

· 综述 ·

乳腺癌基础与转化医学的进展

白杨 耿翠芝

随着乳腺癌基础和临床研究的不断深入,临床医师发现同一病理类型、同一分期的患者经过同一方案治疗,疗效却往往迥异,预后相差悬殊,于是开始从乳腺癌的分子水平寻找答案。近年来,乳腺癌分子生物学研究取得了长足进展,但距离把这些研究结果应用到乳腺癌的诊断、治疗上还有很大差距,这就是乳腺癌转化医学研究所面临的重要问题。

1 转化医学概述

转化医学(translational medicine)是近两三年来国际医学健康领域出现的新概念,同个体化医学(personalized medicine)、可预测性医学等一同构成系统医学(system medicine),包括系统病理学、系统药理学、系统诊断与综合治疗等,是建立在基因组遗传学、基因组学芯片等系统生物学与技术基础上的现代医学^[1]。系统科学理论与自动化通讯技术之间的密切互动,使科学研究向工程技术应用产业化过程快速实施,其应用于医药学必将导致基础与临床之间的距离迅速缩短。

确切的说,转化医学是医学研究的一个分支,试图为基础研究和临床医疗之间建立一个双向转化的桥梁。转化医学研究是一种以患者为中心、以临床问题为导向、以成果应用为目标,多层次、多学科交叉融合的系统研究。1992 年 Choi^[2]在《Science》杂志最早提出这一理念,即“从实验室到病床(bench to bedside)”,1994 年开始出现转化研究,1996 年 Geraghty^[3]在《Lancet》首先提出“转化医学”这个名词。2007 年,中国转化医学迈出了重要的第一步,2010 年“中美临床和转化研究学术研讨会”是中国临床和转化医学研究的一个里程碑。

肿瘤和传染病是当前转化医学主要研究的领

域。转化医学对肿瘤防治的研究主要包括生物标志物的筛选、验证及临床应用,分子分型方法学的建立以及对肿瘤个性化防治的指导,新药研发,以及医疗设备创新研发及应用。乳腺癌是转化医学应用最早的实体肿瘤之一,在分子标志物的筛选、分子分型和个体化治疗、分子靶向治疗以及乳腺癌生物学指标与分子影像的关系等方面有着显著的进展。

2 乳腺癌相关的分子标志物

2.1 癌基因、抑癌基因和易感基因

2.1.1 癌基因 癌基因又名转化基因,是人类或其他动物细胞固有的一类基因,癌基因编码的产物与细胞的肿瘤性转化有关。与乳腺癌发生发展相关的癌基因较多,经典的癌基因包括 HER-2、细胞周期素 D1(cyclin D1)、禽髓细胞瘤病毒癌基因的同源细胞(cellular homologue of avian myelocytomatosis virus oncogene, C-myc)等,较新的包括蛋白激酶 B2(AKT2)、促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP3K)1、核受体共抑制基因 1(nuclear receptor corepressor 1, NCOR1)和 TBX3(T-box3)等。

HER-2 是一种膜结合蛋白。其促进肿瘤细胞生长、存活及转移的主要机制为:促进基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP2)表达,促进血管生成,抑制细胞凋亡,加速细胞周期以及减低宿主对肿瘤细胞的免疫能力等。HER-2 在肿瘤细胞中的表达与淋巴结转移之间呈正相关,与乳腺癌的预后关系密切,即 HER-2 阳性提示肿瘤恶性程度高,进展快,化疗缓解期短,对放化疗及内分泌治疗易产生耐药,使患者 DFS 和 OS 缩短,且疾病复发往往对内分泌治疗和化疗均不敏感,因此,HER-2 可以作为对内分泌治疗疗效及辅助化疗敏感性的预测指标,而其作为靶向治疗选择的标准已经实现从实验室向临床的转化。

cyclin D1 是细胞周期蛋白家族中的重要成员

之一。其可以通过调节细胞周期使细胞始终处于旺盛分裂状态,其过表达可以诱发正常乳腺上皮细胞恶性改变。研究发现,cyclin D1 在乳腺癌组织中的阳性表达率明显高于乳腺增生组织,提示其与乳腺癌的发生、发展密切相关^[4]。

C-myc 基因是发现较早的原癌基因之一。其编码蛋白具有转录因子活性,有促进细胞增殖、调节细胞周期等作用。国外文献报道,在女性乳腺癌中 C-myc 基因阳性率为 22%~45%^[5]。关于其与乳腺癌临床病理指标的关系,文献报道差异较大,因此,C-myc 基因检测尚未应用于指导临床诊治,但很多研究均表明该基因扩增在乳腺癌发生、发展的整个过程中发挥了重要作用^[6]。

AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。该激酶在肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、侵袭、代谢等过程中起重要作用。AKT2 是 AKT 的重要亚型之一。研究发现,AKT2 表达与 ER 阳性乳腺癌良好的预后相关^[7],因此,在未来,AKT2 有望作为一个新的预后判断指标指导临床治疗。

MAP3K1 是 MAP3K 家族的一员。近期大规模的基因组研究表明,MAP3K1 拷贝数大量减少以及体细胞错义、无义突变在很多癌症中均可发现,其中最典型的就是 luminal A 型乳腺癌^[8]。并且,有研究发现其可能对 luminal A 型乳腺癌进一步分子分层产生影响^[9]。如果该结论得到证实,则可以通过 MAP3K1 的检测使乳腺癌临床个体化治疗日臻完善。

NCOR1 是组蛋白脱乙酰基酶-3 的一个激活因子,与多种恶性肿瘤相关,其抑制核受体表达的机制是阻止了蛋白转录过程。研究发现,NCOR1 是激素受体阳性患者口服他莫昔芬治疗后复发与否的显著预测因子,其表达水平在复发病例中显著降低^[10]。

TBX3 基因是调控发育的转录因子基因家族成员,在人和小鼠的乳腺组织中均有表达。研究证实 TBX3 过表达可诱导转基因小鼠的乳腺组织增生直至癌变^[11]。在人类乳腺发育和乳腺肿瘤的形成过程中,TBX3 也发挥了重要而独立的作用,其过表达与晚期乳腺癌和激素阳性表达的乳腺癌相关^[12]。其可能会被用于指导临床内分泌治疗。

2.1.2 抑癌基因 乳腺癌的发生、发展既与癌基因的激活相关,也与抑癌基因的失活密不可分。

抑癌基因通过抑制细胞过度生长、增殖来遏制肿瘤的形成。当抑癌基因缺失或失活后,则引起细胞过快增殖,从而诱发肿瘤。抑癌基因包括视网膜母细胞瘤基因(retinoblastoma, Rb)、PTEN 和细胞周期依赖性激酶抑制因子 1B(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, CDKI 1B)等。

Rb 是第一个被克隆的抑癌基因。Rb 基因失活的主要机制是缺失或突变,Rb 基因表达与乳腺癌的组织分级呈负相关,在乳腺癌组织中 Rb 蛋白阴性表达率明显高于乳腺良性疾病组^[13]。

PTEN 是迄今为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因。PTEN 通过其磷酸酶活性调控细胞周期,抑制细胞生长。当 PTEN 基因发生突变后,便失去了对细胞生长的负调控作用。PTEN 基因突变在乳腺癌的发生中具有重要意义,使肿瘤更具有侵袭和转移能力,更容易发生淋巴结转移。PTEN 蛋白失表达时往往伴有 ER 表达缺失,提示 PTEN 基因改变是乳腺癌预后较差的指标^[14]。

CDKI 1B 是最新发现的抑癌基因之一。其作用是调控细胞周期,阻滞细胞从 G₀ 期进入 S 期。Meta 分析显示,乳腺癌的发生与 CDKI 1B 基因 rs34330 多态性的 T 等位基因相关^[15]。

2.1.3 易感基因 乳腺癌患者主要有两个易感基因,即 BRCA 1 和 BRCA 2,都参与 DNA 损伤的修复。BRCA 1 还是重要的细胞周期负调节因子^[16],是最早被发现与家族性乳腺癌和卵巢癌相关的基因。在欧美地区,大约 40%~50% 的遗传性乳腺癌是由 BRCA 1 突变引起的,双侧乳腺癌及青年乳腺癌与这两个基因突变关系密切,而男性乳腺癌与 BRCA 2 关系更密切^[17]。最新一项随访 20 年的回顾性研究表明,携带 BRCA 1 或 BRCA 2 突变基因的单侧乳腺癌患者行双乳切除比单乳切除明显降低患者的病死率,并且对于携带 BRCA 基因突变的年轻、单发乳腺癌患者,双乳切除术有必要作为一种治疗方案进行专家讨论^[18]。

2.2 ER

雌激素是促进乳腺癌细胞有丝分裂的重要因子。这种促分裂作用是通过乳腺组织中的 ER 介导的。ER 是雌激素信号通路中的一个关键蛋白。对于 ER 阳性的患者,即使阳性表达只有 1%~10%,给予内分泌治疗也能够获益^[19]。ER 包括 ER α 和 ER β 两种。ER α 与细胞异常增殖、炎症以及恶性转化有关。目前,ER α 基因(ESR1)的扩增

能否预示乳腺癌患者对内分泌治疗具有高反应敏感性这一问题,是学术界争论的热点。ER β 则通过调节 ER α 相关基因发挥与 ER α 相反的作用,抑制肿瘤转移和侵袭。PR 有两种形式: PRA 及 PRB。PRA 在乳腺癌发生、发展中发挥着更加重要的作用^[20]。有关 PR 在乳腺癌中的作用仍存在一定争议,还有待进一步研究。

2.3 微 RNA (microRNA, miRNA)

以往的蛋白质生物标志物,如 CEA、糖类抗原 (CA)、前列腺特异性抗原 (PSA) 等,已经获得广泛认可。然而,它们的灵敏度低,尤其是在早期筛查阶段常无阳性结果,使其应用受到限制^[21]。这促使研究者们进一步寻找更为敏感的生物标志物,以补充现有的检测方法。

miRNA 因具有高稳定、低成本、重复抽样和微创等特性,逐渐受得到研究者的关注。miRNA 已被证明在基因调控,特别是转录后调控中发挥着重要作用,参与许多生理过程并在许多疾病的发生过程中出现失调,并具有稳定性好,易于检测等特点,因此可作为生物标志物^[22]。miRNA 存在于无细胞体液如血浆、血清、尿液和唾液中,被称为循环中的 miRNA。其最早于 2008 年在胎盘中被检测到^[23],同年即被发现淋巴瘤患者血清中的 miRNA 含量明显高于健康人^[24]。自此作为一种新的生物标志物开始被广泛关注^[25]。通过定量聚合酶链反应 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 检测 miRNA 具有相对便宜且敏感的优点。

2009 年, Zhu 等^[26] 针对 miRNA 和乳腺癌进行了研究,发现血清中 miRNA-16、miRNA-145 和 miRNA-155 水平与乳腺癌发病风险关联,同时发现 miRNA-155 与 PR 有相关性。目前,已知的在乳腺组织中异常表达或在肿瘤发生过程中发挥作用的 miRNA 有 miRNA-21、miRNA-10b、miRNA-125b、miRNA-155 和 miRNA-191,以及最新发现的 miRNA-92a^[27]、miRNA-382^[28] 和 miRNA-30a^[29]。然而,在对美国裔的白人和黑人进行 miRNA 检测发现,不同种族的乳腺癌患者 miRNA 异常也不尽相同,只有 miRNA-181a 和 miRNA-1304 水平在两者间无差异,提示需根据种族选择合适的 miRNA 进行检测^[30]。

在进一步研究 miRNA 与乳腺癌的关系时,有学者发现 miRNA-155 在原发性乳腺癌与健康对照组间存在显著差异,而 miRNA-10b、miRNA-34a

和 miRNA-155 水平与转移性乳腺癌密切相关^[31]。另有学者通过 Taqman 探针技术发现, miRNA-215、miRNA-299-5p 和 miRNA-411 在转移性乳腺癌患者的病灶和血清中的水平均明显升高^[32],进一步将 miRNA 水平与循环肿瘤细胞 (circulating tumour cell, CTC) 相结合分析,发现通过检测 miRNA-141、miRNA-200a、miRNA-200b、miRNA-200c、miRNA-203、miRNA-210、miRNA-375 和 miRNA-801 的表达水平可以鉴别转移性乳腺癌和健康人群,甚至单独检测 miRNA-200b 也比检测 CTC 更能预测患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和 OS,同时,该指标也是美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于判断转移性乳腺癌预后的标志物^[33]。另有研究发现, miRNA-10b 和 miRNA-373 水平与腋窝淋巴结转移相关,提示其可能成为新的判断预后的标志物^[34-35]。

在治疗方面,检测 miRNA-125b^[36] 和 miRNA-155^[37] 水平可用于预测化疗疗效,而 miRNA-30a 和 miRNA-155 作为检测乳腺癌的标志物已被证明比 CEA 和 CA153 更加敏感,并且已经被临床用于监测转移性乳腺癌^[29]。

3 乳腺癌的分子分型与个性化治疗

2011 年,第 12 届 St. Gallen 国际乳腺癌会议专家组基于对乳腺癌频谱内固有生物亚型的共识,以个体化治疗为目的,对患者进行了一种新的分类方法,即乳腺癌分子分型,共分为 4 种类型,即: luminal A 型, ER (+) 和 (或) PR (+)、HER-2 (-)、Ki67 < 14%; luminal B 型分两个亚型, ER (+) 和 (或) PR (+)、HER-2 (-)、Ki67 \geq 14% 型,以及 ER (+) 和 (或) PR (+)、HER-2 (+) 型; HER-2 过表达型, ER (-)、PR (-)、HER-2 (+); 三阴性乳腺癌, ER (-)、PR (-)、HER-2 (-)。各亚型可以通过基因表达谱分析或免疫组织化学来进行分类,不过尽管前者为金标准,但由于操作复杂、价格昂贵,难以在临床普及,而有研究表明通过免疫组织化学进行的分子分型与通过基因表达谱的分型非常接近^[38],因此,目前分子分型多以免疫组织化学为基础。每种亚型都具有不同的流行病学危险因素和对局部、全身治疗的不同疗效,这就意味着临床医师需要通过病理实验室的检测对患者进行分子亚型分类,进而去指导临床上的个性化治疗。

luminal A 型乳腺癌: 既往的研究发现,此型

患者发病年龄较大,组织学分级 1 级的患者所占比例较高,且 ER(+)乳腺癌虽然也存在肿瘤异质性,但大多数均有雌激素诱导的增殖效应,属于内分泌治疗敏感的肿瘤^[39]。同时,此类型对化疗不敏感,因此,治疗方案应以单纯内分泌治疗为主。

luminal B 型乳腺癌:此类型乳腺癌较为复杂。目前 Ki67 作为划分 luminal 亚型的特异性指标尚存在争议,主要争论点在于 Ki67 作为增殖性指标的临界点。Nishimura 等^[40]对 3652 例乳腺癌样本的研究表明,Ki67 增殖指数在大部分原发性乳腺癌为 10%~19%,中位数为 20%,因此认为只要 luminal A 型中 Ki67 增殖指数 $\geq 14\%$,则应将其划入 luminal B 范畴;并且,他们还发现,较高的 Ki67 表达率明显降低患者的 DFS 及 OS。2011 年 St. Gallen 国际乳腺癌共识会议就 luminal A 与 luminal B 型乳腺癌分型展开了讨论,部分专家认为 Ki67 增殖指数 $>15\%$ 即可划分到 luminal B 型,但德国专家认为免疫组织化学检测 Ki67 增殖指数 $\leq 10\%$ 才表示低增殖性并能更好的判断预后^[41]。目前仍将 Ki67 $\geq 14\%$ 划为 luminal B 型。对于 Ki67 指数增高的亚型,推荐的治疗方案是以化疗和内分泌治疗联合应用;而对于 Ki67 为任何水平且 HER-2 阳性亚型,其治疗方案是内分泌治疗与化疗,并联合抗 HER-2 治疗。

HER-2 过表达型:以往很多研究均发现该类型患者淋巴结转移风险较高^[42-43],治疗方案是化疗联合靶向治疗,其中靶向治疗将在抗 HER-2 治疗部分进行详细阐述。

三阴性乳腺癌:此类型的乳腺癌仍是目前的研究热点。研究证实此类型患者的发病年龄较大,组织学分级 3 级的比例较高,且 5 年生存率低。此类型治疗方案单一,主要是化疗。化疗核心药物是蒽环类,通过回顾性研究发现,应用表柔比星+环磷酰胺化疗方案的患者 DFS 较长^[44]。而蒽环类联合或序贯紫杉醇类的方案也同样有效^[45]。三阴性乳腺癌的靶向治疗已成为研究的热点,其作用靶点包括 BRCA1、EGFR 等,但尚未用于指导临床治疗。

4 乳腺癌的分子靶向治疗

4.1 抗 HER-2 治疗

曲妥珠单克隆抗体是重组 DNA 衍生的人源化单克隆抗体,可选择性地作用于 HER-2 的细胞

外部位,阻止信号传导,阻断癌细胞生长。许多经典的临床试验都证明:曲妥珠单克隆抗体可使不同阶段的 HER-2 阳性乳腺癌患者受益;对于术后常规辅助治疗,应用曲妥珠单克隆抗体单药或联合静脉化疗能显著提高 HER-2 阳性患者的 DFS,并显著降低复发风险;对于转移性的晚期病例,则可提高缓解率,延长疾病进展时间^[46-47]。作为第一个抗 HER-2 的靶向治疗药物,曲妥珠单克隆抗体是乳腺癌研究从基础转向临床的最好范例。但是,也有部分患者存在耐药或治疗后继续进展,因此,更多更新型的抗 HER-2 靶向治疗药物也相继研发问世。

曲妥珠单克隆抗体 emtansine (trastuzumab-emtansine, T-DM1) 是一种新型的抗体-药物偶联的抗 HER-2 药物,具有曲妥珠单克隆抗体类似的生物学活性,可特异性地将强效抗微管药物 DM1 释放至 HER-2 过表达的肿瘤细胞内。T-DM1 单药疗效优于拉帕替尼联合卡培他滨,有望成为 HER-2 阳性晚期乳腺癌的标准二线治疗药物。比较 T-DM1 与曲妥珠单克隆抗体联合紫杉醇类药物一线治疗晚期乳腺癌的试验正在进行中。该药是继曲妥珠单克隆抗体之后又一种全新的抗 HER-2 药物,临床前研究已证实在 HER-2 阳性的乳腺癌患者中,无论是否对曲妥珠单克隆抗体敏感,T-DM1 都可发挥作用^[48],美国 FDA 已经正式批准 T-DM1 作为治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的药物。

帕妥珠单克隆抗体是继曲妥珠单克隆抗体之后应用于临床的第二种人源化单克隆抗体。其与 HER-2 胞外结构域 II 结合,阻止二聚体的形成,阻断信号转导通路,对于 HER-2 低表达和高表达的乳腺癌均能发挥作用。一项最新试验证实,应用帕妥珠单克隆抗体+曲妥珠单克隆抗体+多西他赛的患者比应用曲妥珠单克隆抗体+多西他赛+安慰剂的患者更能从治疗中获益,前者中位 PFS 为 18.5 个月,后者为 12.4 个月^[49]。美国 FDA 于 2012 年批准帕妥珠单克隆抗体用于治疗 HER-2 阳性的晚期转移性乳腺癌患者。

拉帕替尼是一种口服的小分子酪氨酸激酶抑制剂,与 HER-1、HER-2 的胞内 ATP 位点可逆性结合,抑制其自我磷酸化。临床前研究证实拉帕替尼可以抑制 HER-2 阳性且对曲妥珠单克隆抗体耐药的乳腺癌细胞增殖,并且可以增加抗 HER-2

抗体的凋亡作用,表明拉帕替尼与曲妥珠单抗抗体有协同作用,并且可应用于曲妥珠单抗抗体耐药的患者^[50]。同时,拉帕替尼与曲妥珠单抗抗体相比,更容易进入中枢神经系统,因此可以用于脑转移癌的治疗,但目前许多试验也表明,拉帕替尼可以联合用药,不宜单独作为抗 HER-2 治疗参与新辅助治疗^[51]。

4.2 其他类型的治疗

贝伐珠单抗抗体是抗 VEGF 的单克隆抗体,曾被美国 FDA 批准应用于转移性乳腺癌,因其无法改变乳腺癌患者的 OS 而于 2011 年被美国 FDA 撤消了其用于乳腺癌治疗的许可。最近一项 meta 分析指出,贝伐珠单抗抗体联合紫杉醇可以显著改善患者的无进展生存期和客观缓解率(objective response rate, ORR),但仍未发现可以改善 OS^[52]。

依维莫司是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂,因研究证实其与依西美坦联合能够显著提高患者的 DFS^[53],而被美国 FDA 批准应用于激素受体阳性而 HER-2 阴性的晚期乳腺癌患者。但是,并非所有的 mTOR 抑制剂都能发挥疗效。另一项研究证实,西罗莫司联合来曲唑就不能延长患者的 DFS^[54]。

5 乳腺癌分子生物学与影像学的联系

影像学检查是乳腺癌术前检查的主要辅助手段。如果能将影像学检查和乳腺癌相关基因、蛋白表达相关联,将有利于术前评估病情和预测预后。钼靶 X 线是乳腺癌影像学检查的主要手段之一。研究证实,乳腺钼靶 X 线密度与 BRCA1、BRCA2 基因的变异相关^[55],微钙化征与 HER-2 阳性表达相关^[56],肿块边缘的毛刺征与癌细胞 ER、PR 阳性表达相关^[57]。超声检查以其无创、无辐射等优点也被广泛使用,并且,对于乳房体积小、腺体致密的患者,其还能够弥补钼靶 X 线检查时敏感性降低的不足。对于临床查体和钼靶 X 线均不能发现的小肿瘤,通过超声下穿刺活组织检查不但可以解除患者的焦虑,甚至可以发现早期的乳腺癌^[58]。黄巍等^[59]发现,肿块的血流信号越丰富, Ki67 和 P53 阳性表达率越高。2009 年投入使用的自动乳腺全容积扫描(automated breast volume scanner, ABVS),因为可以提供与外科手术视角一致的冠状面信息^[60],更有利于乳腺癌的

诊断和手术方式的制定。MRI 的影像表现也与分子生物学有关联,如有国内学者提出早期环形强化是三阴性乳腺癌最重要的 MRI 表现^[61];另有文献报道,对于携带 BRCA 1 基因突变且年龄低于 40 岁的年轻患者,建议每年只通过 MRI 筛查是否罹患乳腺癌,从而避免了钼靶 X 线的辐射^[62]。

总之,乳腺癌的发生、发展是一个多基因参与的多步骤过程。尽管很多基因已得出了较为明确的相关结论,但在许多领域仍有待于进行更加深入的研究。目前,人类基因组计划、生物靶向治疗药物的更新换代、不断研发的新型检查设备和检测技术,使传统诊治模式在逐步改变,而把那些正在或者尚未用于临床实践的基础研究真正转化为临床诊治的指南和手段,则需要更强大的、稳定的多学科交叉研究设施和平台。

【关键词】 乳腺肿瘤; 转化医学

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参 考 文 献

- [1] 郑树,黄彦钦,董琦,等. 结直肠癌的转化医学研究[J]. 中华胃肠外科杂志,2013,16(1):4-7.
- [2] Choi DW. Bench to bedside: the glutamate connection[J]. Science,1992,258(5080):241-243.
- [3] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine[J]. Lancet,1996,348(9025):422.
- [4] 张丽,曾梅,田林,等. Cyclin D1、Ki-67 及 PTEN 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学,2013,21(8):1772-1774.
- [5] Naidu R, Wahab NA, Yadav M, et al. Protein expression and molecular analysis of c-myc gene in primary breast carcinomas using immunohistochemistry and differential polymerase chain reaction[J]. Int J Mol Med,2002,9(2):189-196.
- [6] Rummukainen JK, Salminen T, Lundin J, et al. Amplification of c-myc oncogene by chromogenic and fluorescence in situ hybridization in archival breast cancer tissue array samples[J]. Lab Invest,2001,81(11):1545-1551.
- [7] Fohlin H, Pérez-Tenorio G, Fornander T, et al. Akt2 expression is associated with good long-term prognosis in oestrogen receptor positive breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2013,49(6):1196-1204.
- [8] Pham TT, Angus SP, Johnson GL. MAP3K1: genomic alterations in cancer and function in promoting cell survival or apoptosis[J]. Genes Cancer,2013,4(11/12):419-426.
- [9] Ciriello G, Sinha R, Hoadley KA, et al. The molecular diversity of Luminal A breast tumors[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013,141(3):409-420.
- [10] Tabarestani S, Ghaderian SM, Rezvani H, et al. Expression profiling of breast cancer patients treated with tamoxifen: prognostic or predictive significance[J]. Med Oncol,2014,

- 31(4):896.
- [11] Liu J, Esmailpour T, Shang X, et al. TBX3 over-expression causes mammary gland hyperplasia and increases mammary stem-like cells in an inducible transgenic mouse model [J]. BMC Dev Biol, 2011, 11:65.
 - [12] Douglas NC, Papaioannou VE. The T-box transcription factors TBX2 and TBX3 in mammary gland development and breast cancer [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2013, 18(2): 143-147.
 - [13] Dublin EA, Patel NK, Gillett CE, et al. Retinoblastoma and p16 proteins in mammary carcinoma; their relationship to cyclin D1 and histopathological parameters [J]. Int J Cancer, 1998, 79(1):71-75.
 - [14] Bose S, Crane A, Hibshoosh H, et al. Reduced expression of PTEN correlates with breast cancer progression [J]. Hum Pathol, 2002, 33(4):405-409.
 - [15] Xiang H, Li H, Ge W, et al. Association of CDKN1B gene polymorphisms with susceptibility to breast cancer; a meta-analysis [J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(11):6371-6377.
 - [16] Milne RL, Antoniou AC. Genetic modifiers of cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers [J]. Ann Oncol, 2011, 22 Suppl 1:i11-17.
 - [17] Maillet P, Chappuis PO, Khoshbeen-Boudal M, et al. Twenty-three novel BRCA1 and BRCA2 sequence variations identified in a cohort of Swiss breast and ovarian cancer families [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2006, 169(1):62-68.
 - [18] Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations; retrospective analysis [J]. BMJ, 2014, 348:g226.
 - [19] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials [J]. Lancet, 2011, 378(9793):771-784.
 - [20] 韩冰, 李嗣杰, 付彤, 等. 孕激素受体 A、B 在乳腺癌和癌旁乳腺组织中的表达及其意义 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2009, 35(6):1135-1138.
 - [21] Hanash SM, Baik CS, Kallioniemi O. Emerging molecular biomarkers-blood-based strategies to detect and monitor cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 8(3):142-150.
 - [22] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers [J]. Nature, 2005, 435(7043):834-838.
 - [23] Chim SS, Shing TK, Hung EC, et al. Detection and characterization of placental microRNAs in maternal plasma [J]. Clin Chem, 2008, 54(3):482-490.
 - [24] Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Br J Haematol, 2008, 141(5):672-675.
 - [25] Turchinovich A, Weiz L, Langheinz A, et al. Characterization of extracellular circulating microRNA [J]. Nucleic Acids Res, 2011, 39(16):7223-7233.
 - [26] Zhu W, Qin W, Atasoy U, et al. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects [J]. BMC Res Notes, 2009, 2:89.
 - [27] Si H, Sun X, Chen Y, et al. Circulating microRNA-92a and microRNA-21 as novel minimally invasive biomarkers for primary breast cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013, 139(2):223-229.
 - [28] Mar-Aguilar F, Mendoza-Ramirez JA, Malagón-Santiago I, et al. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential breast cancer biomarkers [J]. Dis Markers, 2013, 34(3):163-169.
 - [29] Zeng RC, Zhang W, Yan XQ, et al. Down-regulation of miRNA-30a in human plasma is a novel marker for breast cancer [J]. Med Oncol, 2013, 30(1):477.
 - [30] Zhao H, Shen J, Medico L, et al. A pilot study of circulating miRNAs as potential biomarkers of early stage breast cancer [J]. PLoS One, 2011, 5(10):e13735.
 - [31] Roth C, Rack B, Muller V, et al. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(6):R90.
 - [32] van Schooneveld E, Wouters MC, Van der Auwera I, et al. Expression profiling of cancerous and normal breast tissues identifies microRNAs that are differentially expressed in serum from patients with (metastatic) breast cancer and healthy volunteers [J]. Breast Cancer Res, 2012, 4(1):R34.
 - [33] Madhavan D, Zucknick M, Wallwiener M, et al. Circulating miRNAs as surrogate markers for circulating tumor cells and prognostic markers in metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(21):5972-5982.
 - [34] Chen W, Cai F, Zhang B, et al. The level of circulating miRNA-10b and miRNA-373 in detecting lymph node metastasis of breast cancer: potential biomarkers [J]. Tumour Biol, 2013, 34(1):455-462.
 - [35] Chen ZH, Zhang GL, Li HR, et al. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer [J]. Prostate, 2012, 72(13):1443-1452.
 - [36] Wang H, Tan G, Dong L, et al. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(4):e34210.
 - [37] Sun Y, Wang M, Lin G, et al. Serum microRNA-155 as a potential biomarker to track disease in breast cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(10):e47003.
 - [38] El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer [J]. BMC Cancer, 2006, 6:194.
 - [39] Zhao J, Liu H, Wang M, et al. Characteristics and prognosis for molecular breast cancer subtypes in Chinese women [J]. J Surg Oncol, 2009, 100(2):89-94.
 - [40] Nishimura R, Osako T, Okumura Y, et al. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a

- predictor of recurrence time in primary breast cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2010, 1(5):747-754.
- [41] Untch M, Gerber B, Möbus V, et al. Zurich consensus: statement of german experts on St. Gallen conference 2011 on primary breast cancer (Zurich 2011)[J]. *Breast Care*, 2011, 6(2):144-152.
- [42] Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(10):2705-2710.
- [43] Kapp AV, Jeffrey SS, Langerød A, et al. Discovery and validation of breast cancer subtypes[J]. *BMC Genomics*, 2006, 7:231.
- [44] Carey LA, 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.
- [45] Gnat M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: summary of the consensus discussion[J]. *Breast Care (Basel)*, 2011, 6(2):136-141.
- [46] Procter M, Suter T, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(21):3422-3428.
- [47] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(31):7811-7819.
- [48] Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(22):9280-9290.
- [49] Miles D, Baselga J, Amadori D, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 142(1):89-99.
- [50] Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3):1630-1639.
- [51] Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2):135-144.
- [52] 徐龙, 章国晶, 谢晓冬. 化疗联合贝伐单抗治疗 Her-2 阴性乳腺癌有效性和安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(11):1347-1353.
- [53] Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR(+), HER2(-) advanced breast cancer in BOLERO-2[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 143(3):459-467.
- [54] Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2):195-202.
- [55] Pankow JS, Vachon CM, Kuni CC, et al. Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(8):549-556.
- [56] Evans AJ, Pinder SE, Ellis IO, et al. Correlations between the mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) and C-erbB-2 oncogene expression. Nottingham Breast Team[J]. *Clin Radiol*, 1994, 49(8):559-562.
- [57] Jiang L, Ma T, Moran MS, et al. Mammographic features are associated with clinicopathological characteristics in invasive breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(6):2327-2334.
- [58] 吴玲, 王硕, 连臻强, 等. 超声 BI-RADS 3 级乳腺不可扪及病变的微创活组织检查[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2012, 6(2):147-152.
- [59] 黄巍, 程文, 向佳兵, 等. 乳腺癌声像图征象与分子生物学之间的相关性研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2010, 26(11):970-973.
- [60] Chang JM, Moon WK, Cho N, et al. Radiologists' performance in the detection of benign and malignant masses with 3D automated breast ultrasound (ABUS)[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 78(1):99-103.
- [61] 郝亮, 余日胜, 崔凤, 等. 雌激素受体、孕激素受体和人类上皮因子受体 2 表达的乳腺癌亚型的 MRI 表现特征分析对照研究[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(11):819-823.
- [62] Obdeijn IM, Winter-Warnars GA, Mann RM, et al. Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multicenter study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(3):577-582.

(收稿日期:2014-01-08)

(本文编辑:罗承丽)

白杨, 耿翠芝. 乳腺癌基础与转化医学的进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2014, 8(3):199-205.