

乳腺癌分子分型研究进展

卢振东¹, 孙晓晓¹, 谢龙祥¹, 张璐¹, 厉永强¹, 韩亚莉¹, 郭向前¹, 闫中义^{1,2}✉

1. 河南大学基础医学院 细胞信号转导重点实验室 医学生物信息学研究所, 河南 开封 475004; 2. 河南大学淮河医院 呼吸内科 河南 开封 475000

摘要: 乳腺癌是女性肿瘤中发生率和死亡率最高的肿瘤之一, 由于乳腺癌的异质性和对治疗结果的不确定性, 致使难以预测预后。随着生物技术的快速发展, 乳腺癌的分子分型已在乳腺癌患者的化疗、内分泌治疗和个性化治疗中被广泛使用。分子分型给乳腺癌患者的诊断、治疗、预后及复发的判断提供了重要参考依据, 因此乳腺癌分子分型具有广泛的临床应用前景。但现有乳腺癌肿瘤标记物仍不能满足临床需求, 其临床实用性有待提高, 亟需对乳腺癌进行进一步精准分型和开发肿瘤标记物, 以实现乳腺癌的个体化治疗。

关键词: 乳腺癌; 分子分型; 肿瘤标记物; 流行病学

中图分类号: R363

文献标志码: A

DOI:10.15991/j.cnki.41-1361/r.2018.04.001

The development of molecular subtyping in breast cancer

LU Zhendong¹, SUN Xiaoxiao¹, XIE Longxiang¹, ZHANG Lu¹, LI Yongqiang¹, HAN Yali¹, GUO Xiangqian¹, YAN Zhongyi^{1,2}✉

1. Medical College of Henan University, Cell Signal Transduction Laboratory, Institute of Biomedical Informatics, Kaifeng 475004, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Abstract: Breast cancer is one of the most frequent deadly tumors in women because of its heterogeneity and diverse response figures to current treatment modalities. Moreover, it seems very difficult to predict the effect of treatment and its prognosis. Along with the rapid development of biotechnology, the molecular subtyping of breast cancer has been used to a large extent while treating them using chemotherapy, endocrine therapy or individualized targeted therapy. Molecular subtyping provides an important reference basis for the diagnosis, treatment, prognosis and even predicting recurrence rate. Therefore, the molecular classification of breast cancer has gained a broad clinical application prospect. And yet, the existing molecular markers of breast cancer are still not able to meet the expanding clinical needs with a poor clinical feasibility. And hence, it is urgent to develop a more accurate breast cancer classification with applicable biomarkers proper for the personalised treatment modalities.

Key words: breast cancer; molecular subtyping; tumor markers; epidemiology

在世界卫生组织 2015 年(WTO)发布的国际肿瘤登记中心的数据报告中显示,全球每年新增的乳腺癌病例约有 115 万例,占全部女性肿瘤患者的 14%,其中死亡病例约有 41 万^[1],并且发病率呈逐

收稿日期: 2018-10-10

基金项目: 河南省科技攻关计划项目(162102310391); 河南省高校科技创新人才项目(18HASTIT048); 2018 年开封市重大科技专项(18ZD008)

作者简介: 卢振东(1996-),男,河南开封人,研究方向: 肿瘤免疫与生物信息。

✉通信联系人 闫中义(1984-),男,河南开封人,博士,研究方向: DC 与肿瘤免疫和生物信息, E-mail: 10190143@vip.henu.edu.cn。

年上升趋势^[2]。虽然在传统的肿瘤治疗中,肿瘤病理学分型分期(如TNM分期)已经成为预测肿瘤复发、转移的较为成熟的风险评估指标,但由于乳腺癌是一种异质性肿瘤,其在组织形态、免疫表型、治疗反应等方面存在较大差异,不同患者对临床的治疗反应和预后都有较大差异。随着高通量测序和分子生物学等生物医学技术的快速发展,极大地推动了乳腺癌分子分型及以分子分型为基础的乳腺癌预防和治疗的快速发展,选择精准的个体化治疗形式成为乳腺癌研究的新方向。

1 乳腺癌的分子分型

1.1 肿瘤分子分型的起源

1999年肿瘤分子分型由美国国立研究所(NCI)最早提出^[3-4],其内容为通过运用综合的、全面的肿瘤分子分型技术,获得更多的、更具体的肿瘤特征信息,使得肿瘤的分类由传统的形态学分类变为详尽的以分子特征为分类标准的新分类系统。近年来,肿瘤的分子分型研究取得了前所未有的发展,特别是利用不同治疗方案治疗不同肿瘤亚型。

1.2 乳腺癌分子分型的发展

乳腺癌的分子分型是发展最快的学科之一。在2000年,基于8102个基因的表达谱数据,美国斯坦福大学的Perou等^[5]首先提出将乳腺癌分为管腔、基底细胞样型、人表皮生长因子受体2过表达型和正常乳腺样型。在2003年,Sorlie等^[6]将Luminal型进一步分为Luminal A型和Luminal B型,并指出每种分子分型与预后密切相关。2009年Parker等^[7-8]通过研究构建了50个基因组成的阵列来快速区分5种乳腺癌,并将其称为PAM50。此后,国际乳腺癌分子分型联盟则依据表达谱和拷贝数变异谱将乳腺癌分成10个亚型,并深入阐述了每一亚型的多组学特征^[8-9]。在2011年3月的St. Gallen国际乳腺癌会议上,专家在原有分型指标(ER、PR和HER2)的基础上,添加了增值指数Ki-67,作为分型指标^[10]将乳腺癌肿瘤分子分型为Luminal A型、Luminal B型、HER2阳性型类型、基底样型、三阴性型及其他特殊类型5种乳腺癌亚型。由于不同实验室之间Ki-67的高表达与低表达的临界值并不一致,因此于2013年在St. Gallen乳腺癌国际会议^[11]重新定义了乳腺癌的分子分型:Luminal A、Luminal B型、HER2过表达、基底样型/三阴性型及其他特殊类型乳腺癌^[12]。因为各分子分型阈值的重新规定,导致原本分类为Luminal A型的部分患者被重新划分为Luminal B型乳腺癌亚型,致使Luminal B

型乳腺癌患者的数量有所增加,从而推荐细胞毒药物化疗的乳腺癌患者人数增加。2015年Burstin等^[13]进一步提出了4种分子分型模式,并对各亚型的分子特征从多组学角度进行了较为全面的分析。在2017年,基于三阴性型(Triple Negative Breast Cancer, TNBC)中mRNA和lncRNA表达信息的差异,将TNBC更进一步划分为4个亚群,即基底细胞样免疫抑制型、免疫调节型、间充质型和雄激素依赖型^[14]。随着分子生物学及基因测序技术的不断发展,乳腺癌的分子分型不断地发展完善,出现了不同标准的分类方法,如基因芯片、体内激素影响、分子标志物等。虽在肿瘤的分类上仍存在争议,但目前乳腺癌广泛使用的标准是2013年St. Gallen乳腺癌国际会议上规定的乳腺癌分类标准。

2 乳腺癌各亚型的特征

2.1 Luminal A型

Luminal A型是乳腺癌最常见的分子亚型,该亚型的发病率为44.5%~69.0%,其分子分型特征除了ER⁺或PR≥20%、HER2-Ki-67低表达,还有表达激素受体、腺上皮型细胞角蛋白以及高表达的转录因子FOXA1等特点。Badve等^[15]的研究表明,在Luminal A型乳腺癌中,FOXA1表达率高达84%,远超其他的亚型,并且根据已有的实验结论可知FOXA1基因表达越高,临床预后效果越好。此外,Luminal A型具有最低的5年肿瘤特异性死亡率(9%)及在体外药敏实验中具有最高的平均瘤细胞死亡率^[10-16]。

目前,Luminal A型乳腺癌的治疗方法有多种,主要是手术、化疗、放疗及内分泌治疗的联合治疗。在2013年的共识中,由于Luminal A型对内分泌治疗较为敏感,而化疗对其治疗效果较差,因此治疗方案一般采用内分泌治疗。对绝经前激素受体阳性的乳腺癌,单独使用以他莫昔芬为基础的内分泌治疗方案,大部分患者可得到有效治疗。此外,联合使用多个化疗阳性靶点可以强化化疗效率。但在新辅助化疗方面,王新宇等^[17]通过对乳腺癌患者采用了4个周期的紫杉醇联合蒽环类药物新辅助化疗实验的跟踪研究,Luminal A型的临床和病理完全缓解率分别为25.9%和10.3%,而其他亚型完全缓解率分别为48.1%~62.5%和25.0%~40.0%,提示新辅助化疗的疗效对Luminal A型比其他亚型的乳腺癌患者差。

2.2 Luminal B型

Luminal B分子分型特征为Luminal B HER2阴

性型(B1型): ER⁺和 PR < 20%、HER2-Ki-67 ≥ 20%; Luminal B HER2 阳性型(B2型) ER⁺和 PR⁺、HER2 过表达^[18]。Luminal B 型乳腺癌多为浸润性导管癌,其病理组织学分级为 I ~ II 级,且 TNM 分期大部分为 II ~ III 期^[19-20],Luminal B 型多发生于高龄乳腺癌患者。与 Luminal A 型的乳腺癌相比,Luminal B 型乳腺癌的 10 年无复发生存时间更短,且向骨转移的概率相对较大,且骨部位相比其他部位转移相对较多^[21]。此外 Luminal B 型又可依据 HER2 表达阴性或阳性被分为 Luminal B-like (HER2⁻) 亚型和 Luminal B-like (HER2⁺) 亚型。Luminal B-like 亚型(HER2⁺)是指人类表皮生长因子受体 2/孕激素受体阳性 Ki-67 增殖指数为任何水平的一类乳腺癌。该型与 Luminal A 型乳腺癌同属于内分泌治疗敏感的肿瘤,但与 Luminal A 型乳腺癌不同,Luminal B 型的 HER2 表达为阳性,因此 Luminal B 型对他莫昔芬的疗效较 Luminal A 型差,但芳香化酶抑制剂对该型乳腺癌的治疗效果较好。Ellis 等^[22]研究表明,Luminal B 型应用芳香化酶抑制剂有效率可达 88%。对于 HER2 阳性的部分患者可以使用靶向治疗。

2.3 HER2 阳性型

HER2 阳性型的分子特征为 HER2⁺、ER⁻和 PR⁻。HER2 阳性型占乳腺癌的比例常小于 10%,多为浸润性导管癌,病理学分级为 II ~ III 级,腋窝淋巴结转移较早、阳性率高^[23]。随着 HER2 研究的不断深入,帕妥珠单抗、拉帕替尼、T-DM1 等在 HER2 阳性型乳腺癌的治疗中已有广泛的应用,针对 HER2 阳性乳腺癌的治疗方案正在推广使用。另外,对于 HER2 阳性型乳腺癌进展期的患者治疗,如果将帕妥珠单抗药物和曲妥珠单抗药物联合应用,疗效可以达到最好的无肿瘤生长状态,但这种疗法常与化疗联合使用,易产生耐药性。对于 HER2 阳性型乳腺癌局部进展期患者进行新辅助疗法的临床实验中,联合使用靶向药物(拉帕替尼或帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗)的化疗方案都可显著提高乳腺癌患者的完全缓解率。但该方法是否能使患者存活更长的时间尚无定论,有待于进一步研究。

对于 HER2 治疗后生存较差、复发风险较高问题,在 NOAH^[24]的研究中发现,具有局部浸润和炎症性肿瘤的 HER2 过表达的患者,增加曲妥珠单抗能显著改善患者的完全缓解率以及无病生存期。此外,Sotelo^[25]与 Bennis 等^[26]研究发现,HER2 过表达型相比基底样型及 Luminal 型,其腋窝淋巴结阳性率较高,而其远处转移率却是最低的。

尽管抗 HER2 抗体治疗给 HER2 阳性型患者带

来了前所未有的效果,但需要克服其严重的耐药性问题。究其原因可能有以下几方面:首先,HER2 家族基因及其配体的过表达,当 HER2 与配体表达过量时可能会产生耐药现象;其次,构效是否发生改变也可以产生 HER2 耐药,当 HER2 蛋白结构由于某种原因而发生改变时,与靶向药物结合的亲和力会降低;第三,HER2 下游通路是否被激活,当 HER2 下游通路出现持续性的激活现象并且 HER2 下游通路与其他通路之间存在交错现象,则抗 HER2 治疗方案对于 HER2 亚型乳腺癌治疗的敏感性将会有所下降^[8]。因此,对于提高 HER2 阳性型治疗效果,完善治疗方案,解决 HER2 过表达型乳腺癌耐药性问题,是未来研究 HER2 型乳腺癌的一个方向。

2.4 基底样型/三阴性型

该分子亚型特征为 ER⁻、PR⁻和 HER2⁻,简称为三阴性乳腺癌,具有较高的侵袭性和组织学分级,易在早期发生复发和转移,且内分泌治疗和 HER2 治疗的效果不理想。随着对三阴性乳腺癌研究的不断深入,发现在此乳腺癌分子亚型中存在基因驱动变异。Curtis^[27]和 Lehmann 等^[28]将三阴性细分为基底细胞样 1、基底细胞样 2、免疫调节型、间充质样细胞、间充质样干细胞、管腔雄激素受体类及其他不稳定集群的亚型,并对不同小亚型进行了更深的探究。

基底样亚型是一种预后不良的侵袭性乳腺癌,且无病生存率较差,相比其他几种乳腺癌亚型,化疗对三阴性乳腺癌治疗效果比较好,以铂类药物为主的化疗已经被认为是治疗具有 BRCA1 显性 BLBC 的最主要候选药物。在第 33 届圣安东尼奥乳腺癌大会(SABCS)上公布了卡培他滨在乳腺癌辅助化疗中的作用,结果表明,在三阴性乳腺癌治疗中联合使用卡培他滨的标准治疗方法为治疗带来显著效益。当前,对三阴性乳腺癌亚型的治疗方式仍以化疗为主。全身化疗虽然可以延长三阴性乳腺癌患者的生存期,但对于身体其他机能损伤过重,部分患者已无法接受高强度的全身化疗。Sikov 等^[29]的临床试验证实了含铂类药物的新辅助方案在治疗中具有不稳定性。因此,在精准医疗的大背景下,以 TNBC 分子分型为基础对其新的治疗靶点的研究可能会成为三阴性型乳腺癌未来的研究方向。研究表明,在对 BRCA1/2 胚系突变患者的标准治疗中,联合使用铂类和 PARP 抑制剂可减缓肿瘤生长速度^[30]。对雄激素依赖的 TNBC 研究发现,其肿瘤的发生往往伴有 PI3K 通路的激活,在标准治疗中联合使用雄激素受体阻断剂和 PI3K 抑制剂可获得更好的治疗效果^[31]。而在免疫调节亚型的 TNBC 研究中发现,免疫检查点抑制剂对于该亚型具有潜在的临床应用前

景^[32]。针对 VEGF、PIK3CA 等位点的靶向药物在 TN-BC 治疗中具有联合用药前景^[33]。另外,由单克隆抗体 RS7 和伊立替康的活性代谢产物 SN-38 结合成的一种针对 TNBC 的抗体偶联药物 MMU-432^[34] 相比于传统的标准治疗方法,DFS 延长了近 1 倍,且毒性可控^[35]。该药物已于 2016 年 2 月获得美国 FDA 的突破性疗法认定,未来将有更多研究去探索该药物在三阴性乳腺癌治疗中的作用及其机制。

3 乳腺癌分子分型与流行病学

传统病理学分析对乳腺癌的危险因素和预后因素的认识较为清楚,乳腺癌的发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果。研究表明^[36],生育次数、初产龄、哺乳状况、月经情况、运动状况、饮食状况、体型是否肥胖、是否服用外源激素、是否接触辐射等都与乳腺癌发生有一定的相关性。然而,这些研究都是基于乳腺癌庞大的总体而言。对于乳腺癌不同亚型而言,不同亚型间的影响对肿瘤的发生也存在着较大差异。据统计,影响乳腺癌发生最主要的危险因素是生育因素,对不同亚型乳腺癌而言,生育因素所带来的发病风险也是不同的^[37]。一项综合了 15 个研究,包含 21 941 例乳腺癌病例和 864 177 例对照的 Meta 分析显示,有过生育的女性发生 Luminal A 和 Luminal B 两种亚型乳腺癌的风险显著降低于 25%^[38]。另外,饮酒可能会增加 Luminal A、Luminal B 两种亚型乳腺癌发病几率,但不增加 HER2 过表达亚型的发病几率^[39]。此外,通过构建、整合分析遗传因素、环境因素、遗传和环境因素三种模型对乳腺癌的预后与危险因素的关系进行预测,其结果均表现为乳腺癌患者预后越好其危险因素评分越高,对于形成乳腺癌发病危险因素与预后效果矛盾产生的本质原因,目前尚无定论,但可以用乳腺癌本身的异质性特点有关的假说解释该矛盾。由于乳腺癌的内在异质性,不同亚型乳腺癌发病的恶性程度有较大差异,通过有针对性地加大对恶性度较高的乳腺癌亚型的研究力度,可提高乳腺癌预防和治疗的效果,减少过度诊断和过度治疗现象的产生。

4 展望

近年来,乳腺癌的分子分型为乳腺癌的预防、诊断和治疗提供了更加可靠的理论依据,但也存在着各种各样的问题。对于分型,临床最常使用免疫组织化学标记物的方法进行相关指标检测,这与基因芯片技术相比,虽然较简便和经济,但无法精准地细分各个亚型,因此仍需要更多的分子标记物来确定

分型。提高分型精准性,是乳腺癌未来发展的方向。对于克服 HER2 过表达型乳腺癌耐药性的研究,会随着分子生物学和基因组学的快速发展,利用生物信息学综合分析多组数据,开发更加可靠的预测标志物和治疗靶点,从而实现乳腺癌的个性化治疗,是乳腺癌精准医疗今后发展的方向。

参考文献:

- [1] Torre L A, Bray f, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87 - 108.
- [2] 金琼,董滨华,孙蓬明,等. HAI-1 与妇科恶性肿瘤的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(3): 272 - 275.
- [3] 赵晶,付丽. 乳腺癌的分子分型 [J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2009, 10(2): 195 - 203.
- [4] 申宝忠,李进晶,王鑫,等. 肿瘤的分子分型在当代结直肠癌中的应用 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(10): 1994 - 1997.
- [5] Perou C M, Sorlie T, Eisen M B, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. Nature, 2000, 406(6797): 747 - 752.
- [6] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(14): 8418 - 8423.
- [7] Parker J S, Mullins M, Cheang M C, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1160 - 1167.
- [8] 肖毅,江一舟,邵志敏. 乳腺癌的精准医学研究 [J]. 复旦学报(医学版), 2017, 10(6): 765 - 772.
- [9] Dawson S J, Rueda O M, Aparicio S, et al. A new genome-driven integrated classification of breast cancer and its implications [J]. EMBO J, 2013, 32(5): 617 - 628.
- [10] 黄三钱,钟晶敏,李晶,等. 乳腺癌分子分型的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(22): 4384 - 4387.
- [11] 郑红梅,原俊,吴新红. 三阴性乳腺癌的分子学分类和靶向治疗 [J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(2): 209 - 212.
- [12] Serra K P, Ramalho S, Torresan R, et al. The new classification of breast cancers: finding the luminal A [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2014, 36(12): 575 - 580.
- [13] Burstein M D, Tsimelzon A, Poage G M, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(7): 1688 - 1698.
- [14] Sotiriou C, Wriapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(4): 262 - 272.
- [15] Badve S, Turbin D, Thorat M A, et al. FOXA1 expression in breast cancer-correlation with luminal subtype A and survival

- [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15): 4415–4421.
- [16] Gwe A S, Ah L S, Woo L H, et al. In vitro chemoresponse assay based on the intrinsic subtypes in breast cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(7): 624–631.
- [17] 王新宇, 王成, 郝立群. 乳腺癌分子分型与个体化治疗 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 10(20): 5926–5929.
- [18] 赵燕, 徐卫云. 乳腺癌分子分型及临床意义的研究进展 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2014, 17(11): 921–924.
- [19] Salim D K, Mutlu H, Eryilmaz M K, et al. Molecular types and neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer—while molecular shifting is more common in luminal A tumors, the pathologic complete response is most frequently observed in her-2 like tumors [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(21): 9379–9383.
- [20] Garcia F A, Chabrera C, Garcia F M, et al. Differential patterns of recurrence and specific survival between luminal A and luminal B breast cancer according to recent changes in the 2013 St Gallen immunohistochemical classification [J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(3): 238–246.
- [21] Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(25): 3083–3090.
- [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]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(18): 3808–3816.
- [23] Babyshkina N, Malinovskaya E, Patalyak S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9): 165.
- [24] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort [J]. *Lancet*, 2010, 375(9712): 377–384.
- [25] Sotelo M J, Garcia-saenz J A, Manso L, et al. Lapatinib plus trastuzumab in pretreated human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(4): 967–972.
- [26] Bennis S, Abbass F, Akasbi Y, et al. Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: retrospective study [J]. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 436.
- [27] Curtis C, Shah S P, Chin S F, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2 000 breast tumours reveals novel subgroups [J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 346–352.
- [28] Lehmann B D, Bauer J A, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and pre-clinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2750–2767.
- [29] Sikov W M, Berry D A, Perou C M, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 13–21.
- [30] Balmana J, Tung N M, Lsakoff S J, et al. Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1656–1663.
- [31] Denkert C, Liedtke C, Tutt A, et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies [J]. *Lancet*, 2017, 389(10087): 2430–2442.
- [32] 叶青, 江泽飞. 三阴性乳腺癌精准治疗的机遇 [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 10(24): 1074–1077.
- [33] Brufsky A M, Hurvitz S, Perz E, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(32): 4286–4293.
- [34] Goldenberg D M, Cardillo T M, Govindan S V, et al. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC) [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22496–22512.
- [35] 翁一鸣, 胡伟国, 宋启斌. 以分子分型为基础的乳腺癌内科治疗进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(3): 165–169.
- [36] 曹明丽, 宋丰举. 基于分子分型的乳腺癌流行病学新认识 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 10(9): 449–451.
- [37] Sisti J S, Collins L C, Beck A H, et al. Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: Results from the nurses' health studies [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(10): 2346–2356.
- [38] Lambertini M, Santoro L, Del M L, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 49: 65–76.

[责任编辑 时红]