

度,可在一定程度上预示肠道恶性肿瘤的预后。提示可能在大肠和小肠腺癌的发生上,有着相似的基因调控和氧化应激基础。总之,Trx - 1 在大、小肠癌组织中的过度表达并与其发生发展有关,可能参与了肠道恶性肿瘤恶化的调控。

参考文献

- 1 李小燕,黄缘. 小肠癌分子生物学机制的研究进展[J]. 中华消化杂志,2007,27(4):286-288
- 2 Elias S J Arner, Arne Holmgren. The Thioredoxin System in Cancer [J]. Seminars in Cancer Biology,2006,16(6):420-426
- 3 牛桂军,唐国都,梁志海,等. 硫氧还蛋白-1 在实验性急性坏死性胰腺炎大鼠肺表达及褪黑素干预的影响[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(6):550-556
- 4 金懋林. 消化道恶性肿瘤化学治疗[M]. 北京:北京大学医学出版社,2008:199-228
- 5 Lu CD, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel anti-apoptosis gene-survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas [J]. Cancer Res,1998, 58(9):1808-1812
- 6 许良中,杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志,1996,6(4):229-230

- 7 Lim CP, Cao X. Structure, function, and regulation of STAT proteins [J]. Mol Biosyst,2006,2(11):536-550
- 8 Jennifer R, Achyut K, Bhattacharyya AG, et al. Increased expression of thioredoxin-1 in human colorectal cancer is associated with decreased patient survival[J]. J Lab Clin Med,2003,142(1):46-51
- 9 Mukherjee A, Martin SG. The thioredoxin system: a key target in tumour and endothelial cells[J]. Br J Radiol,2008,81(1):57-68
- 10 Welsh SJ, Bellamy WT, Briehl MM, et al. The redox protein thioredoxin-1 (Trx-1) increases hypoxia-inducible factor 1alpha protein expression; Trx-1 overexpression results in increased vascular endothelial growth factor production and enhanced tumor angiogenesis [J]. Cancer Res,2002,62(17):5089-5095
- 11 Sun Y, Rigas B. The thioredoxin system mediates redox-induced cell death in human colon cancer cells: implications for the mechanism of action of anticancer agents[J]. Cancer Res,2008,68(20):8269-8277
- 12 Noike T, Miwa S, Soeda J, et al. Increased expression of thioredoxin-1, vascular endothelial growth factor, and redox factor-1 is associated with poor prognosis in patients with liver metastasis from colorectal cancer[J]. Hum Pathol,2008,39(2):201-208

(收稿:2010-05-05)

ER 阳性乳腺癌患者 Her-2 和 PR 表达的相关性研究

王 宁 王 斌 王雅杰

摘 要 **目的** 研究雌激素受体(ER)阳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 1362 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,明确两者之间的相关性。**结果** 对 588 名 ER 阳性乳腺癌患者进行分析发现,Her-2 表达与 PR 状态(阴性 vs 阳性,OR:2.55,95% CI:1.29~5.03)和组织病理学分级(3 级 vs 1/2 级,OR:4.69,95% CI:2.16~10.19)相关。绝经前的 ER 阳性乳腺癌患者 Her-2 的表达只与组织学分级(3 级 vs 1/2 级,OR:4.92,95% CI:1.41~17.17)相关,而与 PR 表达无关。相反,绝经后的 ER 阳性乳腺癌患者 Her-2 表达与组织病理学分级无关,仅仅和 PR 表达(阴性 vs 阳性,OR:3.02,95% CI:1.22~7.52)有关。ER 阳性乳腺癌 Her-2 过表达和 PR 表达呈负相关,与绝经状态无关。**结论** ER 阳性乳腺癌 Her-2 表达与 PR 状态和组织病理学分级有关。绝经前的患者 Her-2 的表达只与组织学是否 3 级相关,而与 PR 表达无关。绝经后的患者 Her-2 表达与组织病理学分级无关,仅仅和 PR 表达有关。

关键词 雌激素受体 孕激素受体 Her-2 乳腺肿瘤 绝经

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

Abstract Objective To understand association between PR status and Her-2 overexpression in the ER-positive breast cancer, we divided the patients by menopausal status and the relationship between PR and Her-2 was evaluated. **Methods** ER-positive status

基金项目:2010 年上海市卫生局科研计划项目(2009113);上海市重点学科建设项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,电子信箱:yajiewa0459@163.com

was identified in 1362 breast cancer patients diagnosed in Changhai Hospital (Shanghai). We examined differences between PR and Her-2 expression in relation to menopausal status, age, tumor size, histological grading, lymph node metastasis and location of the primary tumors. **Results** Her-2 overexpression was related to the status of PR and histologic grade in ER+ tumors. In the multivariate studies, histologic grade (grade 3 vs 1/2, OR:4.92, 95% CI:1.41 ~ 17.17) not PR was associated with Her-2 overexpression in the premenopausal women. However, in the postmenopausal women PR (- vs +, OR:3.02, 95% CI:1.22 ~ 7.52) not histologic grade was related to the Her-2. **Conclusion** An inverse relationship between PR and Her-2 was confirmed in the postmenopausal not premenopausal women with ER-positive breast cancer.

Key words Estrogen receptor; Progesterone receptors; Her-2; Breast neoplasms; Menopause

激素受体(HR)表达情况对乳腺癌患者的预后评估以及疗效预测十分重要。ER和PR与乳腺癌的发生、发展以及预后密切相关,是目前应用最为广泛的乳腺癌预后标志物;同时也是应用内分泌药物治疗所不可或缺的重要依据。雌激素可以通过ER信号传导通路上调PR、下调Her-2表达,即PR和Her-2表达呈负相关^[1,2]。然而有时ER和PR表达并不一致。PR表达阳性率增加,它积极的预后作用增加;PR表达缺失,则提示预后不良。有研究表明,ER阳性而PR阴性的表型可能与乳腺癌对内分泌治疗耐药有关^[3]。然而,对于单一激素受体表达的乳腺癌(ER+/PR-或ER-/PR+)表型所代表的意义尚不明确,临床数据提示对这两类肿瘤无论给予内分泌药物术后辅助或者晚期姑息性治疗,效果都显著低于ER+/PR+表型的肿瘤,有效率约为40%^[4]。尽管很多学者对PR在乳腺癌中的地位和作用提出了质疑,仍有一些研究支持PR表达在乳腺癌中的重要地位,甚至还有一些观点认为:PR比ER更有疗效预测价值^[5-7]。近期一项临床研究结果提示ER+/PR-和ER+/PR+两种表型的肿瘤对芳香化酶抑制剂的反应相似^[8]。此外,涵盖22例ER-/PR+乳腺癌的研究提示该表型的生物学特性介于ER+/PR-和ER+/PR+两者之间^[9]。一些研究结果发现ER阳性的乳腺癌中PR阴性常常预示Her-2过表达;反之,Her-2过表达时,PR多数为阴性^[1,2]。ER+/PR-/Her-2+表型的肿瘤对三苯氧胺不敏感^[1,10,12]。最近一项研究提示绝经前发病的ER阳性乳腺癌患者Her-2过表达并不一定对抗雌激素治疗不敏感,这一结论和既往对于“Her-2过表达提示内分泌治疗不敏感”的认识恰恰相反^[13]。目前对于PR和Her-2之间关系的研究不多,并且现有的相关依据不足以阐明ER阳性的乳腺癌患者PR与Her-2表达的关系。基于此,我们将2003~2006年期间在长海医院诊治的1362名浸润性乳腺癌患者作为研究对象,从中选择ER阳性的患者作为研究人群,回顾性分析

免疫组化染色方法(IHC)检测PR和Her-2表达的关系,分析绝经状态对PR和Her-2的表达是否具有影响,ER阳性的乳腺癌中哪些临床病理学参数与Her-2的表达有关,借此为今后临床工作中应用内分泌药物和Her-2靶向治疗提供参考依据。

资料与方法

1. 研究对象:2000~2007年在笔者医院行手术切除并经病理学证实为浸润性乳腺癌的1362例女性患者;经过筛选,将588例ER阳性的乳腺癌患者纳入本研究根据NCCN 2009版乳腺癌指南,对绝经状态定义如下:双侧卵巢切除术后;或年龄 ≥ 60 岁;或年龄小于60岁,且FSH及雌二醇水平在绝经后的范围内。

2. 研究方法:对患者肿瘤标本指标ER、PR和Her-2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、绝经状态和肿瘤原发位置)进行分类评估。其中组织病理学分级法是由Elston和Ellis提出的Nottingham联合乳腺癌组织学分级法(Nottingham combined histology grade, scarff-bloom-richardson分级系统的Elston-Ellis修正版)。

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和Her-2的表达情况。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、PR:阳性染色定位于胞核和(或)胞质同时染色,以核染色为主,仅胞质染色为阴性。ER和PR表达阳性为阳性细胞比例大于20%,否则为阴性。(2)Her-2阳性:美国临床肿瘤协会(ASCO)和美国病理家协会(CAP)于2006年12月联合发布了《乳腺癌Her-2检测的ASCO/CAP指南共识》,制定了乳腺癌Her-2临床检测指南,将超过30%的肿瘤细胞呈现完整的细胞膜染色判定为阳性^[14,15]。本研究采用IHC方法检测Her-2的表达情况,IHC 3+定义为Her-2阳性或者过表达。

5. 统计学方法:研究中涉及数据应用SPSS 13.0软件进行分析,以 $P < 0.05$ 表示显著性差异。(1)患者不同的绝经状态对PR、Her-2表达的影响、绝经状态与临床病理学参数之间的关系采用 χ^2 检验。(2)与Her-2表达相关变量的OR:单因素分析采用 χ^2 检验;多因素分析应用Logistic回归模型计算。

结 果

1. ER 阳性乳腺癌患者绝经状态对 Her-2 以及 PR 表达的影响:588 例 ER 阳性患者中,162 例发病时未绝经;426 例已经绝经。PR 阴性 136 例,阳性 452 例;Her-2 阴性 548 例,阳性 40 例。

根据患者是否绝经,将 ER 阳性患者表达 Her-2、PR 的情况进行分析,结果见表 1。患者的绝经状态和 Her-2、PR 的不同表达状态有关;对于未绝经患者和已经绝经患者,Her-2 表达与 PR 表达都显著相关($P=0.025$ 和 $P=0.003$)。可见对于 ER 阳性的患者而言,Her-2 与 PR 表达的关系受绝经状态影响。

表 1 ER 阳性乳腺癌患者 Her-2 表达与绝经状态、PR 的关系[$n(\%)$]

绝经状态	PR	Her-2		总和	P
		-	+		
绝经前	-	21(75.00)	7(25.00)	28	0.025
	+	122(91.04)	12(8.96)	134	
绝经	-	97(89.81)	11(10.19)	108	0.003
	+	308(96.86)	10(3.14)	318	

由图 1 可见 ER 阳性的乳腺癌患者 PR 阳性率在 Her-2 阴性组中明显高于 Her-2 阳性组,这种规律在绝经前、绝经后以及全部患者中均有所体现。绝经前的 ER 阳性乳腺癌患者肿瘤组织无论 Her-2 表达状态如何,PR 的阳性率均高于绝经后 ER 阳性患者;而且也高于总体平均值(Her-2 阴性:85.31% vs 78.47%;Her-2 阳性:63.16% vs 55.00%)。

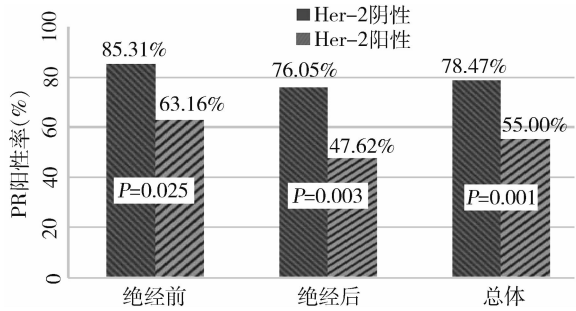


图 1 ER 阳性乳腺癌患者绝经状态不同 PR 阳性率与 Her-2 过表达的关系

2. ER 阳性患者绝经状态与各项临床病理参数之间的关系:按照患者绝经前发病和绝经后发病进行分类,分析 ER 阳性乳腺癌患者各临床病理学的分布情况,详见表 2。在 ER 阳性的乳腺癌患者中,与绝经与

表 2 ER 阳性患者绝经状态与各项临床病理参数之间的关系[$n(\%)$]

变量	未绝经	绝经	P	总和
病人数	162(27.55)	426(72.45)		588(100.00)
发病年龄				
≤50 岁	142(87.65)	27(6.34)	<0.001	169(28.74)
>50 岁	20(12.35)	399(93.66)		419(71.26)
PR				
-	28(17.28)	108(25.35)	0.038	136(23.13)
+	134(82.72)	318(74.65)		452(76.87)
Her-2				
-	143(88.27)	405(95.07)	0.003	548(93.20)
+	19(11.73)	21(4.93)		40(6.80)
组织病理学分级				
1	9(5.56)	68(15.96)	<0.001	77(13.10)
2	87(53.70)	263(61.74)		350(59.52)
3	66(40.74)	95(22.30)		161(27.38)
肿瘤大小(mm)				
≤20	34(20.99)	201(47.18)	<0.001	235(39.97)
21~50	118(72.84)	164(38.50)		282(47.96)
≥51	10(6.17)	61(14.32)		71(12.07)
淋巴结转移				
-	90(55.56)	321(75.35)	<0.001	411(69.90)
+	72(44.44)	105(24.65)		177(30.10)
位置				
外上	118(72.84)	295(69.25)	0.560	413(70.24)
外下	18(11.11)	54(12.68)		72(12.24)
内上	4(2.47)	14(3.29)		18(3.06)
内下	3(1.85)	2(0.47)		5(0.85)
中央	16(9.88)	51(11.97)		67(11.39)
双侧	3(1.85)	10(2.35)		13(2.21)

否有关系的参数包括:发病年龄、Her-2 表达、PR 表达、组织病理学分级、肿瘤大小和淋巴结转移。而肿瘤位置与是否绝经无关。研究结果表明在绝经前的 ER 阳性乳腺癌患者中,PR 和 Her-2 阳性的比例均高于绝经的患者。而且,未绝经患者肿瘤组织学 3 级比例明显高于绝经的患者(40.74% vs 22.30%, $P < 0.001$)。此外,绝经前的患者淋巴结转移率高(44.44% vs 24.65%, $P < 0.001$),79.01% 的绝经前患者原发肿瘤大于 20mm;而绝经后患者原发肿瘤大于 20mm 的比例 52.82%。

3. ER 阳性患者 Her-2 与 PR 之间关系的多因素分析:对 ER 阳性乳腺癌 Her-2 表达情况与其他临床病理学参数的关系进行多因素模型验证,发现对 ER 阳性患者总体而言,Her-2 过表达与 PR 状态(阴性 vs 阳性,OR:2.55,95% CI:1.29 ~ 5.03; $P = 0.007$)和组织病理学分级(3 级 vs 1/2 级,OR:4.69,95% CI:2.16 ~ 10.19; $P < 0.001$)相关。进一步对患者绝经状态进行分层研究,发现绝经前的 ER 阳性乳腺癌患者 Her-2 的表达只与组织学分级(3 级 vs 1/2 级,OR:4.92,95% CI:1.41 ~ 17.17; $P = 0.012$)相关,而与 PR 表达($P = 0.102$)无关。相反,绝经后的 ER 阳性乳腺癌患者 Her-2 表达与组织病理学分级无关($P = 0.060$),仅仅和 PR 表达(阴性 vs 阳性,OR:3.02,95% CI:1.22 ~ 7.52; $P = 0.017$)有关。

讨 论

我们针对 ER 阳性乳腺癌 Her-2 与 PR 之间的关系进行了研究。绝经的患者两者呈明显负相关,PR 阴性是 Her-2 过表达的独立预示因子;反之亦然。对于绝经前的 ER 阳性患者,Her-2 与 PR 表达之间无显著相关性。和 ER+/PR+ 表型肿瘤比较而言,ER+/PR- 表型肿瘤具有组织病理学级别高、体积大并常常在绝经后妇女中发病^[16]。通过本研究,我们发现 ER+/PR- 表型乳腺癌更容易表达 Her-2,而且这种关系与肿瘤大小、淋巴结转移和组织病理学分级无关;这一结论与 Konecny 等^[2]以及 Taucher 等^[1]提出的一致。Konecny 等^[2]认为 ER 阳性的乳腺癌患者如果缺乏 PR 表达,将使 Her-2 过表达的概率增加 10.2% ~ 14.0%。Huang 等研究发现发病年龄 <45 岁的 ER 阳性乳腺癌患者 PR 阴性与 Her-2 过表达有关^[17]。同 Huang 等学者得到的结果相似,一些研究也发现 ER+/PR- 表型的乳腺癌与 Her-2 过表达之间的关系与患者的发病年龄有关^[1,2]。但是我们认为,和不同发病年龄的关系主要由患者是否

绝经有关,上述研究对年龄的分界点为 45 ~ 50 岁之间;恰巧是女性进入更年期的年龄段,基于以上原因,我们认为和 ER 阳性肿瘤表达 Her-2、PR 关系密切的是绝经情况,而并非发病年龄。

我们采用 IHC 方法对 Her-2 表达状态进行检测,没有应用 FISH 或者 CISH 方法。虽然 IHC 染色方法在准确性上不如 FISH 和 CISH,但是前者简单、方便、安全并且便宜,很多临床研究应用 IHC 检测 Her-2 状态,据此指导患者实施抗 Her-2 靶向治疗以及预测内分泌治疗耐药,其准确率与 FISH 方法相当^[18]。本研究在绝经后 ER 阳性乳腺癌患者中发现 PR 与 Her-2 表达负相关,大规模的临床研究结果表明绝经后具有 ER+/PR- 表型的患者对三苯氧胺内分泌治疗反应不佳,主要由于 ER+/PR- 表型中 Her-2 过表达比例相对高,而 Her-2 表达与内分泌治疗不敏感密切相关^[12]。然而绝经前 ER 阳性的乳腺癌患者中我们发现 Her-2 与 PR 两者表达无关。Love 等在绝经前 ER 阳性乳腺癌患者中开展的随机对照研究中发现 ER+/Her-2+ 表型肿瘤对内分泌治疗同样敏感^[13]。Love 等没有提供研究人群 PR 表达的具体情况,但是我们推测绝经前的患者 PR 与 Her-2 两者之间失去内在的某种联系,提示 PR 以外还有其他因素对 ER 通路的活性具有重要的调节作用。例如,细胞周期蛋白 E 以及它的低分子异构体与内分泌治疗低反应有关^[19]。研究中发现绝经前患者 Her-2 与 PR 表达缺乏负相关这样现象,可能由于绝经前 ER 阳性患者外周血中雌激素水平较高,即使 Her-2 过表达的情况下,对 ER 通路的持续作用也可以促进 PR 表达,导致肿瘤生长。如果该假设成立,那么降低外周血中雌激素水平就显得格外重要,卵巢去势是适合这部分患者的治疗方法之一。绝经后乳腺癌患者外周血中雌激素水平显著降低,ER 通路的活性大大减弱,PR 表达随之下降,因此 Her-2 过表达概率增加。由此可推断:三苯氧胺对 PR 阴性的乳腺癌患者疗效差,因为绝经后的患者 PR 对 Her-2 的表达呈负相关,PR 不表达致使 Her-2 调节的信号通路传导占据主导作用,作为雌激素拮抗剂的三苯氧胺难以长期发挥作用。但是通过芳香化酶抑制剂降低雌激素在外周血中的绝对水平,对 Her-2 阳性的乳腺癌可能具有抗肿瘤的效应^[12]。Dowsett 等报道 ER+/PR- 的绝经后乳腺癌患者应用芳香化酶抑制剂的疗效优于三苯氧胺,遗憾的是研究中没有给出 Her-2 的表达情况,因此 ER+/PR- 表型的乳腺

癌是否 Her-2 高表达也无从而知^[20]。

总之,通过这部分的研究,我们发现绝经后的乳腺癌患者 ER+/PR- 表型预示 Her-2 高表达。而绝经前 ER 阳性的乳腺癌如果 Her-2 高表达,那么 PR 非但不是阴性,相反更可能为阳性。那么三阳性乳腺癌(ER+/PR+/Her-2+)与 ER+/PR-/Her-2+ 两者之间到底有什么样的联系和差别,有待进一步的研究来证实。

参考文献

- 1 Taucher S, Rudas M, Mader RM, *et al.* Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma? [J]. *Cancer*, 2003,98(12):2547-2553
- 2 Konecny G, Pauletti G, Pegram M, *et al.* Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2003,95(2):142-153
- 3 Arpino G, Weiss H, Lee AV, *et al.* Estrogen receptor-positive, progesterone receptor-negative breast cancer: association with growth factor receptor expression and tamoxifen resistance[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005,97(17):1254-1261
- 4 Dowsett M, Houghton J, Iden C, *et al.* Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status[J]. *Ann Oncol*, 2006,17(5):818-826
- 5 Olivetto IA, Truong PT, Speers CH, *et al.* Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management[J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(9):1769-1770
- 6 MacGrogan G, de Mascarel I, Sierankowski G, *et al.* Time for reappraisal of progesterone-receptor testing in breast cancer management[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(12):2870-2871
- 7 Stendahl M, Ryden L, Nordenskjold B, *et al.* High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2006,12(15):4614-4618
- 8 Howell A, Cuzick J, Baum M, *et al.* Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer[J]. *Lancet*, 2005,365(9453):60-62
- 9 Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, *et al.* Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers[J]. *Am J Clin Pathol*, 2005,123(1):21-27
- 10 Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, *et al.* Progesterone receptor sta-

- tus significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases[J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(10):1973-1979
- 11 Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T, *et al.* Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study[J]. *Mod Pathol*, 2004,17(12):1545-1554
- 12 Ellis MJ. Letrozole Is More Effective Neoadjuvant Endocrine Therapy Than Tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-Positive, Estrogen Receptor-Positive Primary Breast Cancer: Evidence From a Phase III Randomized Trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2001,19(18):3808-3816
- 13 Love RR, Duc NB, Havighurst TC, *et al.* Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(3):453-457
- 14 Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007,131(1):18-43
- 15 Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(1):118-145
- 16 Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, *et al.* Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database[J]. *J Clin Oncol*, 2001,19(1):18-27
- 17 Huang HJ, Neven P, Drijckoningen M, *et al.* Association between HER-2/neu and the progesterone receptor in oestrogen-dependent breast cancer is age-related[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005,91(1):81-87
- 18 Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, *et al.* HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods[J]. *JAMA*, 2004,291(16):1972-1977
- 19 Shou J, Massarweh S, Osborne CK, *et al.* Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004,96(12):926-935
- 20 Dowsett M, Cuzick J, Wale C, *et al.* Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(30):7512-7517

(收稿:2010-04-13)