 and poor prognosis in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 2256-2260.
- [42] Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1368-1376.
- [43] Zhang M, Zhang X, Zhao S, et al. Prognostic value of survivin and EGFR protein expression in triple-negative breast cancer (TNBC) patients[J]. *Targ Oncol*, 2013.
- [44] Kosaka T, Yamaki E, Mogi A, et al. Mechanisms of resistance to EGFR-TKIs and development of a new generation of drugs in nonsmall-cell lung cancer[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 165214.
- [45] Zhang X, Chang A. Molecular predictors of EGFR-TKI sensitivity in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(4): 209-217.

(收稿日期: 2014-05-27)

(本文编辑: 梁雷)

周晓倩, 李想, 金慧, 等. 三阴性乳腺癌预后因素研究进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2014, 8(15): 2871-2875.