

· 综述 ·

乳腺癌的分子分型

赵晶 付丽

目前,随着分子生物学技术的应用及诊疗手段的不断提高,乳腺癌的研究已取得了长足的进展:早期肿瘤的检出率和治愈率不断提高,患者总死亡率逐渐下降。但是对于乳腺癌仍存在大量的困惑亟待解决,其中重要的一点就是,相同临床分期或病理类型的患者,采用同一方案治疗,其治疗的敏感性 & 患者预后存在明显的差异。事实上,乳腺癌是一类分子水平上具有高度异质性的疾病。即使是组织形态学相同的肿瘤,其分子遗传学改变也可能不尽一致,从而导致肿瘤治疗和预后的差别。

长期以来,肿瘤形态学一直是病理诊断的金标准,并成为临床治疗的依据。传统的临床分期对于预测肿瘤复发转移的价值不可低估,是临床上较成熟的风险评估指标。但随着人类生物医学进入分子水平时代,传统的病理形态学诊断及分期已不适应肿瘤学研究的发展需求,应用分子诊断技术,对肿瘤发生、发展的病理学机制及生物学行为从分子水平上加以研究已成为当前的研究方向。乳腺癌的异质性提示乳腺癌可能存在不同的分子亚型。目前,应用表达谱基因芯片技术的乳腺癌分子分型研究正在开展中。以肿瘤分子表达差异为基础的乳腺癌分子分型的提出对于解决肿瘤的异质性、分期的合理性、预后判断的准确性及乳腺癌的个体化治疗将提供重要的依据。近年来,乳腺癌分子分型的研究已经引起国外肿瘤学者的高度关注,成为乳腺癌研究的热点,而中国关于此方面的研究刚刚起步,报道较少。本文就目前乳腺癌分子分型的研究进展作一介绍。

1 乳腺癌的分子分型

1.1 肿瘤分子分型的提出

肿瘤分子分型最早由美国国立癌症研究所于 1999 年提出,即通过综合的分子分析技术为肿瘤的分类提供更多的信息,使肿瘤的分类基础由形态学转向以分子特征为基础的新的肿瘤分类系统^[1]。基于这一观点,以肿瘤分子水平表达差异的分子分型研究相继在各类恶性肿瘤中广泛开展,其中部分已应

基金项目:国家高技术研究计划(“863”计划)项目(2006A A02A 249)

作者单位:300060 天津,天津医科大学附属肿瘤医院乳腺病理研究室 教育部乳腺癌防治重点研究室

通信作者:付丽, E-mail: fulijyb@hotmail.com

©1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

用于临床,指导诊断及治疗,如非何杰金淋巴瘤、胃肠道间质瘤等。

1.2 乳腺癌的分子分型

目前为止,乳腺癌的分子分型研究仍在广泛进行中,尚无统一的结论。2000年,Perou等^[2]最先对乳腺癌的基因表达进行研究,并提出了乳腺癌的分子分型。作者通过对42例乳腺肿瘤患者的65份标本进行含有8102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。通过比较,Perou等选取出496个在不同肿瘤之间具有明显差异表达的“固有基因亚群”,并据此将检测标本分为雌激素受体(ER)阳性及阴性两组。ER(+)组基因表达情况与乳腺腔上皮细胞表达相似,因此又被称为腔上皮型乳腺癌(luminal型),并被进一步分为luminal A型[ER(+)/HER-2(-)]及luminal B型[ER(+)/HER-2(+)]两型。根据肿瘤基因表型ER(-)组被分为3型:HER-2(+)型[ER(-)/HER-2(+)]、基底细胞样(basal-like)型[ER(-)/HER-2(-)]及正常乳腺样(normal breast-like)型。至此,Perou等首先依据基因谱表达情况对乳腺癌进行分类,其提出的乳腺癌5种分型被更多的研究所证实,成为目前乳腺癌分子分型的基础。

目前,随着研究的不断深入,除上述分类外,尚有学者将乳腺癌进行其他分子分型。Dalgin等^[3]通过cDNA基因芯片对93份乳腺肿瘤标本的1940个基因进行检测,依据结果将乳腺癌分成低分级乳腺癌(LG)及高分级乳腺癌(HG)两组,其中LG组又分成I、II两级(LG I、LG II),HG组分成HG I、HG II、HG III及HG IV 4组。通过比较,将其研究结果与上述乳腺癌分型进行联系,将LG I亚型乳腺癌归为luminal A型,LG II、HG III、HG IV归为luminal B型,而HG I、HG II分别等同为basal-like和HER(+)型乳腺癌。

Hu等^[4]通过对乳腺癌分子分型进行研究,除将乳腺癌分为luminal A、B, basal-like和HER(+)型外,又提出了一种新的乳腺癌分子分型。该型乳腺癌具有高表达干扰素相关基因的生物学特性,介导干扰素调节基因表达的转录因子信号转导子及转录激活子1(STAT1)等,并通过临床病例分析发现该型乳腺癌患者淋巴结转移率较高,预后较差。

Liu等^[5]通过组织芯片方法,依据HER-2及基底细胞标志物,如细胞角蛋白5/6(CK5/6)、细胞角蛋白14(CK14)、人表皮生长因子受体(EGFR)的表达情况,将713例乳腺癌患者分成HER-2[HER-2(+)]、basal-like[HER-2(-), CK5/6/CK14/EGFR(+)]及null[HER-2(-), CK5/6/CK14/EGFR(-)] 3组,其中HER-2乳腺癌又依据CK5/6、CK14、EGFR表达情况被分为pure-HER-2[HER-2(+), CK5/6/CK14/EGFR(-)]及basal-HER-2[HER-2(+), CK5/6/CK14/EGFR(+)] 2个亚型。结果显示, basal-HER-2乳腺癌明显好发于年轻妇

女,且 P53 及波形蛋白(Vimentin)高表达,与预后差的 basal-like 型乳腺癌相比较,该亚型患者的 5 年总生存率更低,预后更差。

2 各亚型乳腺癌的免疫表型及基因改变

Luminal 型:是乳腺癌分子分型中最多见的一种类型。包括 luminal A 和 luminal B 型乳腺癌,均属于 ER 阳性乳腺癌,同时均表达腺上皮型细胞角蛋白 CK8/18。该型乳腺癌虽然也存在肿瘤的异质性,但几乎均有雌激素诱导的增殖效应。Badve 等^[6]通过对 404 例乳腺癌患者进行组织芯片研究的结果表明,luminal 型乳腺癌除具有激素受体和 CK8/18 表达阳性的特点外,Fork-head-box A1(FOXA1)的表达可能是其另一表达特点,FOXA1 的表达与 luminal A 型乳腺癌密切相关。在基因水平上的改变,通过 cDNA 基因芯片技术对乳腺癌的分子表达水平差异进行分析显示,luminal A 型乳腺癌的雌激素受体(ESR1)基因明显高表达,同时其他一些雌激素诱导基因如 LIV-1、雌激素相关基因 GATA 结合蛋白 3(GATA3)、XBP1 及编码 CK8、CK18 的 KRT8、KRT18 基因等表达也明显上调,并出现具有特征性的 survivin、ACAA1、ACOX1 基因表达下降。Luminal B 乳腺癌低至中度表达 luminal A 型分子特征,而增殖相关基因则相对高表达^[3, 7-8]。

HER-2(+)型:以 HER-2 阳性表达为特征,根据组织异质性又可分为低级别和高级别。其分子特征是 ERBB2 基因明显扩增,同时伴有 17 号染色体上与 ERBB2 基因扩增相关基因如 GRB7、TRAP100 等表达上调^[9-14],而 RAD5、谷胱甘肽 S-转移酶 Pi(GSTP1)、RRM2 等表达下降。

Basal-like 型:是目前研究最为广泛的一种分子亚型。以 ER(-)/HER-2(-)及基底上皮分子标志物,如 CK5/6、CK14、CK17 和/或 EGFR 高表达为其特征。关于其他乳腺癌分子标志物在 basal-like 型乳腺癌中的表达,Livasy 等^[15]通过组织芯片技术分析显示,basal-like 型乳腺癌除呈现出上述特征性表达外,大多数该型癌对 Vimentin 抗体具有免疫原性,同时,P-钙黏附素、层黏连蛋白、P63、c-kit 等在 basal-like 型乳腺癌中表达亦升高,而 bcl-2 则低表达或失表达,可能为乳腺癌分子分型提供新的标志物^[16-18]。此外,部分 basal-like 型乳腺癌可表达 CK8/18 等低分子质量细胞角蛋白,说明肿瘤细胞既可向基底细胞/肌上皮细胞分化,也可向腺腔型上皮分化。该型乳腺癌可能来源于肿瘤干细胞。目前,关于 basal-like 型乳腺癌基因水平的研究较为深入。有研究发现^[9-13],在 basal-like 型乳腺癌中,雌激素相关基因失表达或表达下调,而 γ -氨基丁酸(GABA)、KRT5、KRT17、TRIM29、EGFR、转化生长因子 β 2(TGF β 2)、基质金属蛋白酶 14(MMP14)、TM4SF1 及增殖相关基因表达明显上调,形成基底细胞乳腺癌基因组,PTEN 基因的丢失亦常见于 ER 阴性、

HER-2 阴性表达的乳腺癌患者中。此外, basal-like 型乳腺癌多伴有杂合性缺失(LOH), 其 LOH 较常见 18q、5q 及 4p 区域, 与乳腺癌常发生的 17p、17q、6q、11q、14q 区域的 LOH 不同, 从而显示出 basal-like 型乳腺癌的特征性改变^[19]。

Normal breast-like 型: 其免疫表型为 ER(+) / HER-2(-), 同时基底上皮分子标志物, 如 CK5/6、CK14、CK17 及 EGFR 阴性表达。Normal breast-like 型乳腺癌基因表达与正常乳腺组织、腺纤维瘤表达相似, 高表达基底上皮及脂肪组织基因特征, 而对于腔上皮细胞相关基因则低度表达^[7]。

3 乳腺癌分子分型的流行病学

关于各亚型乳腺癌的发病率, 由于各检测样本量不同, 检测方法不统一, 以及种族、地域的影响, 各家报道不一。Luminal A 型是乳腺癌最常见的分子亚型, 发病率为 44.5% ~ 69.0%。Kim 等^[20]对 776 例浸润性乳腺癌患者进行分子分型, luminal A 型乳腺癌发病率占 44.5%, luminal B 型为 7.8%, basal-like 及 HER-2(+)型发病率分别为 14.7%和 17.1%。Themelandu 等^[21]的新近研究显示, luminal A 型乳腺癌整体发病率为 50%, luminal B、basal-like、HER-2(+)型分别为 14.1%、23.2%、12.7%; 当进行年龄分组时, basal-like 型乳腺癌的发病率呈现双峰特点, 其中 35 岁以下患者为 basal-like 型的第一高发年龄组, 占该年龄组患者的 55.6%, 而 51 ~ 65 岁患者构成了 basal-like 型乳腺癌的第二高发年龄组。

关于发病相关危险因素, 研究显示, 经产次数、初胎生育年龄、哺乳时间、月经状况、体重指数等因素不同程度的影响着各亚型乳腺癌的发生。经产次数增多及初产年龄早常增加 basal-like 型乳腺癌的发病危险, 但却与 luminal A 型乳腺癌发病呈负相关。同时, Millikan 等^[22]的研究显示, basal-like 型乳腺癌的发病与患者哺乳时间呈负相关, 在未哺乳或哺乳时间较短的妇女中, 其发病率明显升高, 而延长哺乳时间, 可降低其发病危险性。GABA 是 basal-like 型乳腺癌基因谱改变中的特异性基因, 其表达与哺乳时间呈显著负相关, 从而推测妊娠及哺乳过程将导致乳腺组织的基因表达谱改变, 进而影响乳腺癌细胞的分布和分化过程, 而缩短哺乳时间可能促进乳腺癌干细胞向 basal-like 型细胞转化, 并最终发展为 basal-like 型乳腺癌。此外, 药物抑制乳汁分泌、腰围/臀围比例高及高脂饮食等因素也为 basal-like 型乳腺癌的好发因素。

4 乳腺癌分子分型的临床病理学

4.1 乳腺癌传统病理形态学分型与分子分型的联系

乳腺癌分子分型的诊断主要依据其免疫表型及基因芯片检测结果, 从目

前的实验室研究转为临床应用还受制于很多因素。因此,建立乳腺癌传统病理形态学分型与分子分型的联系,将可能为乳腺癌分子分型的临床应用及个体化治疗提供重要依据。

对于乳腺癌病理形态学分型与分子分型的联系,不同研究显示,导管癌病例中 50%~67% 的病例表现为 luminal 型乳腺癌,且多数同时伴有 ERBB2 基因扩增。浸润性小叶癌则常表现为 luminal 型或 normal breast-like 型^[23-25]。Charafe Jauffret 等^[25]对 40 例乳腺小叶癌进行分子分型,结果 48% 和 35% 的小叶癌表现为 luminal 型及 normal breast-like 型。临床表现为高组织学分级、高侵袭性的多型性小叶癌,其基因表型常为 ER 阴性、ERBB2 过表达,与 HER-2(+)乳腺癌亚型表达一致。

关于 basal-like 型乳腺癌的临床病理学特点,有研究表明^[26-27],与其他类型乳腺癌相比较,basal-like 型乳腺癌常发生于组织学 II 级患者,以浸润性非特殊性导管癌及髓样癌多见,瘤体较大,常表现出推挤性浸润边缘,并出现不同程度的淋巴细胞浸润,肿瘤中心出现“瘢痕样纤维区”及肿瘤性坏死多见,尤其呈粉刺型导管原位癌样的大癌巢中央坏死(地图样坏死);肿瘤细胞呈巢状或大片状排列,缺乏腺管结构,梭形细胞出现及鳞状上皮化生的比例明显高于其他类型乳腺癌,肿瘤细胞常缺乏明显的胞质,细胞分裂相及核、质比例明显增高,多形性核常见,小脉管内可见癌栓。其中,推挤性浸润边缘,周边淋巴细胞浸润,肿瘤中心出现“瘢痕样纤维区”,高核分裂相及化生性癌被认为是 basal-like 型乳腺癌最有价值的形态学特点。由于 basal-like 型乳腺癌的上述形态学特征,因此,有学者建议将其作为形态学诊断 basal-like 型的常规标准之一。

4.2 乳腺癌分子分型的临床特征

乳腺癌的异质性决定了各亚型特有的临床病理学特点。luminal 型属于内分泌治疗敏感性肿瘤,其内分泌治疗的敏感性与 ER 水平呈正相关。其中 luminal A 型 HER-2 表达阴性,内分泌治疗疗效明显优于 luminal B 型,在各亚型乳腺癌中预后最佳。Luminal B 型乳腺癌由于 HER-2 表达阳性,对他莫昔芬的反应性低于 luminal A 型,但改用其他作用机制的内分泌治疗仍有效。HER-2(+)型乳腺癌患者由于激素受体阴性表达,内分泌治疗无效,但患者化疗效果较好,并且是 HER-2 靶向治疗药——Heceptin 治疗的适应病例。研究表明^[28],HER-2(+)型乳腺癌对于环磷酰胺联合蒽环类(AC)化疗方案的疗效明显优于 luminal 型,前者的临床缓解率可达 70%,而后者为 47%,同时两者病理完全缓解率的差异有统计学意义。HER-2(+)型乳腺癌虽然对化疗较为敏感,但预后较差,5 年无转移生存率及总生存率均低于 luminal 型。对于 normal breast-like 型乳腺癌,目前报道较少,其预后与 luminal A 型接近,预

后较佳。关于 basal-like 型乳腺癌的临床预后, 目前研究显示, 与其他类型乳腺癌相比较, 其预后最差, 患者无病生存率及总生存率均明显降低。Rakha 等^[29] 的研究显示, basal-like 亚型是乳腺癌的独立预后因素, 无论淋巴结转移与否, 患者无病生存间期及总生存期均明显缩短, 成为除肿瘤大小外最重要的患者预后预测因子。此外对 basal-like 型乳腺癌的转移部位进行分析发现, 其转移多发生于内脏及中枢神经系统, 如肝脏、肺、脊髓、脑等部位, 而很少出现其他乳腺癌最常见的骨转移, 分析可能与其特异性基因表达产生的肿瘤细胞宿主选择性有关^[30]。对于 basal-like 型乳腺癌的治疗, 由于其激素受体及 HER-2 均阴性表达, 对内分泌治疗及曲妥珠单抗治疗无效, 因此只能选择化疗。与非 basal-like 型乳腺癌相比较, basal-like 型乳腺癌具有更高的化疗敏感性。Carey 等^[28] 研究 basal-like 型对蒽环类药物的反应性, 结果发现, 在接受术前新辅助化疗(AC)的乳腺癌患者中, basal-like 型患者具有较高的总反应率及病理缓解率, 85% 的患者出现临床缓解, 其中 27% 达到病理完全缓解, 明显高于 luminal 型乳腺癌($P < 0.000$)。Rouzier 等^[31] 的研究也同样证实了上述结论。basal-like 型乳腺癌的化疗敏感性与其组织学高分级及激素受体阴性表达密切相关, 虽然对术前新辅助化疗敏感, 病理缓解率高, 但在乳腺癌的分子分型中, 其预后仍最差。

5 乳腺癌分子分型的靶向治疗

随着分子生物学技术的发展, 分子靶向治疗在肿瘤的综合治疗中发挥着越来越重要的作用, 成为今后乳腺癌治疗的发展趋势。在乳腺癌分子分型中, HER-2(+)亚型乳腺癌以 ERBB2 基因明显扩增为其分子特征, 因此过度表达的 HER-2 基因成为其治疗的重要靶点之一。研究表明, 针对 HER-2 基因的曲妥珠单抗联合化疗治疗晚期乳腺癌患者, 其有效率及生存期明显提高; 同时, 对于 ERBB2 基因明显扩增的早期乳腺癌患者, 联合应用两者进行术后辅助治疗, 可使复发风险降低 50%, 明显延长无病生存期^[32]。basal-like 型乳腺癌由于其特有的分子表达谱的改变, 对内分泌治疗及曲妥珠单抗治疗无效, 治疗途径单一, 因此寻找新的治疗靶点成为提供个体化治疗及改善预后的关键。根据 basal-like 型乳腺癌的基因表型, 推测其可能的靶点包括: 细胞表面受体, 如 EGFR、c-kit; MAP 蛋白激酶通路; 蛋白激酶 B(AKT) 通路; DNA 损伤修复阻断剂, 如 ADP-核糖聚合酶 1(PARP1) 阻断剂等。此外, 在基因表型中上调表达的 TGF β 2、MMP14、TM4SF1 等均有可能成为 basal-like 型乳腺癌的治疗靶点, 发挥抗肿瘤的作用。

6 结语

总之, 乳腺癌是一种高度异质性的肿瘤, 传统的病理形态学分型在目前的

临床实践中已逐渐显示出其不完善性。随着人类基因组计划的完成及分子生物学技术的应用,以肿瘤形态学结合基因表达特征的分子分型概念已被学者们所认同。本文就目前乳腺癌分子分型的研究进展作一概括(表 1),旨在进一步加深对乳腺癌生物学本质的认识,为解决肿瘤的异质性、分期的合理性、治疗方案的选择及预后预测提供依据,并最终实现肿瘤的个体化治疗目的。

表 1 乳腺癌各分子亚型基因表型及临床病理学特点

分子分型	基因表达	免疫表型	组织学类型	治疗与预后	靶向治疗位点
LuminalA 型	ESR1、LIV1 ↑ GATA3、XBP1 ↑ survivin、ACOX1 ↓	ER(+) / HER-2(-)	浸润性小叶癌	内分泌治疗 效果最佳 预后最好	
LuminalB 型	低到中度表达腔上皮基因特征, 而增殖相关基因则相对高表达	ER(+) / HER-2(+)	导管癌	内分泌治疗 仍有效 预后较好	
HER-2(+)型	ERBB2、GRB7 ↑ TRAP100 ↑ RAD5、GSTP1 ↓ RRM2 ↓	ER(+) / HER-2(+)	多形性小叶癌	内分泌无效 化疗效果较 好 预后较差	HER-2 基因
basal-like 型	雌激素相关基因失表达 或表达下调 GABA、KRT5 ↑ KRT17、EGFR ↑	ER(-) / HER-2(-) CK5 / 6(+), CK14(+) CK17(+), EGFR(+)	浸润性非特殊 性导管癌/ 髓样癌	内分泌无效 化疗效果好 预后最差	细胞表面 受体 / AKT 通路 / DNA 损伤修复阻断剂
正常乳腺样 型	基底上皮及脂肪 组织基因 ↑ 腔上皮相关基因 ↓	ER(-) / HER-2(-) CK5 / 6(-), CK14(-) CK17(-), EGFR(-)	浸润性小叶癌	预后最好	

【关键词】 乳腺肿瘤; 分子分型
【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

[1] NCI. Director's challenge: toward a molecular classification of tumors. http://grants.nih.gov/grants/guide/rfa_files/RFA-CA-98-027.html.

[2] Perou C M, Sorlie T, Eisen M B, *et al*. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, 2000, 406: 747—752.

[3] Dalgin G S, Alexe G, Scandfeld D, *et al*. Portraits of breast cancer progression. *Bioinformatics*, 2007, 8: 291.

[4] Hu Z, Fan C, Oh D S, *et al* . The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*, 2006, 7: 96.

[5] Liu H, Fan Q, Zhang Z, *et al* . Basal-HER-2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in hormone receptor-negative invasive breast cancers. *Hum Pathol*, 2008, 39: 167—174.

[6] Badye S, Turbin D, Thorat M A, *et al* . FOXA1 expression in breast cancer-correlation with lu-

1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

minimal subtype A and survival. Clin Cancer Res, 2007, 13: 4415—4421.

- [7] Sorlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. Eur J Cancer, 2004, 40: 2667—2675.
- [8] Whitfield M L, Sherlock G, Saldanha A J, *et al.* Identification of genes periodically expressed in the human cell cycle and their expression in tumors. Mol Biol Cell, 2002, 13: 1977—2000.
- [9] Böcker W, Moll R, Poremba C, *et al.* Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. Lab Invest, 2002, 82: 737—746.
- [10] Böcker W, Buerger H. Evidence of progenitor cells of glandular and myoepithelial cell lineages in the human adult female breast epithelium: a new progenitor (adult stem) cell concept. Cell Prolif, 2003, 36: 73—84.
- [11] Stingl J, Eaves C J, Zandieh I, *et al.* Characterization of bipotent mammary epithelial progenitor cells in normal adult human breast tissue. Breast Cancer Res Treat, 2001, 67: 93—109.
- [12] Dontu G, Abdallah W M, Foley J M, *et al.* *In vitro* propagation and transcriptional profiling of human mammary stem/progenitor cells. Genes Dev, 2003, 17: 1253—1270.
- [13] Dontu G, Al Hajj M, Abdallah W M, *et al.* Stem cells in normal breast development and breast cancer. Cell Prolif, 2003, 36: 59—72.
- [14] Birnbaum D, Bertucci F, Ginestier C, *et al.* Basal and luminal breast cancers: basic or luminous? Int J Oncol, 2004, 25: 249—258.
- [15] Livasy C A, Karaca G, Nanda R, *et al.* Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Mod Pathol, 2006, 19: 264—271.
- [16] Rodríguez Pinilla S M, Sarrió D, Honrado E, *et al.* Vimentin and laminin expression is associated with basal-like phenotype in both sporadic and BRCA1-associated breast carcinomas. J Clin Pathol, 2007, 60: 1006—1012.
- [17] Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, *et al.* p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. Virchows Arch, 2005, 447: 688—694.
- [18] Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, *et al.* Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. Lab Invest, 2002, 82: 1525—1533.
- [19] Wang Z C, Lin M, Wei L J, *et al.* Loss of heterozygosity and its correlation with expression profiles in subclasses of invasive breast cancers. Cancer Res, 2004, 64: 64—71.
- [20] Kim M J, Ro J Y, Ahn S H, *et al.* Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and HER-2/*neu*-overexpression phenotype. Hum Pathol, 2006, 37: 1217—1226.
- [21] Ithemelandu C U, Leffall L D, Dewitty R L, *et al.* Molecular breast cancer subtypes in premenopausal and postmenopausal African-American women: age-specific prevalence and survival. J Surg Res, 2007, 143: 109—118.
- [22] Millikan R C, Newman B, Tse C K, *et al.* Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 2008, 109: 123—129.
- [23] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 8418—8423.
- [24] Sotiropoulos C, Neo S Y, Mcshane L M, *et al.* Breast cancer classification and prognosis based on

gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 10 393—10 398.

- [25] Charafe Jauffret E, Ginestier C, Monville F, *et al.* How to best classify breast cancer: conventional and novel classification. *Int J Oncol*, 2005, 27: 1307—1313.
- [26] Fulford L G, Easton D F, Reis Filho J S, *et al.* Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology*, 2006, 49: 22—34.
- [27] Rakha E A, Putti T C, Abd El Rehim D M, *et al.* Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol*, 2006, 208: 495—506.
- [28] Carey L A, Dees E C, Sawyer L, *et al.* The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 2329—2334.
- [29] Rakha E A, El Rehim D A, Paish C, *et al.* Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 3149—3156.
- [30] Rakha E A, El Sayed M E, Green A R, *et al.* Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, 2007, 109: 25—32.
- [31] Rouzier R, Perou C M, Symmans W F, *et al.* Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2005, 11 : 5678—5685.
- [32] 王哲海. HER-2 过表达对乳腺癌治疗策略的影响. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2008, 2: 88—102.

(收稿日期: 2008-06-18)

(本文编辑: 罗承丽)

赵晶, 付丽. 乳腺癌的分子分型[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2009, 3(2): 195—203.