

基于多基因表达水平的乳腺癌预后预测研究进展*

李晓青 综述 冯玉梅 审校

摘要 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。依据目前的临床预后预测指标和诊疗规范,70%淋巴结阴性和30%淋巴结阳性乳腺癌患者在术后5~10年内未发生远处转移,但却遭受不必要的化疗副作用。基于高转移潜能的肿瘤细胞中一系列转移相关基因的表达异常,多基因表达水平检测作为临床病理因素的补充已成功应用于乳腺癌患者预后预测。本文将对基于基因表达谱和RT-QPCR方法的多基因表达水平的乳腺癌患者预后预测方法和预测能力的研究进展进行综述。

关键词 乳腺癌 预后 基因表达谱 RT-QPCR

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.13.015

Progress of research on predicting breast cancer prognosis based on multi-gene expression levels

Xiaoqing LI, Yumei FENG

Correspondence to: Yumei FENG, ymfeng@tjmu.edu.cn

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Treatment of the Ministry of Education of China, Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment of Tianjin City, Tianjin 300060, China.

This work was supported by the Applied Basic Research Programs of Science and Technology Commission Foundation of Tianjin (No. 06YFJMJ1290)

Abstract Breast cancer is one of the most common cancers in women. Current clinical prognostic indicators and practice guidelines show that almost 70% of node-negative and 30% of lymph node-positive breast cancer patients can survive 5-10 years without distant metastasis after surgery. Patients also unnecessarily suffer the side effects of chemotherapy. Assays on multi-gene expression levels as prognosis prediction indicators have been successfully used to predict the prognosis of breast cancer patients because of the abnormal expression levels of a series of metastasis-related genes in cancer cells with high metastatic potential. In this review, we highlight the progress of research on predicting breast cancer prognosis based on multi-gene expression levels detected by microarray and qRT-PCR methods.

Keywords: breast cancer, prognosis, microarray, qRT-PCR

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。尽管乳腺癌的诊断和治療措施不断提高,但患者的死亡率仍得不到有效控制。肿瘤细胞的淋巴道和血行播散是导致患者死亡的主要原因,提高乳腺癌患者的生存率、改善预后的关键在于早期对乳腺癌患者的转移潜能及预后进行准确评估,从而指导临床进行及时、有效的治疗。

依据现行的临床治疗标准,大约70%淋巴结阴性和30%淋巴结阳性乳腺癌患者在术后5~10年内未发生远处转移,而遭受不必要的化疗副作用。基于高转移潜能的肿瘤细胞中一系列转移相关基因的表达异常,高通量基因表达谱和RT-QPCR方法检测多基因表达水平为乳腺癌转移预后预测提供了有力的工具,作为临床病理因素的补充已成功应用于乳

腺癌患者预后预测。

本文将就基于基因表达谱和RT-QPCR方法的多基因表达水平的乳腺癌患者预后预测方法和预测能力的研究进展进行综述。

1 基于基因表达谱的分子分型和预后预测

1.1 基于基因表达谱的分子分型

1.1.1 激素受体状态的分子分型 乳腺癌是激素依赖性肿瘤,激素受体状态是乳腺癌的重要预后预测因素和激素治疗敏感性的诊断指标。不同激素受体状态的乳腺癌组织间基因表达谱存在共同差异,已有许多研究小组应用基因表达谱对不同的激素受体状态进行分子分型。Perou等^[1]最先将基因芯片用于乳腺癌的分子分型及各型乳腺癌的预后预测,发现一组包括427个Unigene的基因群(intrinsic gene sig-

作者单位:天津医科大学附属肿瘤医院生物化学与分子生物学研究室,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060)

*本文课题受天津市应用基础项目研究项目(编号:06YFJMJ12900)资助

通信作者:冯玉梅 ymfeng@tjmu.edu.cn

nature) 可以将乳腺癌分为正常乳腺样癌(normal-breast-like)、ER(+)/管腔样(luminal-like)、基底细胞样四类(basal-like)和Erb-B2+。其中管腔样乳腺癌细胞高表达细胞角蛋白(cytokeratin, CK)8/18;基底细胞样乳腺癌高表达CK5/6、CK17、整合素 $\beta 4$ (integrin $\beta 4$)和层粘连蛋白(laminin);Erb-B2+组乳腺癌细胞Erb-B2过表达。Sorlie等^[2]增加样本量证实了前述乳腺癌的分子分型,并将管腔样乳腺癌进一步分为管腔样A型、B型和C型,管腔样A型ER表达水平最高,且GATA结合蛋白3(GATA-binding protein3)、X-box结合蛋白1(X-box binding protein1)、三叶因子3(trefoil factor 3)、肝细胞核因子3 α (hepatocyte nuclear factor 3 α)和LIV-1均高表达,预后优于基底细胞样乳腺癌、Erb-B2+乳腺癌和管腔样乳腺癌B型及C型。Feng等^[3]也筛选得到一组188个基因组成的乳腺原发癌与癌旁正常乳腺组织的差异表达基因,可以区分雌激素受体ER阳性和ER阴性病例,ER阳性乳腺癌又被分类为2型,并基于van de Vijver等^[4]的表达谱数据证实ESR阳性I型患者的预后优于ESR阳性II型患者和ER阴性患者。

1.1.2 乳腺癌分子分级 组织学分级是重要的乳腺癌预后预测因素,然而30%~60%的乳腺癌被分类为组织学II级,传统的临床病理方法无法对这部分患者的预后进行准确判断。Sotiriou等^[5]通过比较组织学III级和组织学I级乳腺癌的基因表达谱差异,筛选得到97个基因组成的基因群不仅可以区分组织学I级和组织学III级乳腺癌病例,而且还可以将组织学II级病例分类为高危复发组和低危复发组,从而对组织学II级进一步分子分型。该研究对97个基因的表达谱数据进行综合和量化,计算基因表达分级指数(gene expression grade index, GGI)。基于570例乳腺癌表达谱数据验证GGI分级的准确性,GGI分级3级患者复发或转移风险为GGI1级患者的2.83倍,病理组织学分级II级的病例中,GGI3级复发风险为GGI1级的3.61倍。Ma等^[6]也通过分析99例乳腺癌患者的7650个基因的表达谱,并证实一组9个基因组成的基因群可以较准确区分乳腺癌的组织学分级(准确度83%,灵敏度85%)。

1.1.3 淋巴结状态的分子预测 腋窝淋巴结状态是预测乳腺癌患者预后的重要因素之一,也是指导临床术式选择和术后放、化疗的主要参考指标。目前对淋巴结状态的判断主要依据淋巴结清扫术后的病理诊断结果,但常规病理诊断大约30%的淋巴结阴性患者存在淋巴结微转移病灶,而淋巴结微转移阳性患者的生存期显著低于微转移阴性患者。淋巴结转移阳性与转移阴性的原发癌具有不同转移表型,

通过比较两组间原发癌组织的基因表达差异,并基于患者原发癌的差异基因表达可以对患者的淋巴结转移状态进行分子诊断,从而指导临床术式选择和术后综合治疗方案的确定。Huang等^[7]筛选得到3组基因群Metagene130、Metagene146和Metagene330,联合这3组基因群可以准确预测90%患者的淋巴结状态。Nishidate等^[8]通过比较淋巴结阳性乳腺癌患者的原发癌和淋巴结阴性患者的原发癌筛选得到32个基因可以预测日本人的淋巴结转移状态,预测准确率达97%。Ma等^[6]也通过分析99例乳腺癌患者的表达谱,证实一组14个基因组成的基因群可以准确分类80%患者的淋巴结状态。

1.2 基于基因表达谱的预后预测

1.2.1 MammaPrint 基因表达谱 van't Veer等^[9]于2002年使用包含25000个基因的cDNA微阵列对78例年龄<55岁且淋巴结阴性的T1和T2期散发乳腺癌患者的基因表达谱进行分析,并根据每个差异表达基因与随访预后的相关性对其中78例肿瘤进行监督系统聚类(supervised hierarchical clustering)分析,筛选得到一组包含70个基因的表达谱可以将淋巴结阴性乳腺癌患者分为“预后良好组”(good prognosis signature)和“预后不良组”(poor prognosis signature)。“预后不良组”5年远处转移风险为“预后良好组”的28倍,预测准确率83%。依据当时通用的治疗标准,该研究所选用的78例乳腺癌中92%的患者均需要行术后辅助化疗,而其中患者5年内未发生远处转移,这些患者可能不仅未从化疗中获益,反而遭受化疗的副作用。依据70个基因的表达谱(amsterdam signature),仅43%的患者需要行术后辅助化疗,其中只有28%的患者5年内无病生存,因此可以使20%~30%患者免遭受化疗的副作用。

随后van de Vijver等^[4]扩大样本量验证70个基因表达谱对乳腺癌患者预后的预测能力,检测295例52岁以下、淋巴结阴性或阳性的T1和T2期乳腺癌的基因表达谱,结果40%被分为预后良好组,而60%被分为预后不良组。预后不良组和预后良好组的平均10年总生存率(overall survival, OS)分别为54.6% $\pm$ 4.4%和94.5% $\pm$ 2.6%;10年无远处转移生存率(distant metastasis free survival, DMFS)分别为50.6% $\pm$ 4.5%和85.2% $\pm$ 4.3%。用Cox比例风险模型分析预后不良组和预后良好组发生远处转移的相对危险度为5.1。依据70个基因的表达谱,可以使45%~53%的淋巴结阴性患者避免化疗的副作用。

由于70个基因表达谱对乳腺癌患者预后预测的准确性高,Glas等^[10]将70个基因表达谱制备成为小型基因芯片(MammaPrint芯片),用于乳腺癌患者临

床预后预测。MammaPrint 芯片由 8 个微阵列组成, 可以同时进行 8 个样本杂交, 每个微阵列点样 1 900 个 60-mer oligo 探针, 70 个基因每个基因重复点样 3 次, 采用 MammaPrint 芯片检测了前述两项研究中的 162 例乳腺癌的表达谱, 结果与前述两项研究结果一致, 可以预测患者的预后。Buyse 等^[11]进一步采用 MammaPrint 芯片检测 302 例淋巴结阴性乳腺癌患者的 70 个基因表达谱, 证实 MammaPrint 芯片检测可以将患者分为高危组和低危组, 高危组患者发生远处转移的风险为低危组的 2.32 倍, 其中低危组 10 年生存率为 0.88% ~ 0.89%。

MammaPrint 芯片是第一个商品化的乳腺癌表达谱多基因检测, 已于 2007 年获美国 FDA 批准, 用于 61 岁以下淋巴结转移阴性乳腺癌患者 5 ~ 10 年远处转移风险预测, 并指导临床个体化抗肿瘤治疗^[12]。然而, MammaPrint 芯片需要检测新鲜组织标本, 而不适用于福尔马林固定的石蜡包埋组织, 因此使用受到一定局限性。

1.2.2 Rotterdam 基因表达谱 (rotterdam signature) Wang 等^[13]采用 Affymetrix Human U133a 芯片检测 286 例淋巴结阴性乳腺癌的基因表达谱, 筛选得到一组包括 76 个基因的基因群可以将淋巴结阴性患者分为预后良好组和预后不良组, 其中包括 60 个基因可以预测 ER 阳性患者的预后, 和 16 个基因可以预测 ER 阴性患者的预后。预后不良组 5 年内发生远处转移的风险是预后良好组的 5.67 倍, 灵敏度和特异度分别为 93% 和 48%。依据当时的治疗标准, 85% ~ 90% 的乳腺癌淋巴结阴性患者需要行术后辅助化疗, 而 Rotterdam 表达谱证实约 35% 的乳腺癌淋巴结阴性患者 5 年内未发生远处转移, 按照常规化疗指证存在过度治疗。

1.2.3 其他乳腺癌预后预测基因表达谱 Loi 等^[14]基于 GEO 数据库中 GSE6532 中的 255 例早期 (I ~ II 期) ER 阳性并行他莫西芬治疗的乳腺癌病例的基因表达谱数据作为训练样本 (training set), 构建得到 181 个基因组成的表达谱可以区分患者的 DMFS。这 181 个基因由 13 个反映细胞周期、增殖能力等生物学进程的聚簇 (cluster) 组成, 以每个聚簇作为单个变量, 每个聚簇中各个基因的平均表达水平为 pclust, 采用 Cox 风险模型计算各个聚簇的在多因素分析中的系数, 最后依据 13 个聚簇的 pclust 计算风险评分 (risk score)。评分值以 70:30 划分低危组 (70%) 和高危组 (30%), 高危组患者发生远处转移的风险为低危组患者的 3.26 倍。该研究进一步基于 GEO 数据库中 GSE9195 和 GSE1378 以及 Reid 等^[15]研究中的 362 例他莫西芬治疗的 ER 阳性乳腺癌病例的基因表达谱

数据, 证实风险评分模型在三组表达谱数据中对乳腺癌患者的远处转移风险预测的风险比分别为 4.02、1.78 和 1.84。

目前, 大多基因表达谱研究均用于预测淋巴结阴性等早期乳腺癌患者的预后, 而大约 30% 淋巴结阳性乳腺癌患者 5 年内不会发生远处转移, 从而遭受不必要的化疗副作用。为筛选淋巴结阳性患者中的低危转移患者, Feng 等^[16]通过比较乳腺原发癌和淋巴结转移癌的基因表达谱差异筛选得到 79 个差异表达基因可以预测淋巴结阳性乳腺癌患者的无病生存率 (disease free survival, DFS) 风险比为 4.65 倍。

2 基于 RT-QPCR 方法的预后预测

2.1 Oncotype DX 基因表达检测

Oncotype DX 由 Paik 等^[17]基于 NSABP B-14 临床试验中的 447 例他莫西芬单药治疗的淋巴结阴性 ER 阳性乳腺癌患者的福尔马林固定的石蜡包埋组织样本的 RT-QPCR 检测而构建。16 个肿瘤相关基因涉及细胞增殖、侵袭等生物学进程, 其 mRNA 表达量首先与 5 对照个基因 mRNA 标准化, 然后计算复发评分值 (recurrence score, RS)。基于 RS 值可以预测他莫西芬治疗的淋巴结阴性乳腺癌患者的 10 年远处转移风险: RS < 18 为低危组 (low risk); $18 \leq RS < 31$ 为中危组 (intermediate risk); RS ≥ 31 为高危组 (high risk)。低、中、高危组 ER 阳性淋巴结阴性乳腺癌患者 10 年远处转移率分别为 6.8%、14.3% 和 30.5%。RS 作为连续变量可以预测 ER 阳性淋巴结阴性患者 10 年内远处转移的概率。

许多研究小组将 Oncotype DX 基因表达检测延伸应用于 ER 阳性他莫西芬治疗/不治疗、化疗/不化疗以及淋巴结阴性/淋巴结阳性等不同治疗方案和淋巴结状态的乳腺癌患者预后预测^[18]。Blohmer 等^[19]采用 Oncotype DX 评价 4 964 例淋巴结阴性 ER 阳性乳腺癌患者的预后, 证实对于行他莫西芬治疗的患者, 低、中和高危组 10 年内死于乳腺癌的风险分别为 2.8%、10.7% 和 15.5%; Mamounas 等^[20]也证实他莫西芬治疗的低、中和高危组淋巴结阴性 ER 阳性乳腺癌患者 10 年内局部复发 (locoregional recurrence, LRR) 率分别为 4.3%、7.2% 和 15.8%。然而 RS 分值对未行他莫西芬治疗的淋巴结阴性病例的预测能力各研究小组结果不一致, Mamounas 等^[20]的研究则发现未行他莫西芬治疗的安慰剂对照组患者 RS 值与 LRR 无关。Albain 等^[21]将 Oncotype DX 应用于淋巴结转移阳性乳腺癌患者的预后预测和化疗敏感性预测, 采用 Oncotype DX 预测 S8814 临床试验中 367 例绝经后激素受体阳性的淋巴结阳性乳腺癌患者的预后, 结果 RS 评分可以预测它莫西芬单药治疗的淋巴结阳性患

者的预后;CAF化疗不能改善RS评分低危组患者的DFS,而对于RS评分高危组患者CAF化疗可以延长患者的DFS。

Genomic Health公司开发的Oncotype DX由于开发商实验室已通过医疗保险与公共医疗服务中心认证,无需再提交FDA审查,因此虽然尚未向FDA提交审核,但已于2004年上市。依据Genomic Health官方网站,截止2010年9月Oncotype DX基因表达检测已为来自55个国家的175 000例患者提供基因诊断服务并指导个体化治疗。

2.2 H/I指数(HOXB13/IL17BR index)

Ma等^[22]发现HOXB13/IL17BR 2个基因mRNA表达量比值可以预测他莫西芬治疗后乳腺癌患者的预后。H/I指数高比值患者复发或转移风险较低比值患者高10.17倍,预后预测的准确率达81%。

H/I指数对ER阳性且淋巴结阴性乳腺癌患者预后的预测能力已被许多研究所证实,而无法预测淋巴结阳性患者的预后。Goetz等^[23]检测了206例ER阳性行他莫西芬治疗的乳腺癌患者石蜡包埋组织中H/I指数,证实比值 >-1.849 的患者的RFS、DFS和OS均低于比值 >-1.849 的患者。并进一步分析了H/I指数对不同淋巴结转移状态患者的预后预测能力,发现H/I指数可以预测淋巴结转移阴性的患者的RFS、DFS和OS。Ma等^[24]扩大样本量检测了286例他莫西芬单药治疗和566例未行辅助治疗患者石蜡包埋组织的HOXB13和IL17BR mRNA表达量,并将两个基因的表达量进行z转化后计算H/I指数。结果证实H/I指数仅对ER阳性行他莫西芬单药治疗和未治疗的淋巴结阴性患者预后均具有预测价值,进一步以H/I指数作为连续变量构建未行辅助治疗的ER阳性淋巴结阴性乳腺癌患者($n=308$)的5年复发率预测模型,量化不同H/I指数患者5年复发的风险率。

H/I指数还可以用于他莫昔芬治疗疗效预测。Jerevall等^[25]的研究则证实对于H/I低比值的ER阳性患者使用他莫西芬治疗5年疗效优于他莫西芬治疗3年的疗效,而对于H/I高比值患者,延长他莫西芬治疗时间并不能使患者获益。Jerevall等^[25]证实H/I指数可以预测ER阳性淋巴结阳性患者复发后他莫西芬单药治疗后的肿瘤进展风险,对于ER阳性的复发患者接受他莫西芬治疗后H/I指数 >0.06 时肿瘤进展的风险为H/I指数 ≤ 0.06 时的1.95倍。

H/I指数与乳腺癌患者预后的研究由哈佛大学医学院附属麻省总医院(Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School)和AviaraDx公司(Carlsbad, CA)联合研发,并于2006年底由Quest Diagnostics公司(Lyndhurst, NJ)转化为商业化检测试剂H/I

(TM),但并未送FDA审核。

2.3 8基因评分(8-gene Score)

Navarro等^[26]采用定量RT-QPCR方法检测153例临床I~II期激素受体阳性乳腺癌患者石蜡包埋组织中83个基因(MammaPrint+, Oncotype+, H/I)3组的mRNA表达量,以各基因与DMFS的相关性及采用逐一剔除交叉验证(leave-one-out cross-validation)方法优化基因群,并以优化后的基因群构建乳腺癌患者预后预测模型,计算8基因评分。评分值小于2.86为低危组,评分值 ≥ 2.86 为高危组。低危组5年DMFS为97.7%,而高危组5年DMFS仅60.6%,5年远处转移风险HR为20.4。

3 展望及引用前景

随着对乳腺癌生物学特性和转移分子机制的深入研究,基于转移相关基因表达水平的预后风险评估将在乳腺癌预后预测中发挥越来越重要的作用。同时,基因芯片杂交技术日益完善和成熟,基因表达谱检测正逐渐成为指导临床治疗方案选择的重要辅助诊断方法,但短期内仍存在操作复杂、重复性差等技术难题,限制其使用范围。而RT-QPCR方法则以其简便、快捷、稳定且可以检测石蜡包埋组织样本中预后相关基因的表达水平等优势,将广泛应用于乳腺癌患者预后的分子诊断。由于临床病理因素与基因表达谱预测乳腺癌患者预后各有利弊,因此将两者联合应用,对患者的预后进行量化和概率化,并实现程序化和软件化有助于更准确地预测预后、实施个体化治疗并提高患者的生存率。

参考文献

- 1 Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406(6796):747-752.
- 2 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.
- 3 Feng Y, Li X, Sun B, et al. Evidence for a transcriptional signature of breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 122(1):65-75.
- 4 van de Vijver MJ, 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.
- 5 Sotiriou C, Wirapati 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.
- 6 Ma Y, Qian Y, Wei L, et al. Population-based molecular prognosis of breast cancer by transcriptional profiling[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(7):2014-2022.
- 7 Huang E, Cheng SH, Dressman H, et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes[J]. Lancet, 2003, 361(9369):1590-1596.
- 8 Nishidate T, Katagiri T, Lin ML, et al. Genome-wide gene-expression profiles of breast-cancer cells purified with laser microbeam microdissection: identification of genes associated with progression

(下转第814页)

- 18 Tsunoda S, Sakurai H, Saito Y, et al. Massive T-lymphocyte infiltration into the host stroma is essential for fibroblast growth factor-2-promoted growth and metastasis of mammary tumors via neovascular stability[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(2):671-683.
- 19 Chien CC, Shen SC, Yang LY, et al. Activation of telomerase and cyclooxygenase-2 in PDGF and FGF inhibition of C2-ceramide-induced apoptosis[J]. *J Cell Physiol*, 2009, 218(2):405-415.
- 20 Schwertfeger KL, Xian W, Kaplan AM, et al. A critical role for the inflammatory response in a mouse model of preneoplastic progression[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11):5676-5685.
- 21 Chuang PC, Sun HS, Chen TM, et al. Prostaglandin E2 induces fibroblast growth factor 9 via EP3-dependent protein kinase Cdelta and Elk-1 signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(22):8281-8292.
- 22 Tjiu JW, Chen JS, Shun CT, et al. Tumor-associated macrophage-induced invasion and angiogenesis of human basal cell carcinoma cells by cyclooxygenase-2 induction[J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(4):1016-1025.
- 23 Larrieu-Lahargue F, Welm AL, Boucheccareilh M, et al. Blocking fibroblast growth factor receptor signaling inhibits tumor growth, lymphangiogenesis, and metastasis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39540.
- 24 Hu M, Peluffo G, Chen H, et al. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(9):3372-3377.
- 25 Xin X, Majumder M, Girish GV, et al. Targeting COX-2 and EP4 to control tumor growth, angiogenesis, lymphangiogenesis and metastasis to the lungs and lymph nodes in a breast cancer model[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(8):1115-1128.
- 26 Tran-Thanh D, Buttars S, Wen Y, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition for the prophylaxis and treatment of preinvasive breast cancer in a HER-2/neu mouse model[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(2):202-211.
- 27 Yoo J, Rodriguez Perez CE, Nie W, et al. TNF- α induces upregulation of EGFR expression and signaling in human colonic myofibroblasts[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(8):G805-814.
- 28 Hamaguchi T, Wakabayashi H, Matsumine A, et al. TNF inhibitor suppresses bone metastasis in a breast cancer cell line[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(3):525-530.

(2012-12-28收稿)(2013-03-13修回)

(本文编辑:张侃)

(上接第810页)

- and metastasis[J]. *Int J Oncol*, 2004, 25(4):797-819.
- 9 van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer[J]. *Nature*, 2002, 415(687):530-536.
- 10 Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test[J]. *BMC Genomics*, 2006, 7:278.
- 11 Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(17):1183-1192.
- 12 Marchionni L, Afsari B, Geman D, et al. A simple and reproducible breast cancer prognostic test[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14(1):336.
- 13 Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer[J]. *Lancet*, 2005, 365(9460):671-679.
- 14 Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. Predicting prognosis using molecular profiling in estrogen receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen[J]. *BMC Genomics*, 2008, 22(9):239.
- 15 Reid JF, Lusa L, De Cecco L, et al. Limits of predictive models using microarray data for breast cancer clinical treatment outcome[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(12):927-930.
- 16 Feng Y, Sun B, Li X, et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 103(3):319-329.
- 17 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.
- 18 Markopoulos C. Overview of the use of Oncotype DX[®] as an additional treatment decision tool in early breast cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(2):179-94.
- 19 Blohmer JU, Rezai M, Kümmel S, et al. Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting[J]. *J Med Econ*, 2013, 16(1):30-40.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5(6):607-616.
- 23 Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN, et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(7 Pt 1):2080-2087.
- 24 Ma XJ, Hilsenbeck SG, Wang W, et al. The HOXB13:IL17BR expression index is a prognostic factor in early-stage breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(28):4611-4619.
- 25 Jerevall PL, Brommesson S, Strand C, et al. Exploring the two-gene ratio in breast cancer-independent roles for HOXB13 and IL17BR in prediction of clinical outcome[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107(2):225-234.
- 26 Navarro IS, Pozo AG, Pinto A, et al. An 8-gene qRT-PCR-based gene expression score that has prognostic value in early breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:336.

(2013-01-30收稿)(2013-05-22修回)

(本文编辑:杨红欣)