

# 雌激素受体阴性乳腺癌中人表皮生长因子受体 2 与孕激素受体表达的关系

王 宁 王 斌 薛春燕 王雅杰

**摘要** 目的 研究雌激素受体(ER)阴性的乳腺癌患者中人表皮生长因子受体 2(Her-2)和孕激素受体(PR)表达的关系以及对预后的影响。**方法** 对 1180 例乳腺癌患者进行回顾性分析,确立 ER 状态,将 PR 与 Her-2 表达的关系进行比较,综合 p53 和上皮性钙黏蛋白(E-cadherin)状态以及发病年龄、肿瘤直径、肿瘤部位、组织学分级、淋巴结转移状态、是否化疗之间的差异。对影响 ER 阴性乳腺癌患者无病生存率(DFS)的相关因素进行分析。**结果** 三阴性乳腺癌 96 例,Her-2 过表达乳腺癌 164 例,PR+/Her-2+ 10 例,PR+/Her-2- 28 例。三阴性乳腺癌较 Her-2 过表达乳腺癌更容易发生淋巴结转移( $P=0.034$ ),并且三阴性乳腺癌中淋巴结转移 $\geq 10$  枚患者所占的比例(26.0%)明显大于 Her-2 过表达乳腺癌(12.2%)。三阴性乳腺癌中组织学分级为 3 级的患者比例明显高于 Her-2 过表达乳腺癌( $P<0.0001$ )。三阴性乳腺癌和 Her-2 过表达乳腺癌的局部复发率和远处转移率的差异虽无统计学意义,但三阴性乳腺癌的无病生存期(61.85 个月)明显短于 Her-2 过表达乳腺癌(78.69 个月, $P=0.047$ )。**结论** 与 Her-2 过表达乳腺癌比较,三阴性乳腺癌的临床表现为侵袭性更强,患者的无病生存期更短,预后更差。

**关键词** 雌激素受体 孕激素受体 Her-2 基因 乳腺肿瘤 预后

**Association of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Progesterone Receptor Expression in the Estrogen-receptor Negative Breast Cancer Patients.** Wang Ning, Wang Bin, Xue Chunyan, Wang Yajie. Department of Oncology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**Abstract Objective** We studied the clinicopathologic characteristics and disease-free survival (DFS) for estrogen receptor-negative (ER-) breast cancer by comparing the status of human epidermal growth factor receptor-2 (Her-2) and progesterone receptor (PR). **Methods** ER-negative expression was identified from 1180 breast cancer patients diagnosed between 2000 and 2007 in Changhai Hospital (Shanghai). We examined differences between triple-negative and Her-2-overexpressing breast cancers in relation to p53 and E-cadherin status, age, tumor size, histological grading, lymph node metastasis and chemotherapy, as well as identified prognostic factors with regards to DFS. **Results** We identified cases of 96 (12.5%) triple-negative and 164 (21.3%) Her-2-overexpressing phenotypes, respectively. No significant difference in p53 or E-cadherin expression between the triple-negative and Her-2-overexpressing breast cancer was found ( $P>0.05$ ). Women with triple negative breast cancer experienced more lymph node metastases (71.9% : 58.5%,  $P=0.034$ ), with the higher percentage of more than 10 lymph nodes metastases (26.0%) as compared with Her-2-overexpressing breast cancer (12.2%,  $P=0.034$ ). A higher percentage of histological grade 3 was identified in triple-negative (67.7%) than in Her-2-overexpressing breast cancer (42.1%,  $P<0.0001$ ). No significant difference in local recurrence rate, distant metastasis rate or incidence of recurrence and metastasis between the two phenotypes was found ( $P>0.05$ ). However, significantly poorer 5-year DFS was seen in patients with triple negative phenotype (61.85 months) than with Her-2-overexpressing phenotype (78.69 months,  $P=0.047$ ). **Conclusion** Triple-negative breast cancers were more aggressive, and these women had poorer DFS comparing with Her-2-overexpressing ones.

**Key words** Estrogen receptor; Progesterone receptor; Her-2 gene; Breast neoplasms; Prognosis

雌激素受体(ER)阴性的乳腺癌通常表现为组织学分化差,复发率高,患者生存期短,对传统的内分泌治疗效果差等特点<sup>[1]</sup>。由于 ER 阴性乳腺癌包含多种亚型,因此,各亚型的生物学特性并不完全一致。我们根据人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2) 与孕激素受体表达

基金项目:2006 年上海市科学技术委员会科技攻关计划(06DZ19505)、上海市重点学科建设项目资助(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院肿瘤科(王宁、薛春燕、王雅杰);济南军区解放军 150 医院肿瘤中心(王斌)

通讯作者:王雅杰,电子邮箱:yajiewa0459@163.com

状态的不同,可将激素受体阴性乳腺癌分为4类 PR - /Her - 2 + (Her - 2 过表达)、PR - /Her - 2 - (三阴乳腺癌)、PR + /Her - 2 + 和 PR + /Her - 2 -。Her - 2 过表达已经成为公认的乳腺癌预后不良因素。然而,最近的研究结果显示,即使 Her - 2 阴性,如三阴性乳腺癌(PR - /Her - 2 -),患者对常规的内分泌治疗不敏感,预后比较差,其肿瘤组织的恶性程度高、分化差<sup>[2,3]</sup>。三阴性乳腺癌是近年来病理学界提出的新概念,目前,对于 Her - 2 过表达乳腺癌和三阴性乳腺癌患者的临床病理特征以及预后的比较尚缺乏大宗的临床数据研究结果。为此,我们对上海长海医院 2000 ~ 2007 年诊断的 1180 例乳腺癌患者的临床病理资料进行回顾性分析,选择雌激素阴性患者,对 PR 和 Her - 2 表达进行分型,研究 4 组患者的临床病理学指标及预后进行比较,现将结果报告如下。

资料与方法

1. 研究对象:2000 ~ 2007 年间在上海长海医院行手术切除并经病理学证实为浸润性乳腺癌的 1180 例女性患者进入本研究。

2. 研究方法:对患者肿瘤标本的生物学指标[ER、PR、Her - 2、p53 和上皮性钙黏蛋白(E - cadherin)]以及临床病理学指标(发病年龄、肿瘤直径、组织学分级、淋巴结转移数、是否化疗)进行分类评估。

3. 实验方法和抗体:采用免疫组化 EnVision 法检测乳腺癌组织中 ER、PR、Her - 2、p53 和 E - cadherin 的表达情况,其中对 Her - 2 阳性表达者还要应用色素原位杂交(CISH)法再次进行确认。鼠抗人 C - erbB - 2、鼠抗人 p53、鼠抗人 E - cadherin、鼠抗人 ER 以及鼠抗人 PR 抗体均购自美国 Zymed 公司。

4. 染色结果判定标准:(1)ER 和 PR 状态的判定:ER 和 PR 的阳性表达产物定位于细胞核内,阳性细胞数 > 10% 为 ER 和 PR 阳性表达;(2)Her - 2 过表达的判定:以细胞膜连续无间断强染色者为阳性细胞,计数 10 个高倍视野,阳性细胞数 > 10% 为 Her - 2 阳性表达,然后对阳性表达者应用 CISH 法再次进行确认,确认为阳性表达者定义为 Her - 2 过表达;(3)p53 状态的判定:p53 的阳性反应产物为棕黄色颗粒,定位于细胞核,阳性细胞数 > 10% 为 p53 阳性表达;(4)E - cadherin 状态的判定:E - cadherin 定位于细胞膜,以细胞膜被染成棕黄色为阳性细胞,阳性细胞数 ≥ 75% 为 E - cadherin 阳性表达。

5. 统计学方法:使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。4 个亚型之间各个参数的单因素比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确概率分析,两组均数比较应用 *t* 检验,随访时间以月为单位进行计算。PR + /Her - 2 + 和 PR + /Her - 2 - 两种表型的患者例数有限,故生存分析仅仅在三阴性乳腺癌组和 Her - 2 过表达乳腺癌组之间进行,无病生存率用 Kaplan -

Meier 法计算,资料比较采用 Long - rank 检验分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 免疫组化染色和 CISH 法验证结果:1180 例患者中,三阴性乳腺癌 96 例,占 12.5%;Her - 2 过表达乳腺癌 164 例,占 21.3%;PR + /Her - 2 + 10 例,占 0.85%;PR + /Her - 2 - 28 例,占 2.37%,4 种表型分布具有显著性差异(表 1)。

2. ER 阴性乳腺癌患者 Her - 2 表达与否和肿瘤组织学分级、PR 表达和淋巴结受累情况有关系(*P* < 0.05,表 1);与发病年龄、肿瘤大小、p53 和 E - cadherin 是否表达无关。

表 1 ER 阴性乳腺癌 Her - 2 表达与患者临床病理特征的关系

|       |       | Her - 2 表达 |     | <i>P</i> |
|-------|-------|------------|-----|----------|
|       |       | 阴性         | 阳性  |          |
| 患者数   |       | 124        | 174 |          |
| PR    | -     | 96         | 164 | <0.001   |
|       | +     | 28         | 10  |          |
| 组织学分级 | 1     | 9          | 14  | 0.001    |
|       | 2     | 33         | 89  |          |
|       | 3     | 70         | 75  |          |
|       | UK    | 0          | 8   |          |
|       |       |            |     |          |
| 淋巴结状态 | 0     | 27         | 68  | 0.042    |
|       | 1 ~ 3 | 18         | 38  |          |
|       | 4 ~ 9 | 18         | 27  |          |
|       | ≥ 10  | 25         | 20  |          |
|       | UK    | 8          | 11  |          |

3. 三阴性乳腺癌和 Her - 2 过表达乳腺癌两种表型的比较:两者的平均发病年龄分别为 51.30 ± 1.12 岁和 51.17 ± 0.85 岁,差异无统计学意义(*P* > 0.05);三阴性乳腺癌患者的平均肿瘤直径为 36.93 ± 1.71mm,Her - 2 过表达乳腺癌患者的平均肿瘤直径为 36.83 ± 1.71mm,差异亦无统计学意义(*P* > 0.05)。三阴性乳腺癌和 Her - 2 过表达乳腺癌患者的临床病理特征见表 2。由表 2 可见,根据不同的年龄段进行分层,两组患者的年龄构成比差异无统计学意义(*P* > 0.05);根据不同的肿瘤直径进行分层,两组患者中不同肿瘤直径患者的构成比差异无统计学意义(*P* > 0.05);虽然两组患者的肿瘤位置、病理类型、AJCC 分期、手术方式、术后辅助化疗的比例差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),但三阴性乳腺癌较 Her - 2 过表达乳腺癌更容易发生淋巴结转移(71.9%、58.5%,*P* = 0.034),而且三阴性乳腺癌中淋

巴结转移 $\geq 10$ 枚患者所占的比例(26.0%)明显大于 Her-2 过表达乳腺癌(12.2%,  $P=0.034$ );另外,三阴性乳腺癌中组织学分级为 3 级的患者比例

(67.7%)明显高于 Her-2 过表达乳腺癌(42.1%,  $P<0.0001$ ),提示三阴性乳腺癌的恶性程度更高。

表 2 三阴性乳腺癌和 Her-2 过表达乳腺癌患者的临床病理特征比较

| 临床病理特征    | 三阴性乳腺癌 |        | Her-2 过表达乳腺癌 |        | P                   |
|-----------|--------|--------|--------------|--------|---------------------|
|           | n      | 构成比(%) | n            | 构成比(%) |                     |
| 发病年龄(岁)   |        |        |              |        |                     |
| <30       | 2      | 2.1    | 2            | 1.2    | 0.956 <sup>a</sup>  |
| 30~34     | 2      | 2.1    | 5            | 3.0    |                     |
| 35~39     | 8      | 8.3    | 13           | 7.9    |                     |
| 40~49     | 31     | 32.3   | 50           | 30.5   |                     |
| 50~59     | 33     | 34.4   | 61           | 37.2   |                     |
| 60~69     | 14     | 14.6   | 26           | 15.9   |                     |
| 70~79     | 4      | 4.2    | 3            | 1.8    |                     |
| $\geq 80$ | 2      | 2.1    | 4            | 2.4    |                     |
| 肿瘤直径(mm)  |        |        |              |        |                     |
| <20       | 17     | 17.7   | 44           | 26.8   | 0.132 <sup>b</sup>  |
| 20~50     | 68     | 70.8   | 96           | 58.5   |                     |
| >51       | 11     | 11.5   | 24           | 14.6   |                     |
| 淋巴结转移数(枚) |        |        |              |        |                     |
| 0         | 27     | 28.1   | 68           | 41.5   | 0.034 <sup>b</sup>  |
| 1~3       | 18     | 18.8   | 38           | 23.2   |                     |
| 4~9       | 18     | 18.8   | 27           | 16.5   |                     |
| $\geq 10$ | 25     | 26.0   | 20           | 12.2   |                     |
| 未知        | 8      | 8.3    | 11           | 6.7    |                     |
| 组织学分级     |        |        |              |        |                     |
| 1级        | 4      | 4.2    | 9            | 5.5    | <0.001 <sup>a</sup> |
| 2级        | 27     | 28.1   | 83           | 50.6   |                     |
| 3级        | 65     | 67.7   | 69           | 42.1   |                     |
| 未知        | 0      | 0      | 3            | 1.8    |                     |
| 化疗        |        |        |              |        |                     |
| 是         | 60     | 62.5   | 107          | 65.2   | 0.656 <sup>b</sup>  |
| 否         | 36     | 37.5   | 57           | 34.8   |                     |

a, Fisher's 精确概率分析; b,  $\chi^2$  检验

4. 两组乳腺癌患者的生物学特征比较: 两组患者的 p53 和 E-cadherin 状态的差异均无统计学意义

(均  $P>0.05$ , 表 3)。

表 3 三阴性乳腺癌和 Her-2 过表达乳腺癌患者的生物学特征比较

| 临床病理特征        | 三阴性乳腺癌 |        | Her-2 过表达乳腺癌 |        | P <sup>a</sup> |
|---------------|--------|--------|--------------|--------|----------------|
|               | n      | 构成比(%) | n            | 构成比(%) |                |
| p53 状态        |        |        |              |        |                |
| 阳性            | 46     | 47.9   | 76           | 46.3   | 0.907          |
| 阴性            | 50     | 52.1   | 88           | 53.7   |                |
| E-cadherin 状态 |        |        |              |        |                |
| 阳性            | 50     | 52.1   | 69           | 42.1   | 0.151          |
| 阴性            | 46     | 47.9   | 95           | 57.9   |                |

a,  $\chi^2$  检验

5. 两组乳腺癌患者的肿瘤直径与淋巴结转移数目的关系: 在三阴性乳腺癌中, 当肿瘤直径 < 20mm

时, 淋巴结转移率为 41.2%; 当肿瘤直径 > 50mm 时, 除 2 例患者淋巴结转移状态未知外, 其余患者均发生

淋巴结转移;由此可见,三阴性乳腺癌的肿瘤直径与淋巴结转移状态有关,即肿瘤越大,淋巴结转移率越高( $P=0.024$ )。

两组乳腺癌患者的复发、转移以及预后情况比较:三阴性乳腺癌患者的局部复发率和远处转移率分别为12.5%和38.5%,Her-2过表达乳腺癌患者的局部复发率和远处转移率分别为13.4%和27.4%,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。三阴性乳腺癌和Her-2过表达乳腺癌患者的5年无病生存率分别为54.2%和62.8%;三阴性乳腺癌患者的无病生存期(DFS)为61.85个月,明显短于Her-2过表达乳腺癌(78.69个月, $P=0.047$ ;图1)。另外,3/4的三阴性乳腺癌患者的复发转移事件发生在20个月内,而3/4的Her-2过表达乳腺癌患者的复发转移事件发生在24个月内。

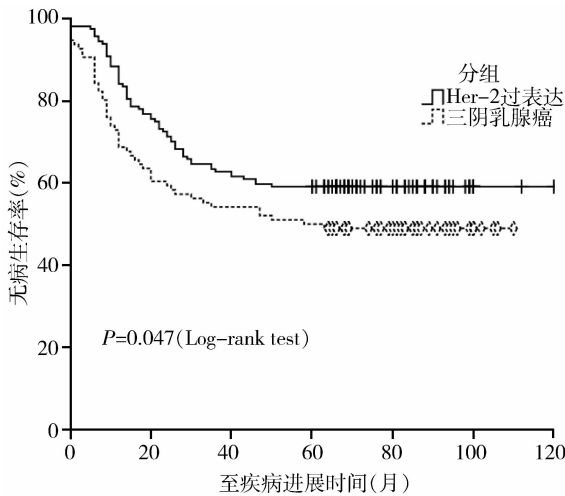


图1 三阴性乳腺癌和Her-2过表达乳腺癌无病生存期的比较

6. 进一步分析发现,在37例发生远处转移的三阴性乳腺癌中,有15例(40.5%)为骨转移,其余22例(59.5%)为包括肺转移和肝转移等在内的内脏转移;而45例发生远处转移的Her-2过表达乳腺癌中,有28例(62.2%)为骨转移,其余17例(37.8%)为非骨转移;两组比较的结果虽然无统计学意义( $P=0.050$ ),但P值处于临界点,提示三阴性乳腺癌更倾向于骨转移外的内脏远处转移,而Her-2过表达乳腺癌的转移部位更多发生在骨组织。

讨 论

本研究中,我们根据Her-2和PR表达状态的不同,将激素受体阴性乳腺癌分为4个亚型:三阴性乳腺癌、Her-2过表达乳腺癌、PR+/Her-2+和

PR+/Her-2-,进而研究不同表型之间的差别。Her-2也称为neu、C-erb-2或Her-2/neu,约在20%~30%的乳腺癌细胞中过度表达。Her-2过度表达的乳腺癌生长迅速、侵袭性强,容易出现腋窝淋巴结转移和远处转移,患者生存期明显缩短。然而以往研究发现激素受体其中一者阳性和两者阳性之间的生物学特性并不完全相同,因此对于ER阴性PR阳性的乳腺癌也列入了研究之列。

2000年,Perou等<sup>[4]</sup>应用基因表达谱芯片技术对浸润性乳腺癌进行分析,将形态学相似的乳腺癌分为5种不同的亚型,即管腔型A、管腔型B、正常乳腺样型、Her-2过表达型和基底样癌。基底样癌约占乳腺癌的15%,为表达basal细胞角蛋白的一类乳腺癌,以ER、PR以及Her-2阴性为特征,临床表现为组织学分化低、预后差,对常规的内分泌治疗效果差,患者的生存期短等特点<sup>[2,3]</sup>,此类乳腺癌也称为三阴性乳腺癌<sup>[3,5,6]</sup>。目前,我国在临床病理常规工作中尚未应用这一新亚型分析,仍缺少大规模对比三阴性乳腺癌和Her-2过表达乳腺癌的数据。为此,我们将临床工作中较熟悉的Her-2过表达乳腺癌和三阴性乳腺癌进行回顾性分析,对比两者的临床病理学特征以及预后,为进一步认识三阴性乳腺癌在中国人群中的发病特点提供参考依据。

本研究结果显示,对于ER阴性的乳腺癌而言,Her-2的状态和PR表达相关,此外Her-2表达与否还和肿瘤组织学分级和淋巴结受累情况有关。因为本研究中ER阴性PR阳性的乳腺癌人数较少,因此这部分患者没有进行生存分析。三阴性乳腺癌和Her-2过表达乳腺癌在组织学分级、淋巴结转移状态以及DFS之间的差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ),而在发病年龄、肿瘤直径、肿瘤位置、病理类型、AJCC分期、手术方式、应用术后辅助化疗的比例、p53和E-cadherin状态上的差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

本研究结果显示,三阴性乳腺癌患者的远处转移率为38.5%,与Dent等<sup>[7]</sup>报道的结果相似。虽然,Her-2过表达乳腺癌的远处转移率(27.4%)低于三阴性乳腺癌,但差异并无统计学意义( $P=0.063$ )。三阴性乳腺癌的复发转移高峰在前20个月,而Her-2过表达乳腺癌在24个月。在对转移部位的进一步分析中我们发现,三阴性乳腺癌更倾向于骨转移以外的其他内脏转移,而Her-2过表达乳腺癌更倾向于骨转移。由此可见,三阴性乳腺癌较Her-2过表达乳

腺癌的预后较差,而且复发转移事件发生相对较早,容易出现内脏转移。

本研究结果显示,三阴性乳腺癌的淋巴结转移率(71.9%)明显高于 Her-2 过表达乳腺癌(58.5%),与 Rakha 等<sup>[3]</sup>的研究结果一致。此外,我们还发现,当肿瘤组织 <20mm 时,约 50% 的三阴性乳腺癌患者不发生淋巴结转移;但当肿瘤组织 >50mm 时,淋巴结转移率为 81.8%;三阴性乳腺癌发生 10 枚以上淋巴结转移的比例(26.0%)明显高于 Her-2 过表达乳腺癌(12.2%)。从传统意义上讲,肿瘤直径越大,淋巴结的转移率越高,转移淋巴结的数目越多。但在本研究中,这种现象并未在三阴性乳腺癌中体现,淋巴结转移数目和肿瘤直径并不成正比。Foulkes 等报道,这种现象也在乳腺癌基因 1 相关的肿瘤中发现,提示这类肿瘤的转移模式可能通过血液途径,同时也间接解释了三阴性乳腺癌预后的特点。

本研究中,62.5% 的三阴性乳腺癌患者接受了术后辅助化疗,与 Her-2 过表达乳腺癌患者术后化疗的比例接近。Carey 等<sup>[6]</sup>认为,即使三阴性乳腺癌患者术后应用辅助化疗,其预后仍然不佳,发生远处转移的机会较多。但也有学者认为,三阴性乳腺癌,尤其是散发性三阴性乳腺癌对化疗敏感<sup>[8]</sup>,化疗后部分患者肿瘤病灶可以达到病理学上的完全缓解。结合以上研究结果我们认为,对于三阴性乳腺癌患者,仍需要制订更有针对性的个体化治疗方法来改善预后。

Liu 等<sup>[9]</sup>研究发现,乳腺基底样癌中组织学为 3 级者占 65.9%,明显高于 Her-2 过表达乳腺癌。本研究中,67.7% 的三阴性乳腺癌为组织学 3 级,明显高于 Her-2 过表达乳腺癌,即三阴性乳腺癌的组织恶性程度更高,分化更差。但是 Rakha 等<sup>[3]</sup>认为,三阴性乳腺癌的组织学恶性程度虽然高,但是和其他类型的乳腺癌并无明显差别。尽管这一结论和本研究的结果相反,但是考虑到 Rakha 等<sup>[3]</sup>并未将其他类型乳腺癌进行进一步分型,因此可能会造成结果上的差别。Tan 等<sup>[10]</sup>研究显示,96.8% 的三阴性乳腺癌组织学分级为 3 级,并推断三阴性乳腺癌与非三阴性乳腺癌的差异主要源于组织学分级上的差别。但是我们认为,根据现有的研究结果还不足以认定三阴性与 Her-2 过表达乳腺癌的差异主要源于组织学分级的差别,需要更进一步的研究来证实。

本研究中所提及的三阴性乳腺癌不完全等同于

乳腺基底样癌,后者除具有三阴性表型特点外,还与 BRCA1 基因缺陷有关,肿瘤细胞多表达 CK5/CK6、CK17、胎盘型钙黏蛋白、EGFR 和 p53<sup>[4]</sup>;只有约 85% 的三阴性乳腺癌经过检测后最终确认为乳腺基底样癌。对三阴性乳腺癌的分类以及鉴别在常规的临床工作中容易实施,通过免疫组化的方法就可以进行分类,可以借此作为研究乳腺基底样癌的一种方便、有效的方法。本研究结果显示,三阴性乳腺癌占总乳腺癌比例为 12.5%,与多项研究报道乳腺基底样癌的构成比<sup>[2]</sup>相似,因此,我们对于三阴性乳腺癌的分析结果可以作为研究乳腺基底样癌的参考。本研究中,我们对三阴性乳腺癌的生存分析也有助于加速临床医生对该表型的认识,进而研究出更有针对性的治疗方案。

#### 参考文献

- 1 Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, *et al.* Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers. *Br J Cancer*, 1996,73:1545-1551
- 2 Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, *et al.* Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2003,95:1482-1485
- 3 Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, *et al.* Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer*, 2007, 109:25-32
- 4 Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000,406:747-752
- 5 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. *Cancer*, 2007, 109:1721-1728
- 6 Carey LA, Dees EC, Sawyer L, *et al.* The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:2329-2334
- 7 Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:4429-4434
- 8 Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, *et al.* Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2005, 11:5678-5685
- 9 Liu H, Fan Q, Zhang Z, *et al.* Basal-HER2 phenotype shows poorer survival than basal-like phenotype in hormone receptor-negative invasive breast cancers. *Hum Pathol*, 2008, 39:167-174
- 10 Tan DS, Marchio C, Jones RL, *et al.* Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2008,111:27-44

(收稿:2010-01-10)

(修回:2010-03-12)