

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.02.017

· 临床研究 ·

## Ki-67 及 LRP 在各乳腺癌亚型中的表达及其临床意义

闫梅<sup>1</sup>,王振华<sup>1</sup>,程小辉<sup>2</sup>(1. 新疆医科大学附属肿瘤医院 病理科,新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 武汉市新洲区妇幼保健院,湖北 武汉 430415)

**[摘要]** 目的:探讨增殖细胞相关核抗原 Ki-67 和肺耐药蛋白(lung resistance protein,LRP)在各乳腺癌亚型中的表达及其临床意义。方法:选取新疆医科大学附属肿瘤医院 2009 年 1 月至 2009 年 10 月间经手术切除的 203 例乳腺癌患者癌组织标本,免疫组织化学法检测癌组织中 ER、PR、HER2、Ki-67 和 LRP 蛋白的表达情况,比较 Ki-67 及 LRP 在各乳腺癌亚型中表达的差异,并分析其与乳腺癌临床病理特征的相关性。结果:通过基因表达检测确定的 4 种乳腺癌亚型(Luminal A 型、Luminal B 型、基底样型和 HER2 过表达型)在临床病理特征中除了在组织学分型(小叶癌和导管癌)没有差异外,在肿瘤的大小、临床分期、淋巴结转移、组织分级及患者的年龄分布等方面均存在差异( $P < 0.05$ )。与其他 3 种亚型相比 Ki-67 及 LRP 在 Luminal B 型乳腺癌(ER/PR<sup>+</sup>,HER2<sup>+</sup>)中高表达(93.2%,86.2%, $P < 0.05$ ),LRP 与 Ki-67 表达无相关性( $r = 0.144, P > 0.05$ )。Luminal B 型乳腺癌中 LRP 阳性表达组患者的化疗有效率(39.4%)低于阴性表达组(83.3%, $P < 0.05$ );而 Ki-67 表达阳性与阴性组患者的化疗有效率分别为 44.4%、66.7%,差异无统计学差异( $P > 0.05$ )。结论:Ki-67、LRP 在各乳腺癌亚型中表达存在差异,Luminal B 型乳腺癌中 LRP 的高表达与术后化疗的疗效存在相关性。

**[关键词]** 乳腺肿瘤;Luminal B 亚型;增殖细胞相关核抗原(Ki-67);肺耐药蛋白(LRP);免疫组化

**[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2010)02-0205-05

## Expressions of Ki-67 and LRP in different subtypes of breast cancer and their clinical significance

YAN Mei<sup>1</sup>, WANG Zhen-hua<sup>1</sup>, CHENG Xiao-hui<sup>2</sup>(1. Department of Pathology, Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Wulumuqi 830011, Xinjiang, China; 2. Maternal and Child Health Hospital of Xinzhou District, Wuhan 430415, Hubei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expressions of Ki-67 and LRP in different breast cancer subtypes and the relevant clinical significance. **Methods:** Breast cancer specimens were collected from 203 patients who underwent operation in the Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University during Jan. to Oct. 2009. The expression of ER, PR, HER2, Ki-67 and LRP in the breast cancer tissues was determined by immunohistochemical staining. Ki-67 and LRP expression and its correlation with clinical and pathological features of different breast cancer subtypes was analyzed. **Results:** Four breast cancer subtypes were identified with different ER, PR and HER2 gene expression patterns. There were significant differences in tumor sizes, clinical stages, histological grades, lymph node metastases, and patient's ages between the 4 breast cancer subtypes( $P < 0.05$ ), but not in cancer type. Ki-67 and LRP proteins were highly expressed in Luminal B(ER/PR<sup>+</sup>,HER2<sup>+</sup>) breast cancer(93.2%,86.2%, $P < 0.05$ ), but the expression of the two was not correlated with each other( $r = 0.144, P > 0.05$ ). The chemotherapy efficiency for LRP-positive Luminal B patients was lower than that in LRP-negative Luminal B patients(39.4% vs 83.3%, $P < 0.05$ ), while the chemotherapy efficiencies between Ki-67-positive and negative Luminal B patients were not significantly different( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Expression of Ki-67 and LRP proteins varies in different breast cancer subtypes. Overexpression of LRP in Luminal B breast cancer might be correlated with the chemotherapy efficiency after surgery.

**[Key words]** breast neoplasms; Luminal B subtype; proliferating cell-associated nuclear antigen(Ki-67); lung resistance protein(LRP); immunohistochemistry

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(2): 205-209]

**[作者简介]** 闫梅(1974-),女,辽宁省铁岭市人,硕士,主治医师,主要从事肿瘤病理方面的研究。E-mail: yanmei740914@126.com

**[通信作者]** 王振华(WANG Zhen-hua, corresponding author), E-mail: wang2000000@sina.com

乳腺癌是种异质性疾病,具有广泛的临床、病理及分子生物学特征<sup>[1]</sup>。通过基因表达的研究目前至少已确定其有4种亚型<sup>[2]</sup>,包括 Luminal A型(ER/PR<sup>+</sup>, HER2<sup>-</sup>)、Luminal B型(ER/PR<sup>+</sup>, HER2<sup>+</sup>)、基底样型(ER/PR<sup>-</sup>, HER2<sup>-</sup>, base-like)和HER2过表达性型(ER/PR<sup>-</sup>, HER2<sup>+</sup>, HER2 over-expression)乳腺癌<sup>[3,4]</sup>,4种亚型有着不同的疾病进展、预后及疾病生存期。增殖细胞相关核抗原 Ki-67作为细胞增殖活性标记物,其过度表达与多种肿瘤的恶性生物学行为和不良预后密切相关<sup>[5]</sup>。乳腺癌的多药耐药(multidrug resistance, MDR)同样影响着患者的预后,跨膜药泵基因的扩增或过表达是细胞出现MDR的一个重要机制,肺耐药蛋白(lung resistance protein, LRP)是近年来发现的一种新的药泵蛋白。本研究通过结合临床、病理学资料,检测4种乳腺癌亚型的临床病理特点,探讨Ki-67、LRP在乳腺癌不同亚型的表达及其对临床治疗的指导意义。

## 1 材料与方 法

### 1.1 临床资料

样本取自新疆医科大学附属肿瘤医院2009年1月至10月间乳腺癌手术治疗患者,共203例,均为女性,年龄33~84岁,中位年龄55岁;术前未行任何新辅助治疗,术后病理诊断为乳腺癌,包括原位癌、浸润癌伴或不伴有腋窝淋巴结转移。

### 1.2 主要试剂

鼠抗人ER、PR、HER2、Ki-67、LRP单克隆一抗及通用型两步法HRP二抗均购自北京中杉生物制品有限公司。

### 1.3 免疫组织化学法检测乳腺癌中ER、PR、HER2、Ki-67和LRP的表达

将10%甲醛固定、石蜡包埋的乳腺癌组织4 $\mu$ m连续切片,采用免疫组化PV-9000二步法,一抗分别为ER、PR、HER2、LRP、Ki-67鼠抗人单克隆抗体,用PBS替代一抗做阴性对照,试剂商提供的阳性片做阳性对照。

### 1.4 免疫组织化学染色结果判断

Ki-67定位于肿瘤细胞核,呈棕黄色。根据阳性肿瘤细胞数的比例分:不着色为(-), <10%为(+), 10%~50%为(++), >50%为(+++); Ki-67 >10%为阳性表达。LRP阳性棕黄色颗粒分布于胞质,阳性细胞数 $\geq$ 25%为阳性, <25%为阴性。HER2表达定位于细胞膜上,呈棕黄色,其肿瘤细胞膜无阳性或不完整膜阳性的细胞 <10%为(-),不

完整膜阳性细胞数 >10%为(+),弱至中度完整膜阳性细胞数 >10%为(++),强完整膜阳性细胞数 >10%为(+++)。ER/PR阳性表达分为4级:0级为无细胞核棕黄染色或少于5%的细胞核较弱棕黄染色;1级为5%~30%的细胞核弱棕黄染色,个别可中到强着色;2级为31%~60%的细胞核弱到中度棕黄着色,个别可强着色;3级为 >60%的细胞核中到强棕黄着色,个别可弱着色。

### 1.5 Luminal B型乳腺癌疗效的评价

按1998年WHO肿瘤药物客观疗效评价标准进行疗效评价:完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)为化疗有效,稳定(stable disease, SD)或疾病进展(progressive disease, PD)为化疗无效。

### 1.6 统计学处理

采用SPSS13.0统计学软件对相关数据进行 $\chi^2$ 检验和Spearman等级相关性分析。

## 2 结 果

### 2.1 4种乳腺癌亚型与临床病理的关系

根据ER、PR、HER2表达情况,203例乳腺癌中Luminal A型为99例(48.8%), Luminal B为39例(19.2%), HER2过表达型为33例(16.3%), 基底样型为32例(15.7%)。分析显示,4种亚型在肿瘤的各种临床病理特征中除了在组织学分型(小叶癌与导管癌)分布中没有差异外,在年龄、临床分期、组织分级、肿瘤大小、淋巴结是否转移等方面均有差异( $P < 0.05$ , 表1)。

### 2.2 各乳腺癌亚型组织中Ki-67和LRP的表达

99例Luminal A型乳腺癌中有67例(67.7%)阳性表达Ki-67, 66例(66.7%)阳性表达LRP。39例Luminal B型乳腺癌中有36例(93.1%)阳性表达Ki-67, 33例(86.2%)阳性表达LRP。33例HER2过表达型乳腺癌中有30例(69.6%)阳性表达Ki-67, 20例(60.8%)阳性表达LRP。32例基底样型乳腺癌中有26例(81.7%)阳性表达Ki-67, 16例(50.0%)阳性表达LRP。统计学分析显示, Luminal B型乳腺癌与Luminal A乳腺癌及HER-2过表达型乳腺癌之间, Ki-67的表达存在差异( $P < 0.05$ )。Luminal B亚型与其他各亚型之间, LRP的表达也存在差异( $P < 0.05$ )。在Luminal A与Luminal B亚型中, Ki-67、LRP表达均存在差异( $P < 0.05$ );但都在Luminal B亚型中高表达。其他各亚型之间表达无差异( $P > 0.05$ , 表2)。

表 1 不同乳腺癌亚型与临床病理特征的关系[ n( % ) ]

Tab.1 Relationship between clinicopathological features and different subtypes of breast cancer [ n( % ) ]

Item	Luminal B [ N = 39( 19.2% ) ]	Luminal A [ N = 99( 48.8% ) ]	HER2 over-expression [ N = 33( 16.3% ) ]	Base-like [ N = 32( 15.7% ) ]	P
Age					
≥50	23( 59.0% )	64( 64.6% )	15( 45.5% )	9( 28.1% )	<0.01
<50	16( 41.0% )	35( 35.4% )	18( 54.5% )	23( 71.9% )	
Clinical stage					
I	15( 38.5% )*	62( 62.6% )*	11( 33.3% )*	14( 43.8% ) <sup>△</sup>	<0.05
II	19( 48.7% )	31( 31.3% )	14( 42.4% )	13( 40.6% )	
III	5( 12.8% )	6( 6.1% )	8( 24.3% )	5( 15.6% )	
Histological grade					
I	2( 5.1% )	28( 28.9% )	1( 1.2% )	1( 4.0% )	<0.01
II	16( 41.0% )	44( 44.9% )	6( 20.0% )	4( 12.5% )	
III	21( 53.9% )	27( 26.2% )	26( 78.8% )	27( 83.5% )	
Tumor size					
<2 cm	25( 64.1% )	79( 79.8% )	16( 48.5% )	18( 56.3% )	<0.01
≥2 cm	14( 35.9% )	20( 20.2% )	17( 51.5% )	14( 43.7% )	
Lymph node metastasis					
+	17( 43.6% )	27( 27.3% )	13( 39.4% )	22( 68.7% )	<0.01
-	22( 56.4% )	72( 72.7% )	20( 60.6% )	10( 31.3% )	
Pathology type					
Ductal cancer	30( 76.9% )	67( 67.7% )	27( 81.8% )	26( 81.2% )	>0.05
Non-ductal cancer	9( 23.1% )	32( 32.3% )	6( 18.2% )	6( 18.8% )	

\* P < 0.05 vs II or III stage; <sup>△</sup> P < 0.05 vs III stage

表 2 Ki-67 和 LRP 在各乳腺癌亚型中的表达

Tab.2 Expressions of Ki-67 and LRP in different subtypes of breast cancer

Subtype	N	Ki-67			LRP		
		+	-	Positive rate( % )	+	-	Positive rate( % )
Luminal A	99	67	32	67.7	66	33	66.7
Luminal B	39	36	3	93.1*	33	6	86.2 <sup>△</sup>
HER2 over-expression	33	30	3	69.6	20	13	60.8
Base-like	32	26	6	81.7	16	16	50.0

\* P < 0.05 vs Luminal A or HER2 over-expression subtype; <sup>△</sup> P < 0.05 vs Luminal A or HER2 over-expression or base-like subtype

### 2.3 Luminal B型乳腺癌中 Ki-67、LRP 表达与临床疗效间的关系

39 例 Luminal B 型乳腺癌患者经过术后化疗,完全缓解 (CR) 13 例,部分缓解 (PR) 5 例,稳定 (SD) 18 例,疾病进展 (PD) 3 例。Ki-67 表达阳性的 36 例 Luminal B 型乳腺癌患者中,化疗有效率为 44.4% (16/36),表达阴性患者中化疗有效率为 66.7% (2/3),两组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。LRP 表达阳性的 33 例 Luminal B 型乳腺癌患者中,化疗有效率为 39.4% (13/33),表达阴性患者中化疗有效率为 83.3% (5/6),两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,表 3)。

表 3 Luminal B 型乳腺癌患者 Ki-67 及 LRP 的表达与化疗疗效的关系

Tab.3 Relationship between expressions of Ki-67 and LRP and chemotherapy outcomes of Luminal B breast cancer patients

Item	N	Ki-67			LRP		
		+	-	P	+	-	P
CR + PR	18	16	2	0.458	13	5	0.047
SD + PD	21	20	1		20	1	

CR: Complete response; PR: Partial response;  
SD: Stable disease; PD: Progressive disease

### 2.4 Luminal B型乳腺癌中 Ki-67 与 LRP 表达的相关性

结果(图 1)显示,33 例 LRP 阳性的 Luminal B 型乳腺癌组织中,Ki-67 蛋白的阳性表达率为 93.4% (31/33);6 例 LRP 阴性表达的组织中 Ki-67 的阳性率为 83.3% (5/6)。经 Spearman 相关分析, $r = 0.144$ , $P > 0.05$ ,两者在 Luminal B 型乳腺癌中表达并无相关关系,但存在相关趋势。

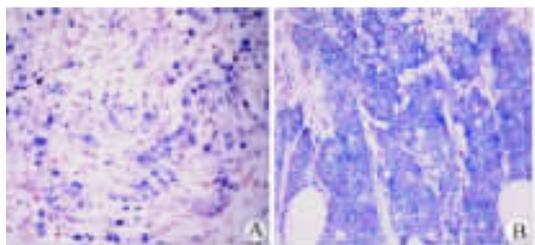


图 1 Luminal B 型乳腺癌组织中 Ki-67 和 LRP 的表达 (×400)  
Fig.1 Expression of Ki-67 and LRP in Luminal B type breast cancer tissues (×400)  
A: Ki-67; B: LRP

## 3 讨论

乳腺癌是对化疗比较敏感的实体肿瘤,临床上乳腺癌辅助疗法的选择除了根据病人的年龄、肿瘤的大小、组织分级、淋巴结转移外,激素受体和 HER2 的表达已经成为首选的参考指标<sup>[6]</sup>。但是乳腺癌的发生已不再被认为是单因素的疾病,而是多种因素协同作用的结果;其中包括了不同生物学特性的亚型,各种亚型有着不同的临床特点、病理特点,激素受体、原癌基因、抑癌基因的表达也各不相同。本研究通过检测 203 例乳腺癌的 ER、PR 和 HER2 的表达情况,发现不同亚型乳腺癌的临床病理特点是不同的,基因表达上也存在差异,因此对临床化疗的反应有所不同。内分泌治疗及基因靶向治疗在临床已广泛展开,尽管治疗的有效率已经有了很大的提高,但仍有部分激素受体阳性的乳腺癌复发,其对激素及靶向治疗的反应效果甚微<sup>[7]</sup>,提示其他因素在乳腺癌的演进中起着不小的作用。

Ki-67 蛋白是一种定位于细胞核的非组蛋白核蛋白,是检测细胞增殖的最可靠的指标<sup>[8]</sup>,也可被作为 Luminal A 型与 B 型乳腺癌区分的生物学指标<sup>[12]</sup>。乳腺癌中 Ki-67 高表达,对乳腺癌的预后是个不利的因素<sup>[9]</sup>。研究<sup>[10-11]</sup>表明,尽管使用了内分泌及靶向疗法,Luminal B 型乳腺癌比 luminal A 型的预后差,且复发率高,提示在 HER2 阳性表达的基础上,还存在别的基因的过度表达。本研究在检测 203 例乳腺癌组织中 Ki-67 表达时发现,Luminal B 比较 Luminal A 及 HER-2 过表达亚型,Ki-67 表达的阳性率明显偏高。

LRP 是 1993 年 Scheffer 等<sup>[13]</sup>从非小细胞肺癌 SW-1573 / 2R120 耐药细胞系中发现的一种耐药相关蛋白,是人的穹隆体蛋白 (major vault protein, MVP)。穹隆体蛋白具有 2 种功能:能封闭核孔阻止抗癌药物进入细胞核内;能将进入细胞内的抗癌药运入胞质囊泡,通过胞吐方式将药排出细胞,造成细胞内药物浓度下降,从而使细胞发生耐药<sup>[14]</sup>。检测肿瘤组织中 LRP 的表达水平有助于预测肺癌、卵巢癌、急性淋巴细胞白血病、乳腺癌等化疗的疗效。Herlevsen 等<sup>[15]</sup>研究发现,膀胱癌细胞 MVP 基因缺失后,对多柔比星的敏感性明显增强且核内药物浓度增高。Silva 等<sup>[16]</sup>发现,MVP 高表达可能也是头颈部鳞状细胞癌放疗抵抗的一种预测指标。初治乳腺癌对新辅助化疗存在原发耐药者,其耐药相关基因蛋白表达偏高,其中包括 LRP 的过表达<sup>[17]</sup>。LRP 基因的扩增或蛋白过表达是产生多药耐药 (MDR)

的一个重要机制,因此检测 LRP 蛋白表达对于临床制定化疗方案具有指导作用<sup>[18-19]</sup>。本组结果显示, Luminal B 型乳腺癌与其他各亚型比较,LRP 的表达明显偏高;同时,LRP 阳性组的化疗有效率明显低于阴性组。Pohl 等<sup>[20]</sup>报道,99 例乳腺癌 LRP 表达阳性率为 88%。本研究中 Luminal B 型乳腺癌中 LRP 的表达与之相似,但其他亚型明显偏低,可能说明 LRP 的高表达集中在 Luminal B 型乳腺癌。

本研究发现,Ki-67 与 LRP 在 Luminal B 型乳腺癌中的表达无相关性,但存在相关的趋势。两者的联合检测可以从细胞的增殖和耐药两方面考虑 Luminal B 型乳腺癌对化疗敏感性及其与 Luminal A 型之间可能存在的差异。Luminal B 型乳腺癌中 LRP 高表达可能与其术后化疗的疗效之间存在相关性,在临床治疗中应加以考虑。

### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours [ J ]. *Nature*, 2000, 406( 6797 ): 747-752 .
- [ 2 ] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98( 19 ): 10869-10874 .
- [ 3 ] Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, *et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study [ J ]. *JAMA*, 2006, 295( 21 ): 2492-2502.
- [ 4 ] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, *et al.* The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13( 8 ): 2329-2334.
- [ 5 ] Potemski P, Pluciennik E, Bednarek AK, Kusinska R, Kubiak R, Jesionek-Kupnicka D, *et al.* Ki-67 expression in operable breastcancer: a comparative study of immunostaining and a real-time PCR assay [ J ]. *Pathol Res Pract*, 2006, 202( 7 ): 491-495.
- [ 6 ] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [ J ]. *N Engl J Med*, 2001, 344( 11 ): 783-792.
- [ 7 ] Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, Citron ML, Budman DR, Goldstein LJ, *et al.* Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer [ J ]. *JAMA*, 2006, 295( 14 ): 1658-1667.
- [ 8 ] Hall PA, Levison DA, Woods AL, Yu CC, Kellock DB, Watkins JA, *et al.* Proliferating cell nuclear antigen( PCNA ) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms [ J ]. *Pathol*, 1990, 162( 4 ): 285-294.
- [ 9 ] de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, *et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients [ J ]. *Br J Cancer*, 2007, 96( 10 ): 1504-1513.
- [ 10 ] Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, *et al.* The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms [ J ]. *BMC Genomics*, 2006, 27( 7 ): 96.
- [ 11 ] Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Monville F, Fekairi S, Jacquemier J, Birnbaum D, *et al.* How to best classify breast cancer: conventional and novel classifications [ J ]. *Int J Oncol*, 2005, 27( 5 ): 1307-1313.
- [ 12 ] Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, *et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with Luminal B breast cancer [ J ]. *Natl Cancer Inst*, 2009, 101( 10 ): 736-750.
- [ 13 ] Schepher RJ, Broxferman HJ, Scheffer GL, Kaaijk P, Dalton WS, van Heijningen TH, *et al.* Overexpression of a M( r )110,000 vesicular protein in non-p-glycoprotein-mediated multidrug resistance [ J ]. *Cancer Res*, 1993, 53( 7 ): 1475-1479.
- [ 14 ] Meschini S, Macra M, Calcabrini A, Monti E, Gariboldi M, Dolfini E, *et al.* Role of the lung resistance-related protein( LRP ) in the drug sensitivity of cultured tumor cells [ J ]. *Vitro*, 2002, 16( 4 ): 389-391.
- [ 15 ] Herlevsen M, Oxford G, Owens CR, Conaway M, Theodorescu D. Depletion of major vault protein increases doxorubicin sensitivity and nuclear accumulation and disrupts its sequestration in lysosomes [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6( 6 ): 1804-1807.
- [ 16 ] Silva P, West CM, Slevin N, Valentine H, Ryder WD, Hampson L, *et al.* Tumor expression of majorvault protein is an adverse prognostic factor for radiotherapy outcome in oropharyngeal carcinoma [ J ]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69( 1 ): 133-140.
- [ 17 ] 刘鹏熙,李幸运,周瑞芳,王—安.多种耐药基因蛋白在初治乳腺癌中的表达 [ J ]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12( 9 ): 3-7.
- [ 18 ] 王 洁,刘叙仪,蒋 薇,梁 莉,方 健,安彤同,等. LRP MBP MDR1 基因在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义 [ J ]. *中华肿瘤杂志*, 2000, 22( 4 ): 304-307.
- [ 19 ] Schneider J, Gonzalez Rocas S, Po lan M, Lucas R, Tejerina A, Martin M, *et al.* Expression of LRP and MDR1 in locally advanced breast cancer predict axillary node invasion at the time of rescue mastectomy after induction chemotherapy [ J ]. *Breast Cancer Res*, 2001, 3( 3 ): 183-191.
- [ 20 ] Pohl G, Filipits M, Suchomel RW, Stranzl T, Depisch D, Pirker R. *et al.* Expression of lung resistance protein( LRP ) in primary breast cancer [ J ]. *Anticancer Res*, 1999, 19( 6B ): 5051-5055.

[ 收稿日期 ] 2009 - 10 - 29

[ 修回日期 ] 2009 - 12 - 18

[ 本文编辑 ] 王 莹