

· 综述 ·

雄激素受体在乳腺癌治疗中的研究进展

杨满^{1,2} 韦伟²

【摘要】 乳腺癌是一种全身性疾病,内分泌治疗是其十分重要的治疗方式,但内分泌治疗耐药是临床非常棘手的问题。雄激素受体(AR)属于核受体超家族,在人体多个组织器官中表达并发挥相应作用。AR 在相当比例的乳腺癌中呈高表达,可能在乳腺癌发生、发展中起重要作用,有望成为乳腺癌内分泌治疗的新靶点;特别是对传统内分泌治疗耐药及 AR 阴性的患者,靶向 AR 可能是内分泌治疗有效的补充和解救策略。笔者总结了 AR 的作用机制及其在乳腺癌治疗中的研究进展。

【关键词】 雄激素受体; 乳腺肿瘤

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌是一种全身性疾病已经得到公认,内分泌治疗是其重要的治疗方式。但内分泌治疗耐药日渐成为临床棘手的问题并成为目前研究的热点之一。30%~50%的 ER α 阳性乳腺癌会对传统内分泌治疗产生耐药,几乎所有的转移性乳腺癌最终都会产生耐药^[1]。另外,约 25% 的乳腺癌患者由于 ER α 和 PR 阴性而无法接受内分泌治疗^[2]。因此,寻找新的治疗靶点成为乳腺癌内分泌治疗的重要任务。雄激素受体(androgen receptor, AR)在约 54% 的原发性乳腺癌^[2]和 25% 的转移性乳腺癌^[3]中表达,且可能影响乳腺癌细胞增殖,使其可能成为乳腺癌内分泌治疗的新靶点。笔者就 AR 在乳腺癌治疗中的进展综述如下。

一、AR 作用机制

AR 属于核受体家族成员,其广泛分布于人体各组织中。AR 通过与雄激素结合而被激活,改变自身构象,发挥生物学效应。AR 激活后与其他核受体一样,有以下作用:(1)转录因子作用,未结合配体的 AR 位于细胞质中,与多种蛋白质分子如热休克蛋白等构成复合物。AR 与雄激素结合后,构象发生改变,与热休克蛋白等分离,转移至细胞核内并形成二聚体。AR 二聚体通过与 DNA 上的激素反应元件结合,从而激活靶基因转录。(2)非基因组作用,即 AR 可与细胞质内一些特定的信号转导蛋白如类固醇受体辅助活化因子(steroid receptor coactivator, SRC)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)等相互作用。雄激素与细胞质内的 AR 结合后,部分 AR 未向细胞核转位,却作用于其下游蛋白分子,如离子通道蛋白等,从而导致细胞功能迅速改变。细胞质的 AR 还可以通过导致其他核转录因子的磷酸化,间接地调节基因转录。这些功能由于不是 AR 直接影响靶基因的转录,通称为 AR 的非基因组作用。(3)被磷酸化作用,细

胞质内的 AR 可以被多种蛋白激酶磷酸化而激活,磷酸化的 AR 可以调节雄激素敏感基因的表达。而这种过程是不依赖 AR 与配体结合的^[4]。

二、AR 与 ER α 阳性乳腺癌1. AR 在 ER α 阳性乳腺癌中的作用

与 ER α 阴性乳腺癌相比,AR 更倾向在 ER α 阳性乳腺癌中表达,其在 ER α 阳性乳腺癌中的表达高达 86.8%^[5]。回顾性临床研究证实,在 ER α 阳性乳腺癌中 AR 阳性是预后良好的指标,其与较小肿瘤直径、较低肿瘤分级、较少淋巴结转移以及初诊年龄较大和较长的 DFS 有关^[2,6]。Castellano 等^[7]用肿瘤直径、淋巴结转移数目以及 AR 表达情况建立了 ER α 阳性乳腺癌特异性预后索引,分析患者预后情况并协助做出临床决策,运用在 luminal A 和 luminal B(HER-2 阴性)型乳腺癌患者中有一定意义。

AR 与 ER α 关系密切。大量研究表明,它们在乳腺癌中存在信号串扰作用,如 AR 的 N 末端能够与 ER α 的配体结合域结合;AR 与 ER α 有共同的共激活蛋白等^[8-10]。Need 等^[11]用乳腺癌 ZR-75-1 细胞株研究 AR 与 ER α 在 luminal 型乳腺癌中的关系,证明配体激活或者连续过表达 AR 能够降低 ER α 的活性从而抑制乳腺癌细胞生长。这种抑制效应需要 AR 的 DNA 结合区域存在,且 D'Amato 等^[12]检测到大量激活的 AR 聚集于雌激素反应元件处,这在一定程度上说明 AR 可能与 ER α 竞争性结合雌激素反应元件,从而发挥抑制雌激素效应作用。ER β 作为 ER 的另一形式,由于与 ER α 发挥相反作用而成为近年研究的热点^[13-15]。Rizza 等^[13]对乳腺癌 MCF-7(AR 阳性/ER α 阳性)和 MDA-MB-231(AR 阳性/ER α 阴性)细胞研究发现,AR 激动剂米勃龙能通过 AR 反应元件上调 ER β ,从而抑制乳腺癌细胞增殖,且 ER β 敲除能够逆转米勃龙的促增殖作用。也有研究表明激活 AR 能够下调 clylin D1,从而抑制肿瘤增殖^[14-15]。这些机制使 AR 成为 ER α 阳性乳腺癌预后良好指标,也对传统内分泌耐药的乳腺癌治疗提供了新的理论依据。

虽然多数研究表明 AR 在 ER α 阳性乳腺癌是良好的病理指标,能够抑制乳腺癌细胞的增殖,但 Cochrane 等^[1]却发现双氢睾酮(dihydrotestosterone)能促进 MCF-7 和 MDA-MB-453(AR 阳性/ER α 阴性)细胞增殖,而恩杂鲁胺能够抑制其

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.05.009

基金项目:深圳市科技计划项目资助研究(JCYJ20150403091443284)

作者单位:515000,广东省汕头大学医学院临床医学系¹; 518000,广东省北京大学深圳医院甲状腺乳腺外科²

通信作者:韦伟,Email:rxwei1123@163.com

增殖,且能够消除雌激素和雄激素介导的增殖作用。笔者分析,导致这些不同的结论可能的原因有:(1) AR 具有细胞背景依赖性;(2) 不同研究机构的乳腺癌细胞株可能存在差异;(3) 部分研究并未清除完全培养基中的激素成分,使得雄激素浓度差异较大。

2. AR 可能成为 ER α 阳性乳腺癌的治疗靶点

早在 20 世纪 40 年代,雄激素就已经被用于治疗绝经后晚期乳腺癌患者,但由于可使患者男性化,以及随后发现其能够转化为雌激素,加上他莫昔芬的问世,雄激素在乳腺癌内分泌治疗中逐渐退出^[16]。但近年来,随着对乳腺癌发生、发展的分子机制研究的不断深入,通过激活 AR 来抑制乳腺癌的进展似乎又引起了研究者的兴趣。有临床试验表明,皮下植入雄激素缓释剂不仅能够改善由于雄激素缺乏所致的潮红、睡眠障碍、焦虑等症状,而且能够预防乳腺癌的复发^[17]。Enobosarm 是新一代选择性 AR 激动剂,近期一项 2 期临床试验结果显示,17 例 ER α 和 AR 阳性的晚期乳腺癌患者中,6 例患者疾病稳定超过半年,并且表现出良好的耐受性^[18]。

ER α 是乳腺癌传统内分泌治疗的经典靶点。文献报道,接受传统内分泌治疗的患者中有 40%~50% 由于产生耐药性而复发或转移^[19],故寻找新的治疗靶点成为乳腺癌研究热点。由于 AR 在 ER α 阳性乳腺癌中高表达,且其与他莫昔芬治疗失败显著相关^[1],使其成为研究内分泌治疗耐药的焦点之一。Cochrane 等^[1]分析了 192 例 ER α 阳性并且接受了内分泌治疗乳腺癌患者的肿瘤组织切片后发现,AR 高表达可能不利于传统的内分泌治疗,当 AR:ER α ≥ 2.0 时他莫昔芬治疗失败的风险会增加 4 倍,且 AR:ER α 比例是 DFS 的独立预测因子。也有研究者发现,EGFR 上调能够增加他莫昔芬的耐药性^[20]。随后 Ciupek 等^[21]在进行他莫昔芬耐药性研究中发现,他莫昔芬耐药细胞株中 AR 表达含量增高,AR 拮抗剂恩杂鲁胺能够阻断 EGFR 和 ERK1/2 的磷酸化,并且联合 AR 拮抗剂与 EGFR 抑制剂能够逆转耐药株重新对他莫昔芬敏感。但近期, O'Shaughnessy 等^[22]对 297 例 ER α 阳性晚期乳腺癌患者进行的一项临床试验研究显示,与单独使用依西美坦相比,联合醋酸阿比特龙与依西美坦并没有增加患者的 PFS。虽然要求入组患者在疾病进展前对芳香化酶抑制剂敏感,但并没有要求 AR 阳性,因此,联合用药能否使 ER α 和 AR 阳性患者获益,值得进一步探讨。

综上所述,在 ER α 阳性乳腺癌中,靶向 AR 的治疗可能是一种有效的补充,特别是对内分泌治疗耐药的患者,靶向 AR 可能成为较好的补救策略。

三、AR 与 ER α 阴性乳腺癌

1. AR 在 ER α 阴性乳腺癌中的作用

AR 在 HER-2 过表达型乳腺癌中的表达率约为 32%^[2]。有文献报道,在 ER α 阳性乳腺癌中 AR 的表达与 HER-2 过表达无关,而在 ER α 阴性乳腺癌中,AR 的表达与 HER-2 过表达有关^[14]。这说明在不同 ER α 状态下,AR 与 HER-2 的相互作用机制不同。因此,在研究 AR 与 HER-2 关系时需考虑 ER α 的状态。有文献报道,在 HER-2 过表达型乳腺癌中 AR 与 OS 及 DFS 并没有相关性^[23],但相关 Meta 分析结果显示,AR 表达与患者较好的 DFS 及 OS 相关^[24]。体外实验研

究也表明,雄激素激活 AR 后,能够与叉头框家族蛋白 A1 (Forkhead box protein A1, FOXA1) 及 β -catenin 结合,通过激活下游的 HER-3,从而激活 HER-2 信号通路。同时,激活的 AR 也能通过 WNT7B 通路活化下游的 β -catenin,后者能够再次与 AR 和 FOXA1 结合并激活 HER-2 信号通路,由此形成一个正向激活的环状通路,促进肿瘤细胞的异常增殖^[25]。此外,AR 也能通过 Myc/Mmx 信号通路促进肿瘤增殖^[26]。

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是一类缺乏 ER α 和 PR 表达,并且 HER-2 基因无扩增的乳腺癌^[27]。由于无相应的治疗靶点,患者具有较差预后及较高的病死率,化疗为其主要治疗策略^[27]。AR 在 TNBC 中表达率约为 20.7%^[2],使其可能成为 TNBC 治疗的靶点。在体外实验中,拮抗 AR 在部分 TNBC 中取得了疗效,但在目前的临床研究中,AR 与乳腺癌的临床病理指标及生存率的关系并不明确,不同研究机构的结果不一致^[28]。Choi 等^[29]对 492 例 TNBC 研究后发现,AR 表达虽然与较低的组织学分级和较大年龄有关,但无论单变量还是多变量分析,AR 均是 OS 预后较差的指标。而 Gasparini 等^[30]对 678 例乳腺癌患者临床资料进行分析后,认为表达 AR 的非基底样 TNBC 患者具有更好的 OS。近期一项包括 38 篇论文的 Meta 分析得出推论:AR 在 TNBC 的发生及发展过程中有重要意义^[31],但 AR 在 TNBC 中的功能和预后价值仍需要进一步研究。对于这些不同的结论,一种可能的解释是 TNBC 本身是一群高度组织和分子异质性的群体,故迫切需要细分 TNBC 亚型^[32]。Lehmann 等^[32]对 587 例 TNBC 患者进行基因检测分析后,根据独特的基因表型和形态将 TNBC 分为 6 个亚型,将其中高表达 AR 定义为管腔 AR 型(luminal AR, LAR)。

分子分泌型乳腺癌(molecular apocrine breast carcinoma, MABC)是近年来根据分子表达划分出的一种以 AR 阳性且 ER α 阴性为特征的乳腺癌^[33]。在 ER α 阴性乳腺癌中,由于 AR 更倾向于在 HER-2 过表达型乳腺癌中表达,故 MABC 大多表现为 HER-2 基因扩增,而 HER-2 阴性的 MABC 基因表型则类似 TNBC 中的 LAR 亚型^[32]。Lehmann-Che 等^[33]分析了 58 例被定义为 MABC 的肿瘤组织(其中 HER-2 免疫组织化学染色阳性表达率为 94%)后发现,与其他类型乳腺癌相比,MABC 具有高侵袭性、预后差等特点。由于 AR 与 HER-2 表达是 MABC 的特征,故也能间接说明 AR 表达可能是导致预后差的原因。MDA-MB-453 细胞株是最常用于研究 MABC 的乳腺癌细胞株^[34]。研究发现,雄激素能够促进 MDA-MB-453 细胞增殖,而 AR 拮抗剂能够抑制其增殖^[1]。Robinson 等^[35]在研究 MABC 时提出,MDA-MB-453 细胞中 AR 顺反组与 MCF-7 细胞中 ER α 顺反组十分相似。这表明 AR 在 MABC 中的功能可能与 ER α 在 MCF-7 中的类似,为拮抗 AR 治疗乳腺癌提供了一定依据。

2. AR 可能成为 ER α 阴性乳腺癌的治疗靶点

鉴于上述 AR 在 HER-2 过表达型乳腺癌中的作用,目前针对此类肿瘤治疗策略为联合抗 AR 与抗 HER-2 治疗。一项联合恩杂鲁胺与曲妥珠单抗抗体用于 AR 和 HER-2 阳性晚期乳腺癌的临床试验(NCT02091960)正在进行中。随着研究者对 AR 在 MABC 作用机制深入研究,一些靶向拮抗 AR 的临床试验陆续开展了。如比卡鲁胺作用于 AR 阳性

ER α 阴性晚期乳腺癌(NCT00468715),第二代 AR 拮抗剂恩杂鲁胺作用于 AR 阳性晚期的 TNBC(NCT 01889238),另一种新一代抗雄激素药物醋酸阿比特龙联合泼尼松作用于 HER-2 阴性 MABC(NCT01842321)等。其中比卡鲁胺的 2 期临床试验的第一阶段结果显示,424 例患者(AR 阳性、ER α 阴性、PR 阴性)中 AR 阳性表达率为 12%(免疫组织化学大于 10%核染色为阳性),6 个月临床获益率(clinical benefit rate,CBR)为 19%,中位 PFS 为 12 周^[3]。恩杂鲁胺的 2 期临床试验数据显示,患者(AR 阳性/ER α 阴性/PR 阴性/HER-2 阴性)AR 阳性表达率为 55%(免疫组织化学核染色为阳性),16 周时 CBR 为 42%(11/26),24 周时 CBR 为 35%,较比卡鲁胺有较大的提高^[36]。既往数据均显示,AR 表达在 TNBC 中最低^[2],但上述恩杂鲁胺临床试验中 AR 阳性表达率高达 55%,提示统一 AR 阳性表达的定义十分迫切。而且以上临床数据也提示在 AR 阳性 ER α 阴性乳腺癌中,只有部分患者对抗 AR 治疗敏感。因此,后续应研究如何鉴别出这些对治疗敏感的患者,这将会大大提高乳腺癌治疗效果。

四、结语

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,内分泌治疗是十分重要的治疗手段。靶向作用于 AR 信号通路的治疗是传统内分泌治疗的重要补充。由于 AR 在不同亚型乳腺癌中作用不一致,故以 AR 为治疗靶点时一定要考虑肿瘤分子分型。AR 与目前划分乳腺癌亚型的指标关系十分密切,未来有望成为划分新的乳腺癌亚型的指标。虽然现阶段其作用机制及效果并不十分明确,但大量的研究结果表明,雄激素及 AR 信号通路是十分有前景的治疗靶点。因此,建议将 AR 列入乳腺癌病理检查的常规项目,这不仅具有较好的研究意义,而且能够提供一定的临床决策。随着对 AR 研究的不断深入,希望在不久的将来能够成为划分乳腺癌亚型的指标并成为有效的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Cochrane DR, Bernales S, Jacobsen BM, et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide[J]. Breast Cancer Res, 2014,16(1):R7.
- [2] Aleskandarany MA, Abduljabbar R, Ashankyty I, et al. Prognostic significance of androgen receptor expression in invasive breast cancer: transcriptomic and protein expression analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016,159(2):215-227.
- [3] Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(19): 5505-5512.
- [4] Pietri E, Conteduca V, Andreis D, et al. Androgen receptor signaling pathways as a target for breast cancer treatment[J]. Endocr Relat Cancer, 2016,23(10):R485-498.
- [5] Collins LC, Cole KS, Marotti JD, et al. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study[J]. Mod Pathol, 2011,24(7):924-931.
- [6] Tsang JY, Ni YB, Chan SK, et al. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers[J]. Ann Surg Oncol, 2014,21(7):2218-2228.
- [7] Castellano I, Chiusa L, Vandone AM, et al. A simple and reproducible prognostic index in luminal ER-positive breast cancers[J]. Ann Oncol, 2013,24(9):2292-2297.
- [8] Lim E, Ni M, Cao S, et al. Importance of breast cancer subtype in the development of androgen receptor directed therapy[J]. Curr Breast Cancer Rep, 2014,6(2):71-78.
- [9] Risbridger GP, Davis ID, Birrell SN, et al. Breast and prostate cancer: more similar than different[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(3):205-212.
- [10] Peters AA, Buchanan G, Ricciardelli C, et al. Androgen receptor inhibits estrogen receptor-alpha activity and is prognostic in breast cancer[J]. Cancer Res, 2009,69(15):6131-6140.
- [11] Need EF, Selth LA, Harris TJ, et al. Research resource: interplay between the genomic and transcriptional networks of androgen receptor and estrogen receptor alpha in luminal breast cancer cells[J]. Mol Endocrinol, 2012,26(11):1941-1952.
- [12] D'Amato NC, Gordon MA, Babbs B, et al. Cooperative dynamics of AR and ER activity in breast cancer[J]. Mol Cancer Res, 2016, 14(11):1054-1067.
- [13] Rizza P, Barone I, Zito D, et al. Estrogen receptor beta as a novel target of androgen receptor action in breast cancer cell lines[J]. Breast Cancer Res, 2014,16(1):R21.
- [14] Chia K, O'Brien M, Brown M, et al. Targeting the androgen receptor in breast cancer[J]. Curr Oncol Rep, 2015,17(2):4.
- [15] Lanzino M, Sisci D, Morelli C, et al. Inhibition of cyclin D1 expression by androgen receptor in breast cancer cells--identification of a novel androgen response element[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(16):5351-5365.
- [16] Garay JP, Park BH. Androgen receptor as a targeted therapy for breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2012,2(4):434-445.
- [17] Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study[J]. Maturitas, 2013, 76(4): 342-349.
- [18] Overmoyer B, Sanzaltimira P, Partridge AH, et al. Abstract P1-13-04: enobosarm for the treatment of metastatic, estrogen and androgen receptor positive, breast cancer. final results of the primary endpoint and current progression free survival[J]. Cancer Res, 2015, 75(9 Suppl):P1-13.
- [19] Garay JP, Karakas B, Abukhdeir AM, et al. The growth response to androgen receptor signaling in ER α -negative human breast cells is dependent on p21 and mediated by MAPK activation[J]. Breast Cancer Res, 2012,14(1):R27.
- [20] Moerkens M, Zhang Y, Wester L, et al. Epidermal growth factor receptor signalling in human breast cancer cells operates parallel to estrogen receptor alpha signalling and results in tamoxifen insensitive proliferation[J]. BMC Cancer, 2014,14:283.
- [21] Ciupek A, Rechoum Y, Gu G, et al. Androgen receptor promotes tamoxifen agonist activity by activation of EGFR in ER α -positive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015,154(2):225-237.
- [22] O'Shaughnessy J, Campone M, Brain E, et al. Abiraterone acetate, exemestane or the combination in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(1):106-113.
- [23] Yu Q, Niu Y, Liu N, et al. Expression of androgen receptor in breast cancer and its significance as a prognostic factor[J]. Ann Oncol, 2011,22(6):1288-1294.
- [24] Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, et al. Androgen

- receptor expression and outcomes in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(1): djt319.
- [25] Ni M, Chen Y, Lim E, et al. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer[J]. Cancer Cell, 2011, 20(1): 119-131.
- [26] Ni M, Chen Y, Fei T, et al. Amplitude modulation of androgen signaling by c-MYC[J]. Genes Dev, 2013, 27(7): 734-748.
- [27] Anestis A, Karamouzis MV, Dalagiorgou G, et al. Is androgen receptor targeting an emerging treatment strategy for triple negative breast cancer? [J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41(6): 547-553.
- [28] Zhu A, Li Y, Song W, et al. Antiproliferative effect of androgen receptor inhibition in mesenchymal stem-like triple-negative breast cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 38(3): 1003-1014.
- [29] Choi JE, Kang SH, Lee SJ, et al. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(1): 82-89.
- [30] Gasparini P, Fassan M, Cascione L, et al. Androgen receptor status is a prognostic marker in non-basal triple negative breast cancers and determines novel therapeutic options [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88525.
- [31] Zhang L, Fang C, Xu X, et al. Androgen receptor, EGFR, and BRCA1 as biomarkers in triple-negative breast cancer: a meta-analysis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 357 485.
- [32] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [33] Lehmann-Che J, Hamy AS, Porcher R, et al. Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER2 or GCDPF15 [J]. Breast Cancer Res, 2013, 15(3): R37.
- [34] Fioretti FM, Sita-Lumsden A, Bevan CL, et al. Revising the role of the androgen receptor in breast cancer[J]. J Mol Endocrinol, 2014, 52(3): R257-265.
- [35] Robinson JL, Macarthur S, Ross-Innes CS, et al. Androgen receptor driven transcription in molecular apocrine breast cancer is mediated by FoxA1 [J]. EMBO J, 2011, 30(15): 3019-3027.
- [36] Traina TA, O'Shaughnessy J, Nanda R, et al. Preliminary results from a phase 2 single-arm study of enzalutamide, an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR + triple-negative breast cancer (TNBC) [J]. Cancer Res, 2015, 75(9 suppl): P5-19-09.
- (收稿日期: 2016-09-07)
(本文编辑: 宗贝歌 罗承丽)

杨满, 韦伟. 雄激素受体在乳腺癌治疗中的研究进展[J/CD]. 中华乳腺癌杂志(电子版), 2017, 11(5): 296-299.