

· 论著 ·

21 基因检测复发风险评分在早期乳腺癌中的临床分析

王文彦 王昕 王阳 高纪东 王靖 宣立学 方仪 王翔

【摘要】 目的 探讨 ER 阳性、淋巴结无转移的早期乳腺癌患者 21 基因检测复发风险评分与临床病理特征的相关性。**方法** 2011 年 12 月至 2014 年 5 月在本院接受 21 基因检测复发风险评分共 86 例早期乳腺癌患者,回顾性分析其临床病理资料。根据复发分数分为低复发风险组 61 例(70.93%),中/高复发风险组 25 例(29.07%,包括中复发风险 23 例及高复发风险 2 例)。计数资料比较采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法及连续性校正 χ^2 检验。非参数检验采用独立样本 Mann-Whitney U 检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析。**结果** 两组在肿瘤直径、Ki67、PR 表达上差异有统计学意义($\chi^2=3.167, 8.167, P=0.075, 0.004, P=0.022$)。差异性检验结果显示以 PR、Ki67、p53 蛋白表达情况进行分组时,复发分数分布差异有统计学意义($Z=-2.671, -2.814, -2.168, P=0.004, 0.005, 0.030$)。多因素分析得出肿瘤直径($P=0.032, OR=3.834, 95\% CI=1.121 \sim 13.134$)、Ki67($P=0.023, OR=4.598, 95\% CI=1.231 \sim 17.170$)、p53 蛋白表达情况($P=0.006, OR=5.390, 95\% CI=1.635 \sim 17.167$)是复发分数的独立影响因素。19 例患者接受术后辅助化疗(22.1%, 19/86),其中低风险组 3 例(4.9%, 3/61),中/高风险组 16 例(60.9%, 16/25)。中位随访 15.5 个月,1 例患者出现局部复发,无远处转移或死亡事件。**结论** 在早期乳腺癌患者中,21 基因复发风险评分与肿瘤直径、Ki67、p53 等临床病理指标关系密切。

【关键词】 乳腺癌; 化疗; 21 基因检测

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

Clinical analysis of 21-gene recurrence score assay applied in early-stage breast cancer patients Wang Wenyan, Wang Xin, Wang Yang, Gao Jidong, Wang Jing, Xuan Lixue, Fang Yi, Wang Xiang. Department of Breast Surgery, Cancer Hospital and Institute, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Corresponding author: Xiang Wang, Email: xiangw@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation of 21-gene recurrence score assay with the clinicopathological characteristics in early-stage breast cancer patients with ER positive and axillary lymph node negative. **Methods** This study enrolled 81 early breast cancer patients who underwent 21-gene recurrence score assay in our hospital from December 2011 to May 2014, and their clinicopathological data were analyzed. According to their recurrence score, they were classified into low recurrence risk group (61 cases, 70.93%) and moderate/high risk group (25 cases, 29.07%, including 23 with moderate risk and 2 with high risk). Count data were compared with χ^2 test, Fisher's exact test and continuity correction. The independent sample Mann-Whitney U test was used for nonparametric test. Logistic regression was used for multivariate analysis. **Results** There was a significant difference in the tumor diameter, Ki67, PR expression between two groups($\chi^2=3.167, 8.167; P=0.075, 0.004, P=0.022$). There was a significant difference in RS distribution in patients groups divided by PR, Ki67 and p53 protein expression($Z=-2.671, -2.814, -2.168; P=0.004, 0.005, 0.030$). Multivariate analysis showed that diameter, Ki67 and p53 protein expression were independent influencing factors for RS($P=0.032, OR=3.834, 95\% CI=1.121 \sim 13.134; P=0.023, OR=4.598, 95\% CI=1.231 \sim 17.170; P=0.006, OR=5.390, 95\% CI=1.635 \sim 17.167$). Among all the patients, 19 patients(22.1%, 19/86) received postoperative adjuvant chemotherapy, including 3 cases (4.9%, 3/61) in low risk group and 16

(60.9%, 16/25) in moderate/high risk group. The median follow-up time was 15.5 months. One case had recurrence. No distal metastasis or death was reported. **Conclusion** The 21-gene recurrence score is closely related to the clinicopathological characteristics of the patients with early breast cancer, including tumor diameter, Ki67, p53, etc.

【Key words】 Breast neoplasms; Chemotherapy; 21-gene assay

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,近年来以手术为主,放射治疗、化疗、内分泌治疗为辅助的多学科综合治疗模式使乳腺癌的复发和病死率显著降低。随着基因组学的发展,学者们发现检测一些多基因标志物,可能比临床病理指标更能准确预测肿瘤复发,从而判断患者是否能从化疗中获益,避免过度治疗。

最早由 Paik 等^[1-2]提出的 21 基因检测是已被临床证实的用于评估 ER 阳性、腋窝淋巴结阴性早期乳腺癌患者复发风险的检测方法。这 21 个基因包括 16 个肿瘤相关基因及 5 个参考基因,其中肿瘤增殖相关基因(Ki67、STK15、survivin、cyclinB1、MYBL2),侵袭相关基因(stromelysin 3、cathepsin L2),HER-2 相关基因(GRB7、HER-2),激素相关基因(ER、PR、Bcl-2、SCUBE2),GSTM1、BAG1、CD68,5 个参考基因为 β -actin、GAPDH、RPLP0、GUS、TFRC。激素相关基因、GSTM1、BAG1 的高表达将导致一个较低的复发分数(recurrence score, RS),而增殖相关基因、HER-2 相关基因、侵袭相关基因和 CD68 的高表达将导致一个较高的 RS 值。NSABP B-14 和 B-20 的试验结果表明,RS<18 时为低复发风险;18 \leq RS<31 时为中复发风险;RS \geq 31 时为高复发风险^[2-4]。近年来,大规模临床研究证实,复发分数与局部复发及病死率密切相关,并且可预测不同组别患者从他莫西芬和辅助化疗中的获益,从而指导临床治疗^[5]。

本研究通过分析 86 例行 21 基因检测复发风险评分的早期乳腺癌患者临床病理资料,探讨 RS 与临床病理特征的关系,总结不同复发风险患者的治疗策略。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2011 年 12 月至 2014 年 5 月收治于中国医学科学院肿瘤医院行 21 基因检测的早期乳腺癌患者共 86 例,均为女性,年龄 31~79 岁,中位年龄 49 岁。病理诊断为乳腺浸润性癌,肿瘤最大径小于 5 cm,淋巴结未见转移,ER 阳性,HER-2 阴性。

1.2 病理诊断

所有患者均于本院行手术治疗,根据 AJCC 第 7 版^[6]标准诊断组织学分级和 TNM 分期,免疫组织化学检测 ER、PR、HER-2、Ki67、p53、拓扑异构酶 II α (TOP II α)、CK5/6、EGFR 等指标。其中 \geq 1% 癌细胞核着色,ER 或 PR(+) 定义为 HR(+);HER-2:癌细胞中细胞膜未着色为(-);任何比例癌细胞显示弱的、不完整的细胞膜着色,或<10% 的癌细胞显示弱的、完整的细胞膜着色为(+); \geq 10% 的癌细胞显示为弱的或中度完整的细胞膜着色,或<10% 癌细胞显示一致的、强的、完整的细胞膜着色为(2+); \geq 10% 的癌细胞显示为一致的、强的、完整的细胞膜着色为(3+)。(+)或(+)为阴性,(3+)为阳性,HER-2(2+)则进一步做 FISH 检测,若无基因扩增为阴性,有基因扩增为阳性。P53、TOP II α 、CK5/6: \geq 10% 癌细胞着色定义为阳性。

1.3 21 基因检测方法及评分

所有患者手术组织切片经 SurPlexTM 基因 mRNA 表达液相芯片技术检测肿瘤组织 21 基因(ER、PR、Bcl-2、SCUBE2、HER-2、GRB7、MMP11、CTSL2、BAG1、GSTM1、ACTB、GAPDH、GUS、RPL90、TFRC、STK15、Ki67、Survivin、CCNB1、CD68、MYBL2) mRNA 表达水平,并计算出 RS。根据 RS 分值将患者为以下 2 组:低复发风险组 61 例(70.93%),中/高复发风险组 25 例(29.07%,包括中复发风险 23 例,高复发风险 2 例)。

1.4 随访

电话和(或)门诊随访,随访频率为术后 1 个月及其后每 3 个月 1 次,随访内容包括生存情况、是否出现复发及转移、辅助治疗情况、肿瘤标记物水平、影像学检查等。

1.5 统计学方法

应用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计数资料比较采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法及连续性校正 χ^2 检验,等级资料采用非参数检验。非参数检验采用独立样本 Mann-Whitney U 检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析(各变量赋值情况见表 1)。水准 $\alpha=0.050$ 。

表 1 乳腺癌患者的临床病理特征与复发分数的多因素分析变量赋值量表

| 变量 | 量化赋值 |
|----------|---------------------|
| 年龄 | <45 岁=0, ≥45 岁=1 |
| 肿瘤直径 | ≤2 cm=0, >2 cm=1 |
| 组织学分级 | 1 级=0, 2 级=1, 3 级=2 |
| 脉管瘤栓 | 无=0, 有=1 |
| PR | 阴性=0, 阳性=1 |
| Ki67 | ≤14%=0, >14%=1 |
| p53 | 阴性=0, 阳性=1 |
| TOP II α | 阴性=0, 阳性=1 |
| EGFR | 阴性=0, 阳性=1 |
| CK5/6 | 阴性=0, 阳性=1 |
| 复发风险分组 | 低风险=0, 中、高风险=1 |

注: TOP II α 为拓扑异构酶 II α

2 结果

2.1 临床病理特征比较

全部 86 例患者中, 低复发风险组 61 例(70.93%), 中、高复发风险组 25 例(29.07%)。其中, 两组在肿瘤直径、PR、Ki67 表达上差异有统计学意义, 具体统计数据见表 2。

2.2 RS 的影响因素分析

86 例患者复发分数为 15.72 ± 7.98 分(5 ~ 55 分)。按照年龄、肿瘤直径、组织学分级、Ki67、p53、TOP II α、EGFR、CK5/6 表达情况进行分组, 对 RS 进行非参数差异性检验, 结果显示 PR、Ki67、p53 蛋白表达情况在 RS 的分布上差异具有

统计学意义(表 3)。多因素分析采用 Logistic 回归分析, 得出肿瘤直径($P=0.032$, $OR=3.834$)、Ki67($P=0.023$, $OR=4.598$)、p53 蛋白表达情况($P=0.006$, $OR=5.39$) 是不同复发风险分组的独立影响因素(表 4)。

2.3 复发风险评估与治疗策略

全部患者均行辅助内分泌治疗, 19 例患者行术后辅助化疗(22.1%), 低风险组中 3 例患者术后化疗(4.9%), 中/高风险组中 16 例患者术后化疗(64.0%), 其中, 中风险组 14 例患者接受化疗, 高风险组 2 例患者接受辅助化疗。低风险组中 3 例化疗患者均为 45 ~ 59 岁, 中/高风险组中 7 例小于 45 岁, 7 例为 45 ~ 59 岁, 2 例大于 60 岁。

2.4 预后

截至 2014 年 9 月 1 日, 中位随访 15.5 个月, 1 例出现局部复发, 无远处转移或死亡事件。该复发病例 21 基因评分为中风险(26 分), 未行辅助化疗。

3 讨论

近 20 年来, 随着个体化治疗的发展, 早期乳腺癌的诊断率逐步提高, 中晚期乳腺癌病死率和复发率明显下降。然而, 早期乳腺癌辅助治疗的选择仍存在一定争议。目前, 临床多采用肿瘤大小、淋巴结状态、组织学分级、年龄、免疫组织化学结果等指标来评估复发风险及是否需要辅助化疗。然而, 部分患者化疗获益较少, 错误的评估

表 2 各组乳腺癌患者的不同临床病理特征

(例)

| 组别 | 例数 | 年龄 | | | 肿瘤直径 | | 病理类型 | | | 组织学分级 | | | 脉管瘤栓 | | PR | |
|-------|----|------------------------|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----|-------------------------|-------------------------|-----------|--------------------|----|
| | | <45 岁 | 45 ~ 59 岁 | ≥60 岁 | ≤2 cm | > 2 cm | 浸润性 导管癌 | 浸润性 小叶癌 | 其他 类型 ^a | 1 级 | 2 级 | 3 级 | 有 | 无 | 阴性 | 阳性 |
| 低风险 | 61 | 20 | 34 | 7 | 46 | 15 | 56 | 3 | 2 | 15 | 46 | 0 | 9 | 52 | 0 | 61 |
| 中/高风险 | 25 | 9 | 13 | 3 | 14 | 11 | 24 | 0 | 1 | 4 | 19 | 2 | 2 | 23 | 3 | 22 |
| 检验值 | | Z = -0.202 | | | χ ² = 3.167 | | χ ² = 1.045 | | | Z = -1.420 | | | χ ² = 0.246 | | | |
| P 值 | | 0.840 | | | 0.075 | | 0.800 ^a | | | 0.156 | | | 0.620 ^b | | 0.022 ^a | |
| 组别 | 例数 | Ki67 | | p53 | | TOP II α | | EGFR | | CK5/6 | | 手术方式 | | | | |
| | | ≤14% | >14% | 阴性 | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 阴性 | 阳性 | 保留乳房+ 前哨淋巴结 活组织检查 | 单纯切除+ 前哨淋巴结 活组织检查 | 改良 根治术 | | |
| 低风险 | 61 | 30 | 31 | 37 | 24 | 11 | 50 | 58 | 3 | 55 | 6 | 24 | 15 | 22 | | |
| 中/高风险 | 25 | 4 | 21 | 15 | 10 | 6 | 19 | 21 | 4 | 22 | 3 | 8 | 6 | 11 | | |
| 检验值 | | χ ² = 8.167 | | χ ² = 0.003 | | χ ² = 0.111 | | χ ² = 1.619 | | χ ² = 0.000 | | χ ² = 0.551 | | | | |
| P 值 | | 0.004 | | 0.995 | | 0.739 ^b | | 0.203 ^b | | 1.000 ^b | | 0.759 | | | | |

注: ^a Fisher 精确概率法; ^b 连续性校正 χ^2 检验; ^c 其他病理类型包括乳腺黏液腺癌、浸润性微乳头状癌等; TOP II α 为拓扑异构酶 II α

表 3 乳腺癌患者临床病理特征与复发分数的差异性检验

| 临床病理特征 | 例数 | $M(P_{25}, P_{75})$ | Z 值 | P 值 |
|---------|----|---------------------|--------|-------|
| 年龄 | | | | |
| <45 岁 | 29 | 15.00(9.00, 23.50) | -0.352 | 0.725 |
| ≥45 岁 | 57 | 14.00(10.50, 18.00) | | |
| 肿瘤直径 | | | | |
| ≤2 cm | 60 | 14.00(10.00, 17.75) | -1.107 | 0.268 |
| >2 cm | 26 | 15.00(10.75, 25.25) | | |
| 组织学分级 | | | | |
| 1 级 | 19 | 13.00(10.00, 18.00) | 5.391 | 0.068 |
| 2 级 | 65 | 14.00(10.50, 19.00) | | |
| 3 级 | 2 | 39.00(23.00, 55.00) | | |
| 脉管瘤栓 | | | | |
| 有 | 11 | 15.00(10.00, 19.00) | -0.136 | 0.892 |
| 无 | 75 | 14.00(11.00, 17.00) | | |
| PR | | | | |
| 阴性 | 3 | 14.00(10.00, 18.00) | -2.671 | 0.004 |
| 阳性 | 83 | 24.00(10.00, 48.25) | | |
| Ki67 | | | | |
| ≤14% | 34 | 12.00(9.00, 16.25) | -2.814 | 0.005 |
| >14% | 52 | 15.00(11.50, 22.75) | | |
| p53 | | | | |
| 阴性 | 52 | 13.00(10.00, 16.00) | -2.168 | 0.030 |
| 阳性 | 34 | 17.50(10.50, 26.25) | | |
| TOP IIa | | | | |
| 阴性 | 17 | 14.00(9.50, 23.50) | -0.163 | 0.871 |
| 阳性 | 69 | 14.00(10.00, 18.50) | | |
| EGFR | | | | |
| 阴性 | 79 | 14.00(10.00, 18.00) | -0.380 | 0.704 |
| 阳性 | 7 | 11.00(6.00, 28.00) | | |
| CK5/6 | | | | |
| 阴性 | 77 | 14.00(10.00, 18.50) | -0.565 | 0.572 |
| 阳性 | 9 | 13.00(7.00, 20.00) | | |

导致过度治疗。

21 基因检测是国际上得到认可的评估乳腺癌复发风险的检测方法,用于评定 ER 阳性、淋巴结阴性的早期乳腺癌患者在化疗中获益的情况,目前已得到美国 NCCN 和 FDA 批准 (Oncotype DX),对于改善低复发风险患者过度治疗具有重要的临床意义^[4]。NSABP B-14 研究发现,低、中、

高风险组 10 年复发率为 6.8%、14.3%、30.5%, RS 优于年龄、肿瘤大小成为独立预后因素 ($P < 0.001$)^[2]。Paik 等^[3]又利用 NSABP B-20 研究的标本和数据分析环磷酰胺+甲氨蝶呤+五氟嘧啶或甲氨蝶呤+五氟嘧啶方案与 RS 的关系,结果显示辅助化疗与 RS 显著相关 ($P = 0.038$), RS > 31 者,即高复发风险组化疗获益较大, RS < 18 者化疗获益较小。

Mamounas 等^[4]将 NSABP B-14 和 B-20 的数据进行 Kaplan-Meier 生存分析,发现 10 年局部复发率和 RS 评分密切相关。Toi 等^[5]分析 280 例亚洲 ER 阳性的乳腺癌患者,淋巴结阴性的患者低风险、中风险、高风险组的比例分别为 48%、20%、33%, 10 年复发率分别为 3.3%、0 和 24.8%,低风险组远处复发率显著低于高复发风险组 ($P < 0.001$)。有学者进一步认为,RS 评分系统比传统的临床病理特征评估更能准确预测局部复发及转移^[6]。

本研究为单中心回顾性研究,对 ER 阳性、HER-2 阴性、腋窝淋巴结阴性、直径 0.6 ~ 1.0 cm 的中低分化或伴不良预后因素者,或直径大于 1.0 cm 的浸润性癌行 21 基因检测,故具有一定选择偏倚,高复发风险组比例较低 (2.2%),低风险患者占大多数 (72.8%)。本研究结果提示 Ki67 指数在不同复发风险组中分布存在差异,与 Williams 等^[7-8]的研究结果类似。差异性检验结果显示以 PR、Ki67、p53 蛋白表达情况进行分组时,RS 差异有统计学意义。多因素分析结果显示肿瘤直径、Ki67、p53 蛋白表达情况是 RS 的影响因素,提示免疫组织化学结果与 21 基因复发风险指数关系密切,有利于进一步临床治疗。

21 基因复发评分系统为辅助化疗和内分泌治疗提供重要依据。Dowsett 等^[9]对于绝经后乳腺癌患者采用阿那曲唑或他莫昔芬或两者共同治疗患者的研究发现,在淋巴结阴性患者中,低、中、高风险组 9 年远处复发的比例分别为 4%、12%、25%。SWOG8814 研究证实,复发评分在他莫昔芬组具有预测预后作用 ($P = 0.006$),低复发评分 (RS < 18,

表 4 乳腺癌复发分数的多因素分析结果

| 影响因素 | B 值 | SE | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|------|-------|-------|--------|-------|-------|----------------|
| 肿瘤直径 | 1.334 | 0.627 | 4.587 | 0.032 | 3.834 | 1.121 ~ 13.134 |
| Ki67 | 1.526 | 0.672 | 5.150 | 0.023 | 4.598 | 1.231 ~ 17.170 |
| p53 | 1.685 | 0.609 | 7.664 | 0.006 | 5.390 | 1.635 ~ 17.167 |

注: B 为回归系数; SE 为标准误; OR 为相对危险度; CI 为可信区间

$P=0.97$) 的患者未从 CAF(环磷酰胺+多柔比星+五氟嘧啶)治疗中获益,但具有高复发评分($RS \geq 31, P=0.033$)的患者无瘤生存期延长^[10]。Gianni 等^[11]还对 89 例接受了新辅助化疗(紫杉醇+多柔比星)的局部病灶高级别乳腺癌患者进行了基因芯片检测,发现 RS 评分与完全病理学缓解呈正相关($P=0.005$),即 RS 评分越高,患者越可能化疗获益。其他大量临床研究结果均提示对于低 RS 评分患者实施化疗的获益率很低^[12-14],支持 21 基因检测可以避免部分患者过度治疗,有利于降低治疗成本^[8,15-16]。本研究中,全部患者均接受辅助内分泌治疗,仅 19 例患者接受辅助化疗(22.1%, 19/86),低风险患者 3 例接受辅助化疗(4.9%, 3/61),中风险患者 14 例(60.9%, 14/23)接受术后化疗,高风险患者接受辅助化疗,21 基因风险评分为患者提供个体化治疗方案,很大程度上避免了医疗资源浪费。中位随访 15.5 个月后,1 例中风险患者出现局部复发,无远处转移或死亡,提示 21 基因检测结果为低风险的患者短时间内复发风险较低,化疗获益不明显。然而,由于本研究随访时间较短,远期预后无法得到有效评估,并且目前 21 基因检测研究结果仅限于经典化疗方案,对新方案的适用性尚未明确,仍需进一步探讨。

综上所述,早期乳腺癌患者的复发风险评分与肿瘤分级、Ki67、p53 等临床病理指标关系密切,但与远期预后的关系仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(27): 2817-2826.
- [2] 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]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(23): 3726-3734.
- [3] Paik S. Development and clinical utility of a 21-gene recurrence score prognostic assay in patients with early breast cancer treated with tamoxifen [J]. *Oncologist*, 2007, 12(6): 631-635.
- [4] Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1677-1683.
- [5] Toi M, Iwata H, Yamanaka T, et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population [J]. *Cancer*, 2010, 116(13): 3112-3118.
- [6] Goldstein LJ, Gray R, Badve S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25): 4063-4071.
- [7] Williams DJ, Cohen C, Darrow M, et al. Proliferation (Ki-67 and phosphohistone H3) and oncotype DX recurrence score in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2011, 19(5): 431-436.
- [8] Schneider JG, Khiali D. Why does Oncotype DX recurrence score reduce adjuvant chemotherapy use [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(3): 1125-1132.
- [9] Dowsett M, Cuzick J, Wale C. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(11): 1829-1834.
- [10] Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 55-65.
- [11] Gianni L, 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.
- [12] Chang JC, Makris A, Gutierrez MC. Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 108(2): 233-240.
- [13] Tang G, Cuzick J, Costantino JP, et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33): 4365-4372.
- [14] Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(3): 625-631.
- [15] Lo SS, Mumby PB, Norton J. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1671-1676.
- [16] Geffen DB, Abu-Ghanem S, Sion-Vardy N, et al. The impact of the 21-gene recurrence score assay on decision making about adjuvant chemotherapy in early-stage estrogen-receptor-positive breast cancer in an oncology practice with a unified treatment policy [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(11): 2381-2386.

(收稿日期: 2014-09-15)

(本文编辑: 刘军兰)

王文彦, 王昕, 王阳, 等. 21 基因检测复发风险评分在早期乳腺癌中的临床分析 [J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(1): 30-34.