

## • 综述 •

## 应用高通量生物技术预测乳腺癌新辅助化疗敏感性研究进展

杨后圃 王殊

乳腺癌是一种对化疗相对敏感的肿瘤,新辅助化疗在乳腺癌的综合治疗中占有重要的地位<sup>[1]</sup>。新辅助化疗在观察化疗药物的敏感性、局部肿瘤降期和提高保乳率等方面显示出明显的优势<sup>[2]</sup>。研究显示,新辅助化疗后获得病理缓解的病例,其远期生存率明显提高<sup>[3-4]</sup>。然而,乳腺癌新辅助化疗病理完全缓解(pCR)率最高仅35%左右,约有10%~40%的患者对现行化疗方案不敏感,甚至有极少量病人病情进展,预后不良。因此评价肿瘤的近期疗效,对于预测远期预后,指导后续治疗,有着重要的意义。但无论是临床还是病理学疗效评价,均需化疗一段时间后方能获得。如果能在化疗前获知肿瘤对于化疗的敏感性,准确预测新辅助化疗的疗效,将会使得新辅助化疗适应症和方案的选择更加合理,大幅提高有效率,减少不必要的毒性反应,避免经济上的浪费,践行肿瘤个体化治疗理念。

现有的研究表明,肿瘤类型、组织病理学分级、初始肿瘤大小及淋巴结状态等传统临床病理指标和激素受体、Ki-67、人表皮生长因子受体2(HER-2)、Topo II $\alpha$ 、P53、P27以及热休克蛋白等分子生物学指标可能与新辅助化疗疗效有关。但这些研究的结果并不一致,时至今日,尚没有任何一项指标得到公认可用于乳腺癌新辅助化疗疗效预测<sup>[5]</sup>。这些研究普遍存在的问题在于样本量小,选择的治疗方案各不相同,疗效评价指标各异,且多为回顾性研究,得出的结果自然存在较多分歧。但更深层的原因在于,乳腺癌绝非性质单一的疾病,其发生、发展以及化疗敏感性受到众多基因、通路的影响。乳腺癌新辅助化疗疗效的预测需综合多方面因素,方能获得较好的效果<sup>[6]</sup>。

随着基因芯片和蛋白质芯片等高通量生物检测技术的问世,人们可以同时检测成千上万的基因和蛋白质的表达信息,获得肿瘤细胞较为完备的分子生物学背景。21世纪以来,一系列分子表达谱(molecular profiling)产品得以开发运用。70-基因表达谱(MammaPrint,荷兰)、76-基因表达谱、21-基因表达谱(OncotypeDX,美国)等是其中成功的范例,它们主要针对淋巴结阴性、激素受体阳性、未接受辅助化疗的早期乳腺癌患者,通过基因表达谱预测,能较

为准确地判断哪些患者适合化疗,哪些患者不能从化疗中获益,具有比过去的常规临床病理指标更好的预后价值(prognostic value)<sup>[7-10]</sup>。其中 MammaPrint 和 OncotypeDX 已经获得较为广泛的应用,OncotypeDX 更被写入 2008 版美国国家综合癌症网络(NCCN)乳腺癌临床实践指南,针对这两种表达谱的大规模前瞻性临床研究已经在进行之中。可以预见,基因表达谱在乳腺癌的预后预测方面将有着广阔的前景。近年来,许多研究尝试将分子表达谱和分子分型应用于乳腺癌新辅助化疗敏感性预测,取得了一定的进展,现综述如下。

## 1 基于基因的预测模型

近年来,基因芯片技术逐渐成熟。2000 年,Perou 等<sup>[11-12]</sup>应用基因芯片技术筛选出 496 个在不同乳腺肿瘤间表达差异显著的基因,即所谓的固有基因亚群(intrinsic gene subset)。根据肿瘤固有基因亚群差异,将乳腺癌分为 Luminal[ER(+)]、Basal-like、HER-2(+)、normal-like 4 个亚型。随后,Calza 等<sup>[13]</sup>在 412 例的乳腺癌病例中验证了分子分型的存在。Rouzier 等<sup>[14]</sup>利用基因芯片研究分子分型与紫杉醇序贯 CEF 方案新辅助化疗敏感性的关系,结果显示 Basal-like 和 HER-2(+)亚型 pCR 率均为 45%,Luminal 亚型 pCR 率是 6%,而 Normal-like 亚型无 pCR 病例。提示 Basal-like 和 HER-2(+)亚型对蒽环类和紫杉醇的敏感性高于 Luminal 和 Normal-like 亚型。这项研究提示不同亚型的乳腺癌化疗敏感性不同,其对化疗效果的预测独立于激素受体和组织学分级等常规的临床预测指标。

大量研究尝试应用该技术解决新辅助化疗疗效预测这个难题(表 1)。2003 年,Chang 等<sup>[15]</sup>报道应用含 12 625 个基因的 cDNA 芯片分析 24 例患者多西紫杉醇术前化疗前的空心针穿刺标本,发现在化疗敏感和耐药病例间有 92 个基因差异表达。化疗敏感相关基因与细胞周期、细胞骨架、黏附、蛋白转运修饰以及凋亡有关,化疗耐药相关基因涉及转录和信号转导。交叉验证中,阳性预测率为 92%,阴性预测率为 83%,而对独立样本的验证结果显示,其预测模型可以准确预测 6 例患者的化疗敏感性(6/6)。Luca<sup>[16]</sup>利用石蜡标本提取 RNA 技术结合含有 384 个基因的 cDNA 芯片,筛选出 86 个与 pCR 相关的基因( $P < 0.05$ ),包括细胞增殖相关、免疫相关和雌激素受体相关基因。Iwao Koizumi 等<sup>[17]</sup>应用高通量的逆转录 PCR 技术,在 44 例接受多西紫杉醇术前化疗的活检标本中,通过筛选出的差异基因预测临床疗效,准确率达 80%,同时发现,在多西紫杉醇耐药的肿瘤中,与细胞氧化还原相关的基因高表达,在体外培养的乳腺癌细胞中,这些基因的过表达可抑制多西紫杉醇诱导的细胞凋亡。Ayers 等<sup>[18]</sup>使用含 30 721 个基因的 cDNA 芯片对 42 例接受紫

杉醇序贯 FAC 方案的患者化疗前后肿瘤标本进行基因表达分析,筛选出 74 个差异表达基因,在 18 例患者的验证中,其阳性预测值为 100%,阴性预测值为 73%,特异性为 100%,总体预测准确率是 78%。

表 1 基因表达谱预测乳腺新辅助化疗敏感性研究概览

基因数	病例数(训练/验证)	化疗方案	技术平台	作者
92	30(24/6)	D	HgU95-Av2	Chang <sup>[15, 21]</sup>
86	171(89/82)	A-T	RT-PCR	Luca <sup>[16]</sup>
85	70(44/26)	D	ATAC-PCR	Iwao-Koizumi <sup>[17]</sup>
74	36(24/12)	T/FAC	cDNA 芯片	Ayers <sup>[18]</sup>
22	37(37/0)	TA	HG-U133	Dressman <sup>[22]</sup>
3	44(31/13)	AC	cDNA 芯片	Folgueira <sup>[23]</sup>
512	100(52/48)	GET	寡核苷酸芯片	Olaf <sup>[24]</sup>
11	21(21/0)	FEC/T	HG-U133	Park <sup>[25]</sup>
253	40(40/0)	AC	HG-U133A	Cleator <sup>[26]</sup>
30	133(82/51)	T/FAC	HG-U133A	Hess <sup>[27]</sup>
22	45(45/0)	DC	RT-PCR	Mina <sup>[28]</sup>

D:多西紫杉醇;T:紫杉醇;F:氟尿嘧啶;A:阿霉素;C:环磷酰胺;G:吉西他滨;E:表阿霉素;ATAC-PCR:标签接头竞争 PCR 技术;RT-PCR:逆转录聚合酶链反应;HgU95-Av2、HG-U133、HG-U133A、Affymetrix X3P 均为基因芯片型号

体内试验只能观察一种或两种方案的疗效,体外实验中获得的基因表达谱数据是解决问题的一种新思路。Bonnetoi 等<sup>[19-20]</sup>通过体外培养细胞筛选出不同化疗药物差异基因表达谱,建立预测模型,并在 125 例乳腺癌患者中验证其预测 pCR 能力,结果显示其验证 FEC 方案的阳性预测率为 68%,阴性预测率为 96%,验证 TET 方案的阳性预测率和阴性预测率分别为 71%和 92%,作者认为其预测模型获得较高的阴性预测率,可考虑用于筛选不敏感的患者改用其他方案。

## 2 基于蛋白质的预测模型

如前所述,从基因水平对于乳腺癌新辅助化疗敏感性的预测进行的研究已有所突破,然而基因的功能是通过其表达的蛋白质实现的,若能直接从蛋白质水平入手来研究乳腺癌,或许能更全面、真实地反映乳腺癌的分子本质。

### 2.1 免疫组化联合检测

鉴于基因芯片以 mRNA 为检测对象,多数要求新鲜组织,且价格昂贵,临床应用受到限制。许多学者尝试应用技术简单的免疫组织化学染色方法替代基因芯片进行分子分型。Nielesen 等<sup>[29]</sup>回顾性分析 930 例乳腺癌患者,结果显示利用雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体 2 型(HER-2)、细胞角蛋白 5/6(CK5/6)、表皮生长因子受体(EGFR)进行分型,其与 Rouzier<sup>[14]</sup>分子分型基本一致,敏感性达 76%,特异性为 100%。Carey 等<sup>[30]</sup>应用免疫组化方法检测 HER-2、ER、PR 蛋白表达水平,以 HER-2(-)/ER(-)/PR(-)(三阴性)、HER-2(+)/ER(-)、ER(+)分别

代表 Basal-like 型、HER-2(+) / ER(-) 型和 Luminal 型, 107 例病人 AC 方案化疗 4 个疗程后, 临床反应率分别为 85%、70%、47%, pCR 分别为 27%、36%、7%, HER-2(-) / ER(-) / PR(-) 型及 HER-2(+) / ER(-) 型的无病生存期和总生存期差于 ER(+) 型。这与 Rouzier<sup>[14]</sup> 用基因芯片进行分型预测的结果相似。研究显示<sup>[31]</sup>, 三阴性乳腺癌大致与 Basal-like 亚型乳腺癌相对应, 表达肌上皮角蛋白, 而不表达 ER、PR、HER-2, 在临床上表现为高复发转移风险, 却又难以从内分泌治疗及赫赛汀靶向治疗中获益, 因此化疗在这一类患者的治疗策略中显得尤为重要。近年来, 研究发现三阴性乳腺癌对于含铂类、紫杉类的化疗方案新辅助化疗有较高的敏感性, 如 Sirohi<sup>[32]</sup> 等发现接受铂类为主的方案新辅助化疗可达到 88% 的 pCR 率, 而 MD Anderson 肿瘤中心一项入组 1782 例接受含蒽环类和紫杉类的新辅助化疗的患者的研究<sup>[33]</sup> 发现, 三阴性乳腺癌 pCR 率显著高于非三阴性乳腺癌 (22% 比 11%,  $P = 0.034$ )。利用简便易行的免疫组化技术进行分子分型, 获得了与昂贵的基因芯片分型类似的预测效果, 相信会有良好的临床应用前景。

## 2.2 蛋白质组学

多基因、多通路参与乳腺癌的发生、发展和各种生物学行为, 其间涉及多种蛋白质表达、修饰和降解的过程, 单从几个已知蛋白入手, 很难完整的反映其分子本质, 蛋白质组学为此提供了很好的研究平台。目前常用的蛋白质组学技术包括双向凝胶电泳、激光解吸电离飞行时间质谱 (laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry)、抗体芯片等。Chuthapisith 等<sup>[34]</sup> 利用双向凝胶电泳, 分析乳腺癌耐阿霉素和紫杉两种细胞系均改变的蛋白, 结果显示 CK8、keratin-19 等多种蛋白表达改变。目前大量研究通过双向凝胶电泳技术已经从乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、肉瘤等多种肿瘤中筛选出肿瘤化疗敏感性相关蛋白, 推动了化疗疗效预测研究的进展。虽然双向凝胶电泳技术对蛋白质可以实现一次性分离, 并很好的与质谱分析等鉴定方法相匹配, 在发现标志物方面有着独到的优势, 但其操作复杂, 结果不易分析, 在疗效预测方面的研究不多。最近, 激光解吸电离飞行时间质谱等基于非凝胶的蛋白质分析技术逐渐成熟, 使得研究者可以直接从血清、渗出物及组织裂解液等粗样品中直接提取蛋白信息, 得到了较为广泛的应用。Smith 等<sup>[35]</sup> 对乳腺癌顺铂敏感及耐药细胞系进行基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF-MS) 分析, 发现有 15 种蛋白差异表达。在顺铂耐药组, 细胞角蛋白 17 等 9 种蛋白低表达, 基质金属蛋白酶 9 等 6 种蛋白高表达。Brozkova 等<sup>[36]</sup> 应用表面增强激光解吸电离飞行时间质谱 (SELDI-TOF-MS) 技术分析了 105 例乳腺癌患者的组织裂解液, 发现了 130 个峰, 将患者聚类为与 Luminal A、Luminal B、Basal-like、HER-2(+)、Normal-like 相对应的 5 组, 提示蛋白质



组学的研究结果与过去 cDNA 芯片表达谱的结果一致。而 Raihanatou 等<sup>[37]</sup>应用更为简便的组织芯片技术,检测了 34 种标志物,通过 k-均值聚类,利用其中 24 种标志物就可以将 236 例患者分为 Luminal-A、Luminal-B、Basal-Like、HER-2(+)和另外一种 MMN(multiple marker negative,多种标记物阴性,实际相当于 Normal-like)5 型。与 Luminal 亚型相比,剂量密集型化疗后 HER-2(+)和 Basal-like 两类患者的无事件生存期较差,而在接受高剂量化疗后,此两型的风险比下降,提示 HER-2(+)和 Basal-like 两型接受高剂量化疗是更好的选择。近年来,抗体芯片技术迅速发展,使得快速、批量检测已知蛋白变得更加便捷。Smith 等<sup>[38]</sup>报道采用包含 224 种抗体的蛋白质芯片,检测阿霉素敏感和耐药细胞系蛋白质表达水平,筛选出多种差异蛋白,包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路相关蛋白、cyclinD2 以及 CK18 等,这些蛋白下调与阿霉素耐药有关。

蛋白质组学研究开展时间尚短,技术操作相对复杂,传统蛋白质组学筛选的蛋白鉴定存在一定难度,更多应用于发现标志物或是对基因芯片结果进行验证和补充,在疗效预测方面的应用,还有赖于其技术本身及信息学的发展<sup>[39]</sup>。

### 3 存在的问题和前景

尽管基于高通量生物芯片技术的分子分型在乳腺癌新辅助化疗疗效预测方面取得了一定的成绩,但仍然存在一些不容忽视的问题。一方面,目前所报道的分子表达谱选取的分子数从数个到数百不等,其具体分子之间重叠较少,一致性较差。目前很少有研究关注这方面问题。Cheng 等<sup>[40]</sup>曾就乳腺癌预后预测分子表达谱之间一致性进行过研究,结果发现,尽管其具体分子之间差异很大,但预测效果相似。该作者推测,乳腺癌发生发展可能与众多通路有关,不同表达谱选取了相同通路上不同的分子进行建模,殊途同归,均能准确地进行预测。这一解释是否适合新辅助化疗疗效预测模型,尚有待进一步研究确定。其次,如何优化分子模型结构,降低其应用成本,是亟需解决的一个问题。由于基因芯片等技术价格昂贵,多数研究样本量较小,其模型必须通过大样本前瞻性验证方可应用于临床。

总之,应用高通量生物技术建立多因子模型,进行新辅助化疗敏感性预测,效果明显优于单一临床病理指标,具有良好的应用前景。但这类技术发展时间尚短,仍然存在许多尚未解决的问题,需进一步研究验证。

【关键词】 乳腺肿瘤;生物技术;新辅助化疗

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

#### 参考文献

- [1] Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic

- treatment of operable breast cancer: review and recommendations [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(13):2600-2608.
- [2] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 [J]. *J Clin Oncol*, 1997, 15(7):2483-2493.
- [3] Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Pathologic tumor response in the breast following neoadjuvant chemotherapy predicts axillary lymph node status [J]. *Cancer J Sci Am*, 1998, 4:230-236.
- [4] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8):2672-2685.
- [5] Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(33):5287-5312.
- [6] Bonnefoi H, Underhill C, Iggo R, et al. Predictive signatures for chemotherapy sensitivity in breast cancer: are they ready for use in the clinic? [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(10):1733-1743.
- [7] Roukos HD. Twenty-One-Gene Assay: challenges and promises in translating personal genomics and whole-genome scans into personalized treatment of breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8):1337-1338.
- [8] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8):790-800.
- [9] van TVL, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer [J]. *Nature*, 2002, 415(6871):530-536.
- [10] de Vijver VJM, He YD, van T Veer LJ, et al. A Gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(25):1999-2009.
- [11] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2000, 406(6797):747-752.
- [12] Therese S, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [J]. *PNAS*, 2001, 98(19):10869-10874.
- [13] Calza S, Hall P, Auer G, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8(4):R34.
- [14] Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(16):5678-5685.
- [15] Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer [J]. *Lancet*, 2003, 362(9381):362-369.
- [16] Luca G, Zambetti M, Clark K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(29):7265-7277.
- [17] Iwao Koizumi K, Matoba R, Ueno N, et al. Prediction of docetaxel response in human breast cancer by gene expression profiling [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(3):422-431.
- [18] Ayers M, Symmans WF, Stec J, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(12):2284-2293.
- [19] Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M, et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(12):1071-1078.
- [20] Potti A, Dressman HK, Bild A, et al. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics [J]. *Nat Med*, 2006, 12(11):1294-1300.
- [21] Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, et al. Patterns of resistance and incomplete response to docetaxel by gene expression profiling in breast cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(6):1169-1177.
- [22] Dressman HK, Hans C, Bild A, et al. Gene expression profiles of multiple breast cancer phenotypes and response to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(3 Pt1):819-826.
- [23] Figueira K, Azevedo MA, Carraro DM, et al. Gene expression profile associated with response to doxorubicin-based therapy in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(20):7434-7443.
- [24] Olaf T, Schneeweiss A, Toedt G, et al. Gene expression signature predicting pathologic complete response with gemcitabine, epirubicin, and docetaxel in primary breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(12):1839-1845.

- [25] Park S, Shimizu C, Shimoyama T, et al. Gene expression profiling of ATP-binding cassette (ABC) transporters as a predictor of the pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* [J], 2006, 99(1):9-17.
- [26] Cleator S, Tsimelzon A, Ashworth A, et al. Gene expression patterns for doxorubicin (Adriamycin) and cyclophosphamide (Cytoxan)(AC) response and resistance [J]. *Breast Cancer Res Tr*, 2006(3), 95:229-233.
- [27] Hess RK, Anderson K, Symmans WF, et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(26):4236-4244.
- [28] Mina L, Soule SE, Badve S, et al. Predicting response to primary chemotherapy: gene expression profiling of paraffin-embedded core biopsy tissue [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 103(2):197-208.
- [29] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(16):5367-5374.
- [30] Carey AL, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(8):2329-2334.
- [31] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt):4429-4434.
- [32] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(11):1847-1852.
- [33] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1275-1281.
- [34] Chuthapisith S, Layfield R, Kerr ID, et al. Proteomic profiling of MCF-7 breast cancer cells with chemoresistance to different types of anti-cancer drugs [J]. *Int J Oncol*, 2007, 30(6):1545-1551.
- [35] Smith L, Welham KJ, Watson MB, et al. The proteomic analysis of cisplatin resistance in breast cancer cells [J]. *Oncol Res*, 2007, 16(11):497-506.
- [36] Brozkova K, Budinska E, Bouchal P, et al. Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight proteomic profiling of breast carcinomas identifies clinicopathologically relevant groups of patients similar to previously defined clusters from cDNA expression [J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(3):R48.
- [37] Raihanatou D, Ting E, Gluz O, et al. Protein expression profiling in high-risk breast cancer patients treated with high-dose or conventional dose-dense chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:488-497.
- [38] Smith L, Watson MB, OKane SL, et al. The analysis of doxorubicin resistance in human breast cancer cells using antibody microarrays [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(8):2115-2120.
- [39] Goncalves A, Bertucci F, Birnbaum D, et al. Proteic profiling SELDI-TOF and breast cancer: clinical potential applications [J]. *Med Sci (Paris)*, 2007, 23(spec No1):1:23-26.
- [40] Cheng F, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6):560-569.

(收稿日期:2010-02-10)

(本文编辑:赵彬)

杨后圆,王殊.应用高通量生物技术预测乳腺癌新辅助化疗敏感性研究进展[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版,2011, 5(3):337-343.