

## 【参考文献】

- [1] 乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2009 版)[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38: 836-840.
- [2] 徐兵河. 晚期乳腺癌的治疗原则与策略[J]. 中国医药导报, 2010, 7: 6-8.
- [3] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32: 158-160.
- [4] Yarden Y, Baselga J, Miles D. Molecular approach to breast cancer treatment[J]. Semin Oncol, 2004, 31: 6-13.
- [5] Esteva FJ. Monoclonal antibodies, small molecules, and vaccines in the treatment of breast cancer[J]. Oncologist, 2004, 9: 4-9.
- [6] Bianco AR. Targeting c-erbB2 and other receptors of the c-erbB family: rationale and clinical applications[J]. J Chemother, 2004, 16: 52-54.
- [7] Ligibel JA, Winer EP. Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer[J]. Semin Oncol, 2002, 29: 38-43.
- [8] Thomssen C. Trials of new combinations of Herceptin in metastatic breast cancer[J]. Anticancer Drugs, 2001, 12: 19-25.
- [9] Vogel CL, Franco SX. Clinical experience with trastuzumab (herceptin)[J]. Breast J, 2003, 9: 452-462.
- [10] Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and Vinorelbine as first-line therapy for Her2-overexpressing metastatic breast cancer; multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm[J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 2889-2895.
- [11] Winer EP, Burstein HJ. New combinations with herceptin in metastatic breast cancer[J]. Oncology, 2001, 61: 50-57.
- [12] Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Trastuzumab-based combination therapy for breast-cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2004, 5: 81-96.
- [13] Jahanzeb M. Trastuzumab-Based Combinations in Metastatic Breast Cancer; How to Make a Choice[J]. Clinical Breast Cancer, 2003, 1: 28-38.
- [14] Rupert Bartsch, Catharina Wenzel, Dagmar Hussian, et al. Analysis of trastuzumab and chemotherapy in advanced breast cancer after the failure of at least one earlier combination; An observational study[J]. BMC Cancer, 2006, 6: 63-73.
- [15] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 2786-2792.
- [16] Sato N, Sano M, Tabei T, et al. Combination docetaxel and trastuzumab treatment for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer; a multicenter, phase-II study[J]. Breast Cancer. 2006, 13: 166-171.

## 影响三阴性乳腺癌疗效及预后的分子生物学因素\*

【作者】 张灵小 徐兵河

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所内科 (北京 100021)

【摘要】 三阴性乳腺癌的治疗极为困难, 疗效差。这部分患者除化疗外尚无其他有效的全身治疗措施, 并且疗效和预后也存在差异, 依靠现有的临床和病理指标难以对三阴性乳腺癌患者进行个体化治疗和预后分析。近年来, 文献报道应用分子生物学指标, 进行三阴性乳腺癌的分子病理分型和基因分型, 以指导治疗及判断预后, 从而改善三阴性乳腺癌患者的生存率。

【关键词】 乳腺癌; 三阴性; 疗效; 预后; 分子生物学

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0029-06

三阴性乳腺癌(triple negative breast carcinoma, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2,

HER-2)均为阴性的乳腺癌。作为乳腺癌中的一种类型, TNBC 具有特殊的生物学行为和临床病理特征<sup>[1]</sup>。其侵袭性强, 易于复发转移, 预后差, 受到广泛的关注和研究。

\* 基金项目: 国家自然科学基金(30972934)

目前乳腺癌的治疗主要依赖于原发肿瘤大小、肿瘤组织学分级、淋巴结状态、ER、PR、HER-2 等因素进行选择。随着研究的深入与细化,基于分子生物学因素对肿瘤进行个体化治疗成为今后的趋势,即通过检测分子生物学标志物,预测患者对某种治疗的反应和预后,从而选择出优势人群,给予更具针对性的治疗,以取得最大的获益、最小的不良反应。TNBC 无法接受针对 ER 和 PR 的内分泌治疗以及针对 HER-2 的分子靶向治疗,目前有效的全身治疗措施只有化疗。因此,寻找能够影响或预测 TNBC 疗效、预后的分子生物学因素,具有重要的临床意义。

TNBC 在全部乳腺癌中约占 15%<sup>[2]</sup>,与乳腺癌易感基因 1 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1) 相关性乳腺癌具有许多相似性,与基底样 (basal like) 乳腺癌也存在交错重叠<sup>[3-4]</sup>。已有的研究显示:TNBC 患者肿瘤体积较大,病理类型多为导管癌,组织学分级较高,肿瘤细胞多表达基底细胞角蛋白 (CK5/6, CK17)、P-钙黏素、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和 p53,较少表达雄激素受体 (androgen receptor AR)、E-钙黏素和细胞周期蛋白 D<sup>[4]</sup>。但针对 TNBC 的分子表达谱目前尚未见报道,对这一特殊类型乳腺癌的认识多从基底样乳腺癌和 BRCA1 相关性乳腺癌的研究中获得。

### 1 雄激素受体

AR 是核受体,由位于 X 染色体 (Xq11 ~ q12) 上一段 90kb 的基因所编码。作为转录因子,AR 依赖雄激素调节相关基因参与细胞的增殖和分化。Ortmann 等<sup>[5]</sup>在体外试验中发现,雄激素对 AR 过表达乳腺癌细胞系的生长具有抑制作用。AR 在乳腺癌中的作用尚不清楚,通常认为其表达对乳腺癌具有保护作用。

李中琦等<sup>[6]</sup>发现, TNBC 中 AR 的阳性表达率为 25.3%, 明显低于非 TNBC 的 82.1% ( $\chi^2 = 51.74, P < 0.01$ ), 差异有统计学意义。Rakha 等<sup>[4]</sup>检测了

1726 例浸润性乳腺癌患者的激素受体和 HER-2 情况,在 282 例三阴性表型中,234 例 (87%) 丢失了 AR 的表达。AR 表达缺失与高组织学分级 ( $\chi^2 = 47.96, P < 0.001$ ), 复发 ( $\chi^2 = 4.3, P = 0.038$ ) 以及远处转移相关 ( $\chi^2 = 3.9, P = 0.049$ ), 提示 AR 表达缺失可能与恶性表型和肿瘤侵袭进展有关。在全部 TNBC 中,AR 与肿瘤大小、淋巴结状态是同等重要的预后指标。在淋巴结阳性亚组中,AR 和肿瘤大小能够预测预后。因此,在常用病理检测中明确是否存在 AR 表达及基底样表型,对手术后区分低危与高危患者,予以不同的治疗有着重要意义。

### 2 p53

人类 p53 定位于 17p13.1, 转录成为 2.5kb 的 mRNA, 编码分子质量为 53kDa 的蛋白质, 是迄今为止发现与人类肿瘤相关性最高的基因, 几乎 > 50% 的癌症都与 p53 有关<sup>[7]</sup>。p53 分为野生型和突变型两种。野生型的 p53 是一种抑癌基因, 可以阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡和促进细胞分化; 突变型 p53 则丧失了抑癌作用, 成为一种肿瘤促进因子, 具有促进肿瘤形成、转化细胞活性的作用。野生型 p53 的表达产物半衰期较短, 免疫组织化学染色法检测不到, 而突变型 p53 的表达产物半衰期明显延长, 免疫组织化学染色法可以检测到。因此, 如果用免疫组织化学染色法在肿瘤组织中检测到 p53 蛋白的表达, 就可认为 p53 存在突变。p53 可以作为一个重要的乳腺癌预后判断指标, p53 突变或蛋白质过表达与乳腺癌患者预后不良相关<sup>[8]</sup>。p53 突变的乳腺癌侵袭性强、转移率高、放疗不敏感且易对化疗药物产生耐受, 预后较差, 无瘤生存率和总生存率受到明显影响<sup>[9]</sup>。

国外有文献报道 TNBC 中 p53 蛋白的阳性表达率较高<sup>[4]</sup>, 国内报道的 p53 蛋白阳性表达率约 52.38%, 并且与患者的年龄、肿瘤大小、淋巴结转移、月经状态等没有明显相关性 ( $P > 0.05$ )<sup>[10]</sup>。但 p53 蛋白表达对 TNBC 预后影响的研究报道存在不一致的结论。一项有较长随访时间的大样本 TNBC

分析研究表明:p53 蛋白的表达与病理组织学分级高相关。多因素分析显示:仅肿瘤大小是独立的预后指标,p53 蛋白与预后无关<sup>[4]</sup>。

王跃珍等<sup>[10]</sup>研究了 42 例 TNBC 中 p53 蛋白的表达状态及其与预后的关系,发现 p53 蛋白阳性患者的中位肿瘤进展时间(TTP)为 15 个月,明显短于 p53 蛋白阴性患者的 21 个月( $P < 0.05$ ),说明 TNBC 中 p53 蛋白阳性者肿瘤恶性程度高,肿瘤进展快,易于复发和转移,预后不良。提示 p53 蛋白可作为判断 TNBC 患者预后的重要指标。

在新辅助治疗中,p53 蛋白阳性的 TNBC 病理学完全缓解(pCR)率比 p53 蛋白阴性的 TNBC 以及非 TNBC 的 pCR 率高<sup>[11]</sup>。Byung Joo Chae<sup>[12]</sup>分析了 135 例接受含蒽环类药物方案进行辅助化疗的乳腺浸润性导管癌患者,全部患者中有 57 例(42.2%)为 p53 蛋白阳性,TNBC 患者中 13 例(40.6%)为 p53 蛋白过表达,非三阴性患者中 44 例(42.7%)为过表达。在全部患者和非三阴性患者中没有观察到 p53 状态对总生存率和无复发生存率的影响,但在三阴组中,p53 蛋白阳性患者的总生存率以及无复发生存率均明显差于 p53 蛋白阴性患者( $P = 0.034, P = 0.005$ )。单因素分析显示:p53 状态与 TNBC 患者的总生存率和无复发生存率相关。多因素分析显示:p53 状态是 TNBC 患者无复发生存的独立影响因素 [ $P = 0.013, RR 5.4 (1.4 \sim 20.8)$ ]。提示 p53 蛋白可用作 TNBC 患者接受蒽环类药物方案治疗的独立预后指标。

### 3 BRCA1 及 DNA 修复通路

BRCA1 是一个重要的抑癌基因,定位于人体第 17 号染色体,在 DNA 损伤修复、细胞周期调控、细胞生长与凋亡、转录活化与抑制等生物学途径中起着重要的作用,其结构和功能的异常与乳腺癌的发病密切相关。TNBC 中 BRCA1 基因的突变率高,多数 TNBC 存在 BRCA1 缺陷、BRCA1 表达下降或缺失。BRCA1 的缺失不仅可以直接导致基因组的异常,还可以导致 DNA 损伤修复障碍、中心粒的扩增

以及重要细胞检测点的异常,从而造成 BRCA1 突变细胞的遗传不稳定。

与不携带 BRCA1 突变的乳腺癌相比,BRCA1 相关性乳腺癌组织分化差、ER 和 PR 常呈阴性,提示预后可能较差。KAR 研究<sup>[13]</sup>发现 BRCA1 突变者的腋窝淋巴结转移率高,而 Armes, Robinsin 和 Eisinger 小组却没有发现上述差异。BRCA1 能否作为一个独立的预后指标仍有争议。

BRCA1 与细胞中负责修复 DNA 损伤的多种蛋白,如 Rad50、Rad51、PCNA、BRCA2、Mre11、ATM、ATR 等有相互作用<sup>[14]</sup>。DNA 损伤后,首先由损伤 DNA 传感器进行探测并发出损伤信号,然后在 BRCA1 的招募下,多个修复蛋白共同形成复合体,定位到损伤部位并进行修复。很多具有细胞毒性的化疗药物通过直接或间接造成 DNA 损伤而发挥抗肿瘤作用,因此 BRCA1 以及相关 DNA 损伤修复通路的功能与化疗药物的敏感性密切相关。体外试验表明,BRCA1 突变相关性乳腺癌对铂类等可致链间交联的化疗药物敏感性高<sup>[15]</sup>。临床研究进一步证实,肿瘤组织中 BRCA1 mRNA 的表达水平与铂类药物的疗效密切相关。BRCA1 表达水平低的患者对铂类药物敏感,表达水平高的患者则表现对铂类药物耐药<sup>[16]</sup>。抗微管药物,如紫杉醇、多西他赛、长春新碱和长春瑞滨等的疗效也与肿瘤组织中 BRCA1 的 mRNA 表达水平密切相关。BRCA1 表达水平高的患者对抗微管药物敏感,表达水平低的患者则对其耐药<sup>[17]</sup>。

核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)是 DNA 损伤修复中的一条重要途径,主要修复辐射、化学药物或蛋白质-DNA 交联引起的核苷酸水平的损伤,也是唯一消除因大规模铂类化合物所致 DNA 螺旋扭曲的途径。切除修复交叉互补基因 1(excision repair cross complementation group 1, ERCCI)作为 DNA 损伤修复系统中的一个关键基因,在 NER 途径中起着重要作用。ERCCI 编码的蛋白是 NER 通路中高度保守的切除性核酶,其表达量的多少直接影响 DNA 损伤修复的生理过程,

ERCC1 过表达可使停滞在 G<sub>2</sub>/M 期的 DNA 损伤迅速修复。

所有肿瘤细胞中都有 ERCC1 表达,但表达水平差异较大。1/4 ~ 1/3 的 TNBC 有一定程度的 ERCC1 表达。Sidoni A 在 81 例 100% 不表达 ER、PR、HER-2 的乳腺癌中检测 ERCC1 的表达情况,发现评分 ≥ 1 的 ERCC1 阳性病例为 26 例(32%),并且 ERCC1 的表达与其他主要临床病理因素不相关<sup>[18]</sup>。陆宁等<sup>[19]</sup>回顾性研究了 500 例乳腺癌标本,其中 TNBC 组 ERCC1 阳性率为 28.4% (25/88),高于激素受体阳性组和 HER-2 过表达组( $\chi^2 = 6.894, P = 0.032$ )。与非小细胞肺癌一样,乳腺癌中 ERCC1 的表达也与顺铂耐药有关<sup>[18]</sup>, ERCC1 表达水平低的患者对铂类药物敏感,以铂类药物为基础的化疗方案可能对这部分患者有较好的疗效。在对 TNBC 患者予以含铂方案治疗时可以先检测其肿瘤组织的 ERCC1 表达状况以预测疗效。

#### 4 表皮生长因子受体及其信号传导通路

EGFR 又称为 HER-1 或 ErbB-1,与 HER-2/ErbB-2/Neu/p185、HER-3/ErbB-3、HER-4/ErbB-4 等组成 HER/ErbB 家族。人 EGFR 位于第 7 号染色体 p13 ~ q22 区。研究表明:EGFR 拷贝数增加或者过表达均能促进正常细胞的转化和恶性肿瘤的转移,EGFR 可能与预后不良有关<sup>[20]</sup>。日本的研究者进行了一项关于 EGFR 表达与乳腺癌疗效及预后关系的回顾性研究,共纳入 117 例乳腺癌患者,其中 73 例为激素受体阳性亚型(luminal 型),28 例为 TNBC 亚型。EGFR 阳性表达在激素受体阳性亚型中提示临床治疗反应较好( $P = 0.06$ ),生存期较长( $P = 0.11$ ),而在三阴性亚型中却与化疗应答不佳( $P = 0.03$ ),预后较差( $P = 0.17$ )相关<sup>[21]</sup>。

针对 EGFR 的分子靶向药物通过不同途径阻断 EGFR 介导的细胞内信号通路,从而抑制肿瘤生长、转移和血管生成,并促进肿瘤细胞凋亡。目前主要有两类药物:一类是抑制 EGFR 胞内区酪氨酸

激酶活性的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI),如吉非替尼和厄洛替尼;另一类是与 EGFR 胞外区结合,阻断配体依赖的 EGFR 活化的单克隆抗体(mAb),如西妥昔单抗和帕尼单抗。

Modi 等<sup>[22]</sup>采用西妥昔单抗联合紫杉醇对 12 例 EGFR 阳性转移性乳腺癌患者进行治疗的 I 期临床试验显示:在完成试验的 10 例患者中,病情稳定 2 例,进展 8 例。Agrawal 等<sup>[23]</sup>指出:为了取得良好的疗效,EGFR 必须在肿瘤组织中表达。因此,EGFR 检测能够帮助筛选对靶向治疗有良好反应的一组乳腺癌患者。

TNBC 中 EGFR 的表达率较高,约 60%<sup>[4,20]</sup>。在前期的体外试验中,所有的基底样细胞系均比 luminal 细胞系对吉非替尼敏感,SUM102 细胞系对西妥昔单抗敏感<sup>[24]</sup>。针对 EGFR 及其信号传导通路的靶向治疗可能对 TNBC 有一定的治疗效果。

N0436 和 N0234 是对既往接受过萘环类药物和(或)紫杉类药物治疗的转移性乳腺癌患者分别予以西妥昔单抗联合伊立替康、吉西他滨与厄洛替尼治疗的两项 II 期临床试验,与非三阴性组相比,三阴性组均显示出更好的疗效,但由于这两项临床试验样本量少,尚不能得出肯定的结论。

EGFR 的靶向治疗在乳腺癌中没有获得理想治疗效果可能与 EGFR 下游信号传导通路的激活有关<sup>[25]</sup>。EGFR 下游的信号传导通路主要有两条:一条是 Ras/Raf/MEK/ERK-MAPK 通路,另一条是 PI3K/Akt/mTOR 通路。前者控制着基因转录和细胞周期从 G<sub>1</sub> 至 S 期的进程,后者则激活抗凋亡和促进存活信号级联,在肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用。

Eralp Y 等<sup>[26]</sup>用免疫组织化学染色法检测了 TNBC 患者肿瘤标本中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)的表达。结果显示,TNBC 中 MAPK 表达率较高,为 28%;而既往报道乳腺癌中 MAPK 的表达率为 17% ~ 24%<sup>[27-28]</sup>。疗效与预后的研究显示:MAPK 与萘环类药物耐药有关( $P = 0.008$ );MAPK 表达且分值

低的患者复发率较高 ( $P = 0.036$ ), 无瘤生存期明显缩短 ( $P = 0.029$ ), 但复发后的生存期, MAPK 分值高的患者却明显差于分值低的患者 ( $P = 0.03$ )。提示 MAPK 是 TNBC 重要的预后和疗效预测因子, 并且 MAPK 的表达程度在疾病的不同阶段可能有不同临床意义。

*PTEN* 基因 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten) 全称为与细胞骨架蛋白同源的 10 号染色体缺失的磷酸酶基因, 又称 *MMAC1* (mutated in multiple advanced cancers)、*TEPI* 基因 (TGF B regulated and epithelial cell - enriched phosphatase), 位于人类染色体 10q23.3, 是目前发现的第一个具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双特异活性的抑癌基因, 其脂质磷酸酶活性使 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3) 去磷酸化, 下调 P13K/Akt 途径, 抑制肿瘤细胞生存、增殖和侵袭。蛋白磷酸酶能降低多种关键性激酶的磷酸化水平, 进而促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭等。

研究发现, *PTEN* 与肿瘤的发生发展密切相关, 在乳腺癌、胃癌、肝癌、前列腺癌等多种肿瘤中存在表达下调或功能缺失, 并且其下调或功能缺失的程度与肿瘤的恶性情况呈正相关<sup>[29-30]</sup>。南方医科大学附属深圳医院采用免疫组织化学染色法检测 57 例基底样乳腺癌中 *PTEN* 的表达, *PTEN* 阳性表达率为 38.6% (22/57), 而非特殊型浸润性导管癌中 *PTEN* 的阳性表达率为 72.5%, 两者差异具有统计学意义 ( $P = 0.001$ )<sup>[31]</sup>。这表明抑癌基因 *PTEN* 的表达缺失参与了基底样乳腺癌的发生和发展。

*PTEN* 基因可作为许多肿瘤预后的评价指标。研究发现, *PTEN* 蛋白的表达与一些恶性肿瘤的生物学行为和预后关系密切, *PTEN* 蛋白阳性表达的肿瘤一般分化好、生长速度慢、不易发生转移, 预后良好<sup>[32]</sup>。Depowski 等<sup>[33]</sup>的研究显示: 浸润性乳腺癌 *PTEN* 蛋白阳性表达率显著低于早期浸润性乳腺癌; 有淋巴结转移的乳腺癌组织中 *PTEN* 蛋白阳性表达率显著低于无淋巴结转移乳腺癌。Winter

等<sup>[34]</sup>的研究证实 *PTEN* 是浸润性导管癌的一个生物学预后指标, *PTEN* 表达越低, 肿瘤核分级越高, ER 阳性率越低, 无复发生存时间越短。Tsutsui<sup>[35]</sup>随访研究了 236 例乳腺浸润性导管癌, 发现 *PTEN* 表达缺失者无瘤生存期短于 *PTEN* 过表达者, 预后不良。张宏艳等<sup>[36]</sup>的研究也发现 *PTEN* 过表达者无瘤生存率明显高于阴性及低表达者, ER、*PTEN* 同时表达者的预后明显优于仅一项表达或均未表达者。*PTEN* 在 TNBC 中的作用与意义尚有待进一步研究。

总之, 依靠现有的肿瘤组织学分级、原发肿瘤大小、淋巴结状态、ER、PR、HER-2 等指标难以对 TNBC 患者进行个体化的治疗和预后分析, 今后仍须努力寻找更多可靠的分子生物学指标, 进行分子病理分型和基因分型, 指导治疗以及判断预后, 从而改善 TNBC 患者生存率。

#### 【参考文献】

- [1] 关印, 徐兵河. 三阴性乳腺癌及其研究进展 [J]. 癌症进展杂志, 2008, 6: 278-277.
- [2] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) - negative, progesterone receptor (PR) - negative, and HER2 - negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry [J]. Cancer, 2007, 109: 1721-1728.
- [3] Sasa M, Bando Y, Takahashi M, et al. Screening for basal marker expression is necessary for decision of therapeutic strategy for triple-negative breast cancer [J]. J Surg Oncol, 2008, 97: 30-34.
- [4] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. Cancer, 2007, 109: 25-32.
- [5] Ortmann J, Pritfi S, Bohlmann MK, et al. Testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone inhibit in vitro growth of human breast cancer cell lines [J]. Gynecol Endocrinol, 2002, 16: 113-120.
- [6] 李中琦, 郑怡, 滕晓东, 等. CKS/6 和 AR 在三阴性乳腺癌中的表达及其与临床病理特征的联系 [J]. 浙江医学, 2009, 31: 49-51.
- [7] 章静波, 徐宁志. 肿瘤发病机制 // 董志伟, 谷铁之. 临床肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [8] Askmal MS, Carstensen J, Nordenskjöld B, et al. Mutation and accumulation of p53 related to results of adjuvant therapy of postmenopausal breast cancer patients [J]. Acta Oncol, 2004, 43: 235-244.

- [9] Kumar S, Walia V, Ray M, et al. p53 in breast cancer: mutation and countermeasures [J]. *Front Bio sci*, 2007, 12: 4168-4178.
- [10] 王跃珍, 闫风琴, 周霞, 等. p53 蛋白在三阴性乳腺癌组织中的表达及临床意义 [J]. *浙江医学*, 2009, 31: 570-572.
- [11] Bidard FC, Mathieul MC, Chollet P, et al. p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent - based regimen according to breast cancer molecular classes [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19: 1261-1265.
- [12] 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: 217-224.
- [13] Noruzinia M, Coupier I, Pujol P. Is BRCA1/BRCA2 - Related Breast Carcinogenesis Estrogen Dependent [J]. *Cancer*, 2005, 104: 1567-1574.
- [14] 刘敏, 欧阳亮亮, 鲍仕登. BRCA1 蛋白参与 DNA 双链修复应答 [J]. *细胞生物学杂志*, 2003, 25: 214-220.
- [15] Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross - linking agent cisplatin [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 23899-23903.
- [16] Quinn JE, James CR, Stewart GE, et al. BRCA1 mRNA Expression Levels Predict for Overall Survival in Ovarian Cancer after Chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 7413-7420.
- [17] Taroni M, Rosell R, Felip E, et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13: 2443-2449.
- [18] Sidoni A, Cartagine I F, Colozza M, et al. ERCC1 expression in triple negative breast carcinoma: the paradox revisited [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111: 569-570.
- [19] 陆宁, 韩文兰, 陈彩萍, 等. 雌、孕激素受体和 Her-2 阴性乳腺癌的临床病理特征 [J]. *中华普通外科杂志*, 2009, 24: 484-488.
- [20] Nielsen TO, Hsul FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal - like subtype of invasive breast carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 5367-5374.
- [21] Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M, et al. EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple - negative breast cancer [J]. *Oncol Rep*, 2009, 21: 413-417.
- [22] Modi S, D'Andrea G, Norton L, et al. A phase I study of cetuximab/paclitaxel in patients with advanced - stage breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2006, 7: 270-277.
- [23] Agrawal A, Gutteridge E, Gee JMW, et al. Overview of tyrosine kinase inhibitors in clinical breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12: S135-144.
- [24] Hoadley KA, Weigman VJ, Fan C, et al. EGFR associated expression profiles vary with breast tumor subtype [J]. *BMC Genomics*, 2007, 8: 258.
- [25] Shiu KK, Tan DS, Reis - Filho JS. Development of therapeutic approaches to 'triple negative' phenotype breast cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2008, 12: 1123-1137.
- [26] Eralp Y, Derin D, Ozluk Y, et al. MAPK overexpression is associated with anthracycline resistance and increased risk for recurrence in patients with triple - negative breast cancer [J]. *Annals of Oncology*, 2008, 19: 669-674.
- [27] Esteva FJ, Hortobagyi GN, Sahin AA, et al. Expression of erbB/HER receptors, heregulin and P38 in primary breast cancer using immunohistochemistry [J]. *Pathol Oncol Res*, 2001, 7: 171-177.
- [28] Esteva FJ, Sahin AA, Smith TL, et al. Prognostic significance of phosphorylated P38 mitogen - activated protein kinase and HER - 2 expression in lymph node - positive breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2004, 100: 499-506.
- [29] 陈庆永, 陈剑英, 陈道达, 等. 抑癌基因 PTEN 在乳腺浸润性导管癌中的表达及临床意义 [J]. *临床外科杂志*, 2005, 13: 280-281.
- [30] 周旭, 易继林, 郭悦青, 等. PTEN 与 hTERT 在肝细胞肝癌中的表达及其相关性研究 [J]. *中华实验外科杂志*, 2005, 22: 55-57.
- [31] 孙艳花, 关弘. 基底细胞样型浸润性乳腺癌中 PTEN、P53、Ki67 的表达及意义 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2009, 3: 756-761.
- [32] Robinson AG, Turbin D, Thomson T, et al. Molecular predictive factors in patients receiving trastuzumab - based chemotherapy for metastatic disease [J]. *Clin Breast Cancer*, 2006, 7(3): 254-261.
- [33] Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 2001, 14: 672-676.
- [34] Winter JL, Stackhouse BL, Russell GB, et al. Measurement of PTEN expression using tissue microarrays to determine a race - specific prognostic marker in breast cancer [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131: 767-772.
- [35] Tsutsui S, Inoue H, Yasuda K, et al. Reduced Expression of PTEN Protein and Its Prognostic Implications in Invasive Ductal Carcinoma of the Breast [J]. *Oncology*, 2005, 68: 398-404.
- [36] 张宏艳, 宋三泰, 江泽飞, 等. 乳腺癌组织中 PTEN 的表达及其临床意义 [J]. *解放军医学杂志*, 2006, 31: 963-965.