

· 综述 ·

乳腺肿瘤标志物的研究进展

赵晓辉 佟仲生

乳腺肿瘤标志物的检测与红外线扫描、数字 X 线、超声及磁共振成像扫描等影像学检查相结合提高了乳腺癌的诊断效率。预测预后的肿瘤标志物在个体化治疗和鉴别复发、转移的危险性方面有重要作用。到目前为止已有很多关于乳腺肿瘤标志物方面的研究。通过对总生存时间、无病生存时间、生活质量、毒性及费用-效益等方面的比较,有些乳腺肿瘤标志物的临床应用已被更新。但由于检测方法、检测标准不统一及可重复性差、研究样本量小或采用回顾性的方法,有些标志物在临床实践中的地位仍不明确。现就以下乳腺肿瘤标志物的研究现状进行综述。

1 糖类抗原 15-3(CA15-3)

1.1 CA15-3 与乳腺癌的筛查、诊断或分期

CA15-3是可检测的外周血 MUC-1 蛋白抗体。Ebelin g 等^[1]研究了1046 例乳腺癌患者,在不考虑肿瘤大小、淋巴结状况、组织学分级和 ER 状况的前提下,得出 CA15-3 升高提示预后差。同样 Gion 等^[2]对 362 例淋巴结阴性的乳腺癌患者按年龄、ER 状态和肿瘤分期进行分组研究,结果显示 CA15-3 具有显著的预后价值。但其在早期乳腺癌监测方面的作用仍不清楚^[3-4]。目前的证据不足以证明 CA15-3 适用于乳腺癌的筛查、诊断及分期。

1.2 CA15-3 与乳腺癌的复发

几项研究显示,在辅助治疗后,CA15-3 可早在其他症状及检测方法提示复发前 5~6 个月就升高^[5-6]。但目前仍缺乏随机临床试验证实是否可影响总生存时间、无病生存时间、生活质量、毒性及费用-效益。目前的证据不足以证明 CA15-3 适用于监测乳腺癌的复发。

作者单位:300060 天津,天津医科大学附属肿瘤医院乳腺内科

通信作者:佟仲生, E-mail: tonghang@med. mail. com. cn

1.3 CA15-3 与乳腺癌的治疗选择

CA15-3 可与病史和物理学检查结合监测转移性乳腺癌患者。尽管目前缺乏证据证实 CA15-3 可独立指导转移性乳腺癌的个体化治疗,但 CA15-3 升高可提示治疗失败,且应注意化疗前的 4~6 周 CA15-3 可出现假性升高^[7]。

2 癌胚抗原(CEA)

2.1 CEA 与乳腺癌的筛查、诊断、分期或初次治疗后的常规监测目前缺乏相关研究证实 CEA 可用于乳腺癌的筛查、诊断、分期或初次治疗后的常规监测。

2.2 CEA 与乳腺癌治疗的选择

CEA 可与病史及物理学检查结合监测转移性乳腺癌患者。尽管目前缺乏证据证实 CEA 可独立指导转移性乳腺癌的个体化治疗,但 CEA 的升高提示治疗失败,同时也应注意化疗前 4~6 周 CEA 可出现假性升高^[7]。

3 雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)

雌激素受体蛋白按亲和力和结合容量的大小分为 3 种类型: I 型即经典 ER,外周血浓度为 $10^{-11} \sim 10^{-9}$ mol/L; II 型即雌激素结合位点(estrogen binding sites, EBS),外周血浓度为 $10^{-8} \sim 10^{-7}$ mol/L; III 型受体中包括性激素结合蛋白和血清前白蛋白等^[8]。

ER 和 PR 与乳腺癌治疗的选择:ER 和 PR 阳性患者对内分泌治疗有效,预后好。ER 和 PR 同时阳性者对内分泌治疗的有效率为 80% 左右,ER 阳性者的有效率为 50%~60%,而二者均阴性者的有效率仅为 6%^[9]。浸润性及转移性乳腺癌患者应常规检测 ER 和 PR 来指导治疗。但原位导管癌预后复杂,目前的数据不足以证实导管原位癌患者应常规检测 ER 和 PR。

4 肿瘤细胞增殖标志物

肿瘤组织细胞增殖可通过流式细胞技术检测,包括 DNA 含量、S 期比例等。增殖细胞标志物升高提示患者预后差,并受益于化疗^[10]。有文献报道了 S 期比例在淋巴结阴性乳腺癌结局中的价值^[11]。但由于技术限制,可重复性差,大多数研究是 III 或 IV 级证据,目前不推荐流式细胞技术常规用于临床。

肿瘤细胞增殖也可以通过免疫组织化学(IHC)方法检测,包括 Ki67、cyclin D、cyclin E、p27、p21、TK 和拓扑异构酶 II a 等。Colozza 等^[12]对 132 篇

文章(包括 159 516 例患者)进行综述指出,由于研究均为Ⅲ或Ⅳ级证据,而且样本数小,测量标准不统一,目前不推荐在临床使用,应对其进行更进一步研究。

5 人表皮生长因子受体 2(HER-2)

HER-2 是表皮生长因子受体(EGFR)家族的成员,由胞外结构域(ECD)、跨膜结构域和细胞内结构域(ICD)三部分组成。目前检测 HER-2 基因的方法包括免疫组织化学(IHC)法检测 HER-2 蛋白过表达、荧光原位杂交(FISH)法检测 HER-2 基因拷贝数、酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HER-2 ECD。

5.1 HER-2 与乳腺癌的评价

对初诊及复发的乳腺癌患者都应常规检测 HER-2 水平。在新诊断的乳腺癌患者中 15%~30% 的患者 HER-2 基因高表达,HER-2 基因高表达使乳腺癌细胞表现更多的侵袭性行为^[13]。HER-2 可在以下几方面应用于临床:(1)判断预后;(2)提示对内分泌治疗的拮抗,或选择性拮抗他莫昔芬而对芳香化酶抑制(AI)剂无拮抗;(3)提示对环磷酰胺、甲氨喋呤和氟脲嘧啶(CMF)方案相对耐药;(4)提示受益于蒽环类化疗药物;(5)提示受益于抗 HER-2 治疗,尤其是曲妥珠单克隆抗体和拉帕替尼。

5.2 HER-2 与靶向治疗患者的选择

HER-2 基因高表达的患者受益于曲妥珠单克隆抗体治疗。目前有资料证实,对 HER-2(++) 以上的早期乳腺癌患者,曲妥珠单克隆抗体能够减少复发几率^[14]。另一项前瞻性随机临床试验证实,在转移性乳腺癌患者中,化疗联合曲妥珠单克隆抗体治疗相对于单纯化疗可提高反应率,延长疾病进展时间及总生存期^[15]。有临床试验表明,曲妥珠单克隆抗体单药治疗 HER-2(++) 或 HER-2(+++) 的晚期乳腺癌,有效率为 24%^[16]。目前推荐曲妥珠单克隆抗体应用于 HER-2 阳性(IHC:++ 或 FISH:扩增 > 2.0)的患者,而 HER-2 阴性的患者不推荐使用。另一项前瞻性随机临床试验显示,酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼联合卡培他滨治疗转移性乳腺癌较卡培他滨单药治疗的效果好^[17]。未来有可能推荐使用 HER-2 联合拉帕替尼治疗。

5.3 HER-2 与化疗及内分泌治疗敏感性

Ⅱ级证据显示含有蒽环类的化疗方案对 HER-2 基因高表达患者效果好,

若没有蒽环类药物治疗限制,推荐 HER-2 阳性患者首选蒽环类治疗。多数临床试验表明含 CMF 方案对 HER-2 阴性患者较阳性患者更有效。Ⅲ期随机临床试验显示,HER-2 阳性患者使用蒽环类药物可增加 CMF 方案的疗效^[18]。HER-2 基因位于 17q21 上,Topo II α 基因位于 17q122q21 带上,非常接近于 HER-2 的位置^[19]。拓扑异构酶 II α (DNA topoisomerase II, Topo II α) 是 DNA 复制中的重要核酶,是许多抗肿瘤药物如蒽环类,vp-16 等药物的作用靶点。有研究显示,HER-2 高表达的细胞对蒽环类药物不敏感,而 HER-2 与 Topo II α 同时高表达的肿瘤细胞对其敏感性增加^[20]。由于 HER-2 检测方法 & ER 状态的不同,HER-2 阳性患者是否受益于紫杉类化疗仍存在争议。目前尚没有证据显示 HER-2 可用于紫杉类药物疗效的判断。

有证据显示,HER-2 基因过表达与 ER 和 PR 呈负相关^[21],且 ER 和 PR 的状态是选择内分泌治疗的重要指标。ER 阳性和 PR 阳性患者内分泌治疗有效率达 60% 以上,故 HER-2 高表达的乳腺癌患者对内分泌治疗反应性较差。然而这些研究大多是回顾性及非随机性的,至今为止,仍没有随机性临床试验得出此相关的一致意见。HER-2 与内分泌治疗的相互作用与激素的类型有关。Ellis 等^[22]将 324 例 HER-2 和/或 EGFR 阳性的初治乳腺癌患者随机分为 2 组,一组口服来曲唑,另一组口服他莫昔芬,结果存在明显差异,前者缓解率较后者高。而另一篇文献分析了阿那曲唑、他莫昔芬及两者的联合,结果没有显示 HER-2 阳性患者更受益于芳香化酶抑制剂^[23]。总之,目前的数据不足以证实 HER-2 可以指导内分泌治疗。

6 P53

P53 的突变使乳腺癌复发的风险增加 1.7 倍(95% CI 为 1.2 ~ 1.4)^[24]。Olivier 等^[25]分析 1794 例乳腺癌发现 p53 的表达与月经状况无关,但 p53 可作为淋巴结阴性的乳腺癌独立的预后因子。但由于治疗的影响以及测定方法在临床应用中的限制,目前不足以推荐 P53 用于乳腺癌的监测。

7 尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)、I 型纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-I)

uPA/PAI-I 在肿瘤周围组织的降解及肿瘤基质形成中具有重要作用,与乳腺癌组织浸润、血管生成及转移有关^[26]。

在新诊断的淋巴结阴性乳腺癌患者中,通过 ELISA 检测新鲜或冰冻组织中的 uPA 和 PAI- I 可用于判断患者预后,要求组织样本不能小于 300 mg。uPA/PAI- I 低表达提示复发危险性低,尤其在激素受体阳性即将接受内分泌治疗的乳腺癌患者提示化疗的益处有限。而且, uPA/PAI- I 高表达的乳腺癌患者复发风险高,并受益于辅助 CMF 化疗。一项前瞻性临床试验将 556 例淋巴结阴性乳腺癌患者按 uPA/PAI- I 分层,随机分成 CMF 组和不接受化疗组,中位随访 32 个月,241 例 uPA/PAI- I 低表达患者的 3 年复发率为 6.7%, uPA/PAI- I 高表达的患者中不接受化疗组复发率为前者的 2 倍,而 CMF 组的复发率为不接受化疗组的 0.56^[27]。uPA/PAI- I 可能成为未来治疗研究的新靶向。

8 组织蛋白酶 D (cathepsin D)

Cathepsin D 是一种以低浓度普遍存在于人体细胞中的溶酶体酶,主要分布在细胞质中,亦可见于细胞膜上,其正常功能是在溶酶体内酸性环境下分解蛋白质。Rochefort 等^[28]认为组织蛋白酶 D 导致转移的作用机制并非单纯使癌细胞直接消化细胞外基质或间接破坏基底膜,而是通过加快肿瘤细胞的生长、降低肿瘤抑制因子的活性而实现,从而在癌浸润和转移机制上起着关键的作用。一项研究对 2810 例乳腺癌患者(其中 1412 例患者为淋巴结阴性且未接受系统的辅助治疗)中位随访 88 个月,证实这种标志物在乳腺癌患者中增高^[29]。另一项研究对 1851 例患者(其中 1182 例患者为淋巴结阴性)中位随访 59 个月,cathepsin D 高水平表达使复发风险增高到原来的 1.7 倍^[30]。由于测定方法、测定标准及重复性的限制,目前不推荐 cathepsin D 用于乳腺癌的监测。

9 细胞周期蛋白 E (cyclin E)

Cyclin E 是周期蛋白依赖激酶 2 (Cdk2) 的调节亚单位,是 G₁ 期重要的周期蛋白,促进细胞周期的 G₁/S 期移行过程。Cyclin E 首先与 Cdk 家族中的 Cdk2 结合,有活性的 cyclin E/ Cdk2 复合物通过使 pRB 磷酸化而作用于 G₁ 期。pRB 在高磷酸化状态时与转录活化因子 E2F 解离, E2F 引发 DNA 合成,促使细胞进入 S 期。Cyclin E 基因编码产生的 cyclin E 分为全长型 cyclin

E 和低分子质量剪切型 cyclin E (LMW cyclin E)。LMW cyclin E 缺乏全长型 cyclin E 中的氨基末端,对 Cdk2 的亲和力更高,更容易与之结合而形成复合物,且不受传统细胞周期中的各种调控手段的制约,表现出更高的促进 G₁ 到 S 期转化的活性,从而更大程度上加快肿瘤细胞的增殖^[31],而且还能提高 cyclin E/ Cdk2 复合物在肿瘤细胞中的表达和活化水平,与肿瘤的侵袭及转移有密切的关系^[32]。Cyclin E 的高表达与辅助内分泌治疗的失败有着很高的相关度。在一项 2534 例乳腺癌患者的研究中,通过单因素及多因素分析得到复发风险分别增高了 2.32 倍(95% CI 为 1.25 ~ 4.30)及 1.72 倍(95% CI 为 0.95 ~ 3.10)^[33]。但由于测定方法(IHC 或 Western blotting)不同及 cyclin E 与增殖密切相关,它的独立预后价值仍不清楚。由于大部分研究都是回顾性的,这种肿瘤标志物的临床效应仍需进一步证实。目前不推荐 cyclin E 及 LMW cyclin E 用于乳腺癌的监测。

10 多参数基因表达

Oncotype DX 是使用从石蜡包埋的切片中提取 RNA 的新技术,用实时定量反转录聚合酶链反应检测 21 个基因的表达。该项测定方法适用于评价激素受体阳性、淋巴结阴性的 I/II 期乳腺癌患者的复发风险。在一项研究中, Kaplan-Meier 评价低复发分数(recurrence scores)(RS < 18 患者(占 51%)的 10 年远处复发率为 6.8% (95% CI 为 4.00 ~ 9.60),中复发分数(18 ≤ RS < 31)患者(占 22%)的 10 年远处复发率为 14.3% (95% CI 为 8.30 ~ 20.30),高复发分数(RS ≥ 31)患者(占 27%)的 10 年远处复发率为 30.5% (95% CI 为 23.60 ~ 37.40)^[34]。低危组和高危组远处复发率的差异有统计学意义($P < 0.001$)。通过多参数 COX-模型分析发现,在不同年龄、肿瘤大小和总生存期亚组间的差异有统计学意义($P < 0.001$)。一项大样本、回顾性研究通过长期随访确定 RS 是否与结局相关,结果与随机试验一致,并且相似比例的患者被分到低、中、高危组^[35]。一项 651 例患者的回顾性研究显示,复发分数(RS)与化疗之间存在统计学意义($P = 0.038$)^[36]。高 RS 的患者更受益于化疗(相对危险度为 0.26; 95% CI 为 0.13 ~ 0.53; 10 年复发率:中值为 27.6%,标准误为 8.0%);低 RS 的患者几乎不受益于化疗(相对危险度为 1.31; 95% CI 为 0.46 ~ 3.78; 10 年复发率:中值为 -1.1%,标准误为 2.2%);中 RS 患者似乎

没有很大的益处,但不能排除临床受益的可能。虽然对化疗敏感性的显著差异还没有得到证实,但没有理由怀疑高 RS 患者对化疗敏感而低 RS 的患者对化疗抵抗,而且在淋巴结阴性、ER 阳性接受他莫昔芬治疗的乳腺癌患者中,10 年复发率低于 10%。所以目前推荐使用 Oncotype DX 鉴别淋巴结阴性、ER 阳性、低 RS 的患者,以避免其接受化疗。目前有学者认为使用 Oncotype DX 可使患者延长生命 8.6 年,并节约总费用 202 828 美元。对于其他的多参数基因表达测定方法如 Mamma Print assay, Rotterdam Signature 和 Breast Cancer Gene Expression Ratio 在临床应用的可能性及临床效应仍需进一步验证。

11 结语

综上所述,乳腺肿瘤标志物的监测在提高乳腺癌的诊断效率,指导个体化治疗和鉴别复发、转移的危险性方面发挥着重要作用。但目前对乳腺肿瘤标志物的检测仍没有正规化、标准化,临床工作者应使检测技术进一步成熟,充分发挥其作用,以指导临床工作。

【关键词】 乳腺肿瘤; 标志物

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Ebeling F G, Stieber P, Untch M, *et al.* Serum CEA and CA15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer*, 2002, 86:1217 - 1222.
- [2] Gion M, Boracchi P, Dittadi R, *et al.* Prognostic role of serum CA15-3 as in 362 node-negative breast cancers: an old player for a new game. *Eur J Cancer*, 2002, 38:1181 - 1188.
- [3] Khatcheressian J L, Wolff A C, Smith T J, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol*, 2006, 24:5091 - 5097.
- [4] Molina R, Barak V, van Dalen A, *et al.* Tumor markers in breast cancer: European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol*, 2005, 26:281 - 293.
- [5] De La Lande B, Hacene K, Floiras J L, *et al.* Prognostic value of CA 15.3 kinetics for metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers*, 2002, 17:231 - 238.
- [6] Kokko R, Holi K, Hakama M. Ca15-3 in the follow-up of localized breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer*, 2002, 38:1189 - 1193.
- [7] Molia R, Filella X A. Prospective, evaluation of CEA and CA15-3 inpatients with locoregional breast cancer. *Anticancer*, 2003, 23:1035 - 1041.
- [8] Lama G, Angelucci C, Bruzzese N, *et al.* Sensitivity of human melanoma cells to oestrogens, tamoxifen and quercetin: is there any relationship with type I and II oestrogen binding site expression? *Melanoma Res*, 1998, 8:313 - 322.

- [9] 李树玲. 乳腺肿瘤学. 北京: 科学技术文献出版社, 2000: 306.
- [10] Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, *et al.* Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: Where are we now? *Ann Oncol*, 2005, 16:1723 – 1739.
- [11] Michels J J, Duigou F, Marnay J. Flow cytometry in primary breast carcinomas: prognostic impact of proliferative activity. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 62:117 – 126.
- [12] Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, *et al.* Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: Where are we now? *Ann Oncol*, 2005, 16:1723 – 1739.
- [13] Slamon D J, Clark G M, Wong S G, *et al.* Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. *Science*, 1987, 235:177 – 182.
- [14] Romond E H, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer, *N Engl J Med*, 2005, 353:1673 – 1684.
- [15] Slamon D J, Leyland Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med*, 2001, 344:783 – 792.
- [16] Buzdar A U, Ibrahim N K, Francis D, *et al.* Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23 : 3676 – 3685.
- [17] Geyer C E, Forster J, Lindquist D, *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355:2733 – 2743.
- [18] Miles D W, Harris W H, Gillett C E, *et al.* Effect of c-erbB(2) and estrogen receptor status on survival of women with primary breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil. *Int J Cancer*, 1999, 84:354 – 359.
- [19] Jarvinen T A, Tanner M, Rantanen V, *et al.* Amplification and deletion of topoisomerase II α associate with HER-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am J Pathol*, 2000, 156: 839 – 847.
- [20] Isola J J, Tanner M, Holli K, *et al.* Amplification of topoisomerase II α is a strong predictor of response to epirubicin-based chemotherapy in HER-2/*neu* positive metastatic breast cancer. *Proc Breast Cancer Res Treat*, 2000, 64: 31.
- [21] Dati C, Antoniotti S, Taverna D, *et al.* Inhibition of c-erbB-2 oncogene expression by estrogens in human breast cancer cells. *Oncogene*, 1990, 5:1001 – 1006.
- [22] Ellis M J, Coop A, Singh B, *et al.* 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 Clin Oncol*, 2001, 19:3808 – 3816.
- [23] Dowsett M, Allred D C. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER-2 status with recurrence in the ATAC trial. San Antonio, TX: San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006.
- [24] Silvestrini R, Benini E, Daidone M G, *et al.* p53 as an independent prognostic marker in lymph node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85 : 965 – 970.
- [25] Olivier M, Langerod A, Carrier P, *et al.* The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, 12:1157 – 1167.
- [26] Rochefort H, Garcia M, Glondou M, *et al.* Cathepsin D in breast cancer: mechanisms and clinical applications: a 1999

- overview. Clin Chim Acta, 2000, 291: 157 – 170.
- [27] Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, *et al.* Randomized adjuvant chemotherapy trial in high risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. J Natl Cancer Inst, 2001, 93:913 – 920.
- [28] Rochefort H, Liaudet-Coopman E, Beaujoui M, *et al.* Cathepsin D: newly discovered functions of a long-standing aspartic protease in cancer and apoptosis. Cancer Lett, 2006, 18:167 – 179.
- [29] Foekens J A, Look M P, Boltde Vries J, *et al.* Cathepsin-D in primary breast cancer: prognostic evaluation involving 2810 patients. Br J Cancer, 1999, 79:300 – 307.
- [30] Billgren A M, Tani E, Liedberg A, *et al.* Prognostic significance of tumor cell proliferation analyzed in fine needle aspirates from primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat, 2002, 71:161 – 170.
- [31] Ford H L, Kabingu E N, Bump E A, *et al.* Abrogation of the G-cell cycle checkpoint associated with overexpression of HSIX1: a possible mechanism of breast carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95: 12 608 – 12 613.
- [32] Wang L, Shao Z M. Cyclin e expression and prognosis in breast cancer patients: A meta-analysis of published studies. Cancer Invest, 2006, 24:581 – 587.
- [33] Paik S, Tang G, Shak S, *et al.* Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol, 2006, 24:3726 – 3734.
- [34] Paik S, Shak S, Tang G, *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med, 2004, 351:2817 – 2826.
- [35] Hable L A, Puesenberry C P, Jacobs M K, *et al.* Large case-control study of gene expression and breast cancer death in the Northern California Kaiser Permanente population. San Antonio, TX: Antonio Breast Cancer Symposium, 2004.
- [36] Paik S, Tang G, Shak S, *et al.* Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol, 2006, 24:3726 – 3734.

(收稿日期:2008-11-04)

(本文编辑:陈莉)

赵晓辉, 佟仲生. 乳腺肿瘤标志物的研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2009, 3(1): 68 – 76.