

ER、PR、Her - 2 与 VEGF 在乳腺癌组织中的表达及其相互关系的研究进展

张玉洲 赵芳 徐高磊 江飞 孙少霖 马守霞 肖华

摘要 乳腺癌标志物雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体2(Her-2)、血管内皮生长因子(VEGF)在乳腺癌早期诊断、普查、治疗、复发、转移、预后等方面都有重要的意义。三阴性乳腺癌(ER、PR、Her-2均为阴性)因具有特殊的生物学行为及临床病理特征,故对常规治疗疗效欠佳,且预后较差。VEGF是一种重要的血管生成刺激因子,目前,以VEGF为靶点的抗血管化治疗已进入临床试验阶段,是治疗乳腺癌的最新方法,其中人工合成的VEGF单克隆抗体—贝伐单抗,将可能成为临床治疗三阴性乳腺癌的一个新靶点。

关键词 乳腺癌 ER PR Her-2 血管内皮生长因子

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.008

乳腺癌(breast cancer)是妇女最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁人类的健康和生命,占总癌症患者中的23%,在14~54岁女性癌症中,乳腺癌是引起死亡的第一大原因^[1]。随着医疗水平的不断提高,在乳腺癌诊断研究方面有了很大的进步,但如何准确全面评估乳腺癌患者的预后,为制定最佳临床治疗方案提供可靠的理论依据,目前还缺乏报道。国外研究发现,乳腺癌患者雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)均为阴性,则预后较差,这提示检测ER和PR的表达情况,对于判断乳腺癌的预后有重要参考价值^[2]。人表皮生长因子受体2(Her-2/neu)在乳腺癌患者中有20%~30%的过表达现象,对乳腺癌的预后、治疗有重要意义。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)即为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(Her-2)均阴性表达的乳腺癌,是一种独立、特殊的临床病理类型,侵袭性较强、预后差^[3]。目前,TNBC的研究已逐渐发展成为国内外乳腺癌临床科研的新热点。

1971年,Folkman首先提出肿瘤的生长依赖新生血管的生成,即肿瘤血管生成概念,如果没有血管生成,则实体瘤的生长不会超过1mm³,说明肿瘤的生长、侵袭与转移在很大程度上依赖于血管生成^[4]。

关于肿瘤血管生成的分子机制,目前尚未形成定论,但先前研究已证实有数十种促血管生成、抑血管生成的因子参与其中,而血管内皮生长因子(VEGF)被认为可能是最强烈的促血管生成因子,在乳腺癌中也具有重要的预后价值^[5]。VEGF在机体各器官系统肿瘤中研究较广泛,其人工合成的VEGF单克隆抗体——贝伐单抗,目前被认为是最成熟的阻止血管生成的药物。贝伐单抗是一种针对血管内皮生长因子的重组人源化单克隆抗体,含有人类IgG片段(93%)及鼠源结构(7%),其轻链可变区由鼠源部分构成,能够特异性地与VEGF相结合,阻碍VEGF与内源性VEGFR的结合,抑制其生物学活性,有效减少新生血管形成,从而达到抑制肿瘤生长的目的^[6]。本文将对ER、PR、Her-2与VEGF在乳腺癌组织中的相互关系做简要综述,并探讨其成为三阴性乳腺癌临床治疗靶点的可能性,为全面判断乳腺癌预后、更好地实现个体化治疗提供新的指标与方案。

一、ER、PR、Her-2概況

1. 雌激素受体(estrogen receptor, ER):乳腺的正常生长发育、细胞增生均受雌激素与孕激素影响,在正常的乳腺组织中,存在有ER、PR表达,能够调节乳腺组织细胞生长与分化。1971年,研究者发现在部分乳腺癌细胞中,存在雌激素受体,如果患者体内雌激素受体阳性,再给予雌激素治疗,则促进肿瘤细胞的生长发育;若切断雌激素来源,就会有好的治疗效果。而雌激素受体阴性的患者,切断雌激素来源后,并没有明显疗效,这表明ER在乳腺癌中的过表达同

基金项目:开封市科技计划发展项目(20120318)

作者单位:475000 河南省开封市妇产医院(张玉洲、赵芳、江飞、孙少霖、马守霞、肖华);450000 郑州大学基础医学院(徐高磊)

乳腺癌的发生存在一定的相关性^[7]。ER 是核受体蛋白超家族中的重要成员之一,主要作用是调节癌变基因与肿瘤抑制基因的表达,从而诱导或抑制肿瘤的发生、发展。如 ER 基因发生突变,也可能会导致乳腺癌,其可能机制是突变后的 ER 对雌激素的敏感度显著增强,导致细胞过度增生,诱发乳腺癌发生^[8]。

体内的雌激素与雌激素受体(ER)结合,调节许多靶器官组织的生长、分化及其功能。乳腺、子宫中都表达有 ER α 、ER β ,ER α 分布在第 6 条染色体上,而 ER β 位于第 14 条染色体上,传统观念上,认为雌激素通过单一受体 ER α 发挥主要的生物学效应,但通过对 ER β 的深入研究,惊奇的发现 ER 与乳腺癌有着微妙的关联^[9]。随着分子生物学技术的不断进步,研究者认为雌激素有可能通过 ER α 、ER β 信号途径,直接作用于乳腺上皮,研究证明,乳腺组织中同时有 ER α 、ER β 表达,而 ER β 在人乳腺癌组织中表达降低,甚至消失^[10]。Speirs 等采用免疫组化方法 RT-PCR 从 mRNA 水平、受体蛋白方面研究证实,ER α 、ER β 在人体的正常乳腺组织中都有表达,且 ER β 有可能是正常乳腺组织的“优势受体”^[11]。另外,如果 ER α mRNA 表达水平上调,则会促使转移生长因子 α (TGF- α)表达上升,进一步促使肿瘤发生;ER β mRNA 表达水平下调,则对 ER α 的抑制作用就会有所减弱,肿瘤细胞对雌激素的敏感度增加,导致肿瘤的发生^[12]。

2. 孕激素受体(progesterone receptor, PR):乳腺癌雌激素受体、孕激素受体是性激素受体,也存在于正常的乳腺上皮细胞,属于核受体超家族中的一类甾体激素受体。孕激素受体是体内的雌激素和雄激素受体相结合,相互诱导形成的产物^[13]。人体内的乳腺细胞,其生长、发育的调节依赖于雌激素和孕激素的周期性改变,而孕激素的作用需要雌激素的运动,即雌激素进入细胞内与受体结合后,会形成一种激素-受体复合物,再逐渐移向核内,引发基因转录,进而合成新的蛋白,包括 PR^[14]。因此,可以认为 PR 的合成必须有雌激素作为启动,PR 的合成接受 ER 的控制和调节,如缺乏 ER,则不能够合成 PR,说明 PR 的表达证明了细胞内 ER 的功能机制的完整性,是确定雌激素反应途径完整性的典型标志,故可认为 PR 的出现证明了 ER 功能机制的完整性,PR 在孕激素存在的前提下,能够显著抑制乳腺癌细胞株的生长、发育,进而抑制肿瘤细胞浸润、转移。

3. 人表皮生长因子受体 2 (Her-2):Her-2 基

因又称之为 Her-2/neu 基因或 C-erbB2 基因,1985 年,Her-2 就被确认为 v-erb-B2 相关的原癌基因。在正常组织细胞中,Her-2 的表达、功能尚不十分清楚,但是在乳腺癌患者中,通过对其发病机制、临床预后、转移方面的详细研究,发现 Her-2 的基因扩增、蛋白的过表达始终贯穿于乳腺癌的发生、发展进程中,尤其是 Her-2 基因的单克隆抗体——Herceptin,更是在临幊上得到了广泛的应用^[15]。Her-2/neu 基因最早是起源于乙基亚硝脲引起的大鼠神经母细胞瘤株中,随着对 Her-2 基因的深入研究,大量研究表明该基因与机体多种恶性肿瘤有着密切的关系,特别是乳腺癌的发生、发展^[16]。Her-2 诱导肿瘤发生的基本机制是由 Her-2/neu 基因扩增所引起,在单个上皮细胞内,连续产生多于正常的两个基因拷贝,促使 Her-2/neu 基因转录增加,造成 Her-2 mRNA 水平显著升高,与此同时,Her-2 蛋白合成逐渐增加致使细胞表面过度表达。

4. 三阴性乳腺癌:乳腺癌属一种异质性疾病,随着对其肿瘤生长、临床进展分子机制研究的深入,发现存在着不同生物学行为的乳腺癌亚型。三阴性乳腺癌(TNBC)即为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(Her-2)均阴性表达的乳腺癌,占全部乳腺癌总数的 10%~20%,主要发生于绝经前年轻女性^[17]。研究结果显示,种族不同,其 TNBC 发病比例完全不相同,其中,非洲裔美国妇女比例较高约 39%,而韩国三阴性乳腺癌比例是 14.7%,日本为 15%^[18]。Cleator 等^[19]采用 cDNA 微阵列技术,对乳腺癌患者基因表达特征进行全面分析后,将乳腺癌分为正常乳腺样型、管腔 A 型、管腔 B/C 型、基底细胞样型、Her-2 过表达型共 5 种亚型,大多数研究者认为,基底样乳腺癌与 TNBC 具有很多相似的生物学特性,但并非完全相同。

TNBC 具有特殊的自身生物学行为,临床进展较快且生存周期短,且预后较其他类型乳腺癌差。目前,针对三阴性乳腺癌的治疗,缺乏最佳治疗方案,一般采用常规标准治疗,早在 1978 年,回顾性分析研究表明,与其他类型的乳腺癌相比,TNBC 对化疗有较高的敏感度,但由于其潜在的耐药机制,临幊上一般采用多药联合和序贯化疗,如环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-FU、阿霉素+环磷酰胺序贯紫杉醇、紫杉类+卡铂等^[20]。TNBC 不表达 ER、PR,故不能针对这些靶点采取治疗,但 EGFR 在三阴性乳腺癌中是过度特异性表达的,达到 54%,目前已研发了大量的靶向药

物,如贝伐单抗、特罗凯、易瑞沙、格列卫、拉帕替尼、达沙替尼(BMS-354825)等,大部分试验仍在进行当中^[21]。达沙替尼是一个口服的、小分子多靶点激酶抑制剂,是目前研究较成熟的Src抑制剂,另外,达沙替尼还可抑制三阴性乳腺癌细胞c-Kit表达,将达沙替尼用于治疗TNBC已进入临床试验阶段^[22]。

二、VEGF 概况

1. VEGF:迄今为止,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)被认为是功能最强、作用最直接、显著促进血管内皮细胞分裂增生的生长因子。早在1989年,Ferrara等^[23]首次在牛垂体滤泡星状细胞体外培养液中,分离纯化出来一种糖蛋白(即VEGF),不仅是内皮细胞的特异性有丝分裂原,也是一种血管通透性诱导因子。目前,研究发现VEGF家族共包含5大成员:VEGF(也称为VEGF-A)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、PGF(胎盘生长因子),5大成员均与血管发育、生成密切相关,而VEGF-C还与淋巴管内皮生成有关联。VEGF是一种高度选择性、特异性的血管内皮细胞有丝分裂原,在体外能够诱导内皮细胞增生、迁移,抑制内皮细胞凋亡;在体内,VEGF在血管生成中起着举足轻重的作用,促进血管生成、增强血管渗透性^[24]。

2. VEGF与乳腺癌:乳腺癌患者的预后,直接关系到患者的生活质量,也备受临床医生的重视。除了传统的预后指标,如临床分期、腋窝淋巴结状况、雌激素受体等,研发了一些新的指标,如肿瘤增生标志物、原癌基因活性、新生血管活性,目前还处于初步探索之中。近些年来,血管生成活性逐渐发展成为研究新热点,其中,生血管因子的表达水平,是评价生血管活性强度的良好指标。在与乳腺癌生长、发展、转移相关的众多生血管因子中,其表达量最高的是VEGF。1991年,Weidnor等率先提出在乳腺癌组织中,肿瘤血管生成同转移密切相关,自此以后,经过学者的不断研究,发现至少10余种促进血管生成活性物质,尤其以VEGF研究较广泛^[25]。

To 等^[26]在研究浸润性乳腺癌组织过程中,发现VEGF蛋白的表达水平与乳腺癌血管生成、早期的复发有一定关联。Brown^[27]研究发现,乳腺癌组织内的血管内皮细胞,高表达VEGF受体FLT-1、KOR。因此,VEGF在乳腺癌血管生成过程中扮演着重要的角色。Manders等对574例淋巴结阴性,且未行全身辅助治疗的乳腺癌患者采用EUSA法检测,发现VEGF是乳腺癌中一个独立的预后因素。Foekens等研究认

为,针对晚期乳腺癌患者,检测癌组织中VEGF蛋白含量,对其治疗效果有预示价值。

三、ER、PR、Her-2、VEGF之间的相互关系

临幊上如何确定乳腺癌患者的手术方式、辅助放疗方案、判断乳腺癌的预后,主要根据TNM分期、ER、PR、Her-2来决定的。根据ER、PR、Her-2在乳腺癌组织中的不同表达,将其分为导管A型(ER+、PR+/-、Her-2-)、导管B型(ER+、PR+/-、Her-2+)、TNBC型(ER-、PR-、Her-2-)、Her-2型(ER-、PR-、Her-2+)。随着临幊上Her-2过表达型靶向药物的不断应用,虽然乳腺癌的预后较前有所好转,但TNBC由于缺少多种内分泌治疗、靶向治疗药物,所以预后仍较差。Her-2基因引发乳腺癌生物学特征的具体机制还不十分清楚,但体外实验已经证实,Her-2可引起VEGF转录RNA及蛋白水平的增加,抑制Her-2的药物,如曲妥珠单抗可造成VEGF的降低。

ER、PR是判断患者预后、分子靶向治疗、术后化疗方案的选择的重要指标。研究表明,无论是ER(+)、PR(-)或是ER(+)、PR(+),但VEGF受体-2阳性的患者,他莫西芬治疗均无效。研究观察44例乳腺癌患者术前1天、术后第1、3、7、30、120天血清中血管内皮生长因子水平的变化情况,发现同VEGF水平降低组相比较,升高组中的ER表达明显降低,但Her表达则明显高于降低组。目前,在编码VEGF的基因中,意外发现了功能性雌激素反应序列,说明雌激素水平能调节人体乳腺癌细胞VEGF分泌量,体外实验中,也已证实雌激素、孕激素能刺激VEGF mRNA及其蛋白表达。在20%~30%的乳腺癌患者中,发病机制与Her-2基因的扩增及过表达有关,Her-2的过表达说明乳腺癌预后较差,并导致VEGF表达增多。

由于TNBC中ER、PR、Her-2均阴性表达,缺乏多种内分泌治疗、靶向治疗的靶点,虽然TNBC相对于其他类型乳腺癌来讲,对化疗药物较为敏感,但预后仍较差。目前,针对TNBC的靶向治疗,做了大量的临床研究,主要有血管生成抑制剂、多聚腺苷酸酶抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂等,特别是血管生成抑制剂——贝伐单抗,美国食品及药物监督管理局已于2008年批准贝伐单抗用于转移性乳腺癌的治疗。随着基础医学、分子生物学、临幊医学研究的进步,也将为乳腺癌患者的预后带来更多有价值的参考指标,为患者提供更具体的个体化治疗方案。

乳腺癌中 VEGF 蛋白的表达,在肿瘤血管生成、生长、转移中起着重要作用,VEGF 作为三阴性乳腺癌治疗靶点的研究正在进行中,但是,血管生成依赖于多种因子参与,而如果单纯针对一种因子治疗,可能会造成其他因子的代偿,且伴随大量抗血管生成药物的临床应用,最终并发症也较多。现在,临幊上正在尝试采用持续、低剂量抗血管生成药物治疗乳腺癌,但具体效果有待于进一步验证。

综上所述,虽然 TNBC 的临幊表现、病理学特征有助于更好地治疗 TNBC,但它仍然是乳腺癌中的一个特殊亚群,缺乏可靠的内分泌治疗、靶向药物治疗。现有资料显示,采用新辅助化疗达到 pCR 的 TNBC 患者,其预后较好,而有残余癌组织的预后仍然较差。针对 TNBC 的靶向治疗也在深入研究中,其中血管内皮生长因子(VEGF)、BRCA-1、ERGF 的研究最为热门。抗血管生成治疗为乳腺癌患者带来了福音,针对 VEGF 的研究会为三阴性乳腺癌患者开辟一条新的路径。目前,抗 VEGF 药物的研究大多还处于临幊初级阶段,其最佳药物剂量、用药时间、配伍方案等还需要众多医学者的一致努力,相信在未来的几年里,针对三阴性乳腺癌的治疗,会不断涌现出更权威的辅助化疗方案及靶向药物,进而提高整个乳腺癌团体的生存率。

参考文献

- 1 Lu SM, Nelson JA, Fischer JP, et al. The impact of complications on function, health, and satisfaction following abdominally based autologous breast reconstruction: a prospective evaluation [J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014, 67(5):682-692
- 2 Mohajeri A, Zarghami N, Pourhasan Moghadam M, et al. Prostate-specific antigen gene expression and telomerase activity in breast cancer patients: possible relationship to steroid hormone receptors [J]. Oncol Res, 2011, 19(8-9):375-380
- 3 Schiavon G, Tonini G. Hormone - biological therapy in breast cancer: preclinical evidences, clinical studies and future directions [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2010, 10(1):3-18
- 4 Ghorab MM, El-Gazzar MG, Alsaïd MS. Synthesis and anti-breast cancer evaluation of novel N-(guanidinyl) benzenesulfonamides [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(4):5582-5595
- 5 Zhang SJ, Hu Y, Qian HL, et al. Expression and significance of ER, PR, VEGF, CA15-3, CA125 and CEA in judging the prognosis of breast cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6):3937-3940
- 6 Hu HJ, Li SG, Liu J, et al. Detection of the expression of HER2 using CdTe/ZnSe core/shell quantum dots as fluorescence probe in breast cancer cells [J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2011, 40(7):484-486
- 7 Hooshmand S, Ghaderi A, Yusoff K, et al. Differentially expressed proteins in ER+ MCF7 and ER- MDA-MB-231 human breast cancer cells by RhoGDI-α silencing and overexpression [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(7):3311-3317
- 8 Cheong SJ, Jang D, Jeong HJ, et al. Reduction of stimulated sodium iodide symporter expression by estrogen receptor ligands in breast cancer cells [J]. Nucl Med Biol, 2011, 38(2):287-294
- 9 Kim JY, Yi BR, Go RE, et al. Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 37(3):1264-1274
- 10 Mayer IA, Abramson VG, Isakoff SJ, et al. Stand up to cancer phase Ib study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(12):1202-1209
- 11 Baker ME, Uh KY. Evolutionary analysis of the segment from helix 3 through helix 5 in vertebrate progesterone receptors [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2012, 132(1-2):32-40
- 12 Sivik T, Jansson A. Progesterone and levonorgestrel regulate expression of 17βHSD-enzymes in progesterone receptor positive breast cancer cell line T47D [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 422(1):109-113
- 13 Daltoé RD, Madeira KP, de Carvalho AA, et al. Evaluation of the progesterone receptor status in breast cancer using three different antibodies: a comparison by Allred score system [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 7(1):331-339
- 14 Bessonova L, Taylor TH, Mehta RS, et al. Risk of a second breast cancer associated with hormone-receptor and HER2/neu status of the first breast cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(2):389-396
- 15 李文华, 孙奇, 覃希, 等. ER、PR、C-erbB-2、HMFG 在乳腺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 山东医药, 2011, 51(47):54-56
- 16 Verma S, Joy AA, Rayson D, et al. HER story: the next chapter in HER-2-directed therapy for advanced breast cancer [J]. Oncologist, 2013, 18(11):1153-1166
- 17 Costarelli L, Malavolta M, Giacconi R, et al. In vivo effect of alpha-bisabolol, a nontoxic sesquiterpene alcohol, on the induction of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice [J]. Oncol Res, 2010, 18(9):409-418
- 18 Chen TC, Cho HY, Wang W, et al. A novel temozolamide-perillyl alcohol conjugate exhibits superior activity against breast cancer cells in vitro and intracranial triple-negative tumor growth in vivo [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(5):1181-1193
- 19 Cleator SJ, Palmieri C, Coombes CR. The ethnic profile of triple-negative breast cancer [J]. Onkologie, 2008, 31(11):580-582
- 20 Dieci MV, Criscitiello C, Goubar A, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study [J]. Ann Oncol, 2014, 25(3):611-618

(下转第 74 页)

讨 论

调强适形放疗肿瘤靶区适形度高,能给靶区足够剂量的精确照射,并能减少危及器官剂量,是目前食管癌最主要放疗方法^[5~8]。目前多数放疗中心只进行1次疗前放疗计划设计,并贯穿于整个放疗过程,Yaremko等报道肿瘤靶区前后左右方向外放0.8cm,上下外放1.8cm能够保证绝大部分情况下保证足够的照射范围。由于食管是纵行肌性器官,上接咽喉,下连胃,移动度大,在放疗过程中受到不同方向牵拉导致肿瘤退缩不均匀而出现放疗靶区的位移,可能导致肿瘤组织漏出放疗靶区或正常组织受到不适当照射,如何准确预测肿瘤靶区移动是确定放疗计划靶区的关键。

王奇峰等^[2]报道对29例接受单纯放疗的食管癌调强放疗中解剖学动态变化规律和靶体积变化观察,发现在放疗20次时肿瘤体积变化最明显,建议部分患者需要做二次放疗计划修改使肿瘤靶区获得合理剂量。王金之等^[4]报道32例胸段食管癌患者分别于放疗前及10、20、30次时进行4DCT增强扫描,结果显示放疗20次时,肿瘤体积与左右方向位移呈正相关($P=0.012$),随着放疗次数增加,不仅肿瘤会发生位移,而且肿瘤实际体积及肿瘤长度都有一定程度退缩,认为对放疗敏感,肿瘤退缩明显者有必要重新定位修改靶区计划,以确保与实际肿瘤体积相匹配的高剂量照射。本研究结果显示在放疗20次时肿瘤退缩最明显,其次为前10次,后10次肿瘤退缩最少,与文献报道大致相仿^[2,4]。其中原因可能是前面20次肿瘤组织血管丰富,供氧好,放射敏感度好,肿瘤退缩快;而最后10次放疗,肿瘤及正常组织充血水肿,放射敏感度差,肿瘤退缩慢,而且肿瘤及周围组织充血水肿在CT上无法区别,导致测量结果偏大。本研究结果显示在放疗20次时肿瘤中心位移最明显,主要表现在左右方向和前后方向,而上下方向基本无变化。

(上接第31页)

- 21 Noh S, Kim do H, Jung WH, et al. Expression levels of serine/glycine metabolism - related proteins in triple negative breast cancer tissues [J]. Tumour Biol, 2014, 35(5):4457~4468
- 22 Bakker JL, Meijers - Heijboer H, Verheul H. Novel strategies towards the use of anti - angiogenic agents in breast cancer [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 717(1~3):36~39
- 23 Ferrara A. Nuclear imaging in breast cancer [J]. Radiol Technol, 2010, 81(3):233~246
- 24 Zhang Y, Xu S, Lin J, et al. mTORC1 is a target of nordihydroguaiaretic acid to prevent breast tumor growth in vitro and in vivo [J].

提示在放疗20次时修改靶区计划,可以减少肺部及心脏正常组织的照射剂量,从而避免正常组织受到较高剂量照射而增加并发症的风险。本研究结果显示肿瘤中心位移与病变部位无明显相关性($P > 0.05$),与文献报道不符,可能与本研究样本数较少有关^[4]。

本研究结果表明,胸段食管鳞癌在调强放疗过程中,在不同放疗次数时原发肿瘤在三维方向上均有缩小,在左右方向及前后方向的肿瘤中心位移明显,其中放疗20次时肿瘤退缩和中心位移最为明显。建议对原肿瘤体积大且放疗敏感或临近危及器官等患者,应考虑放疗20次时予以重新定位修改放疗计划,以避免危及器官过量照射。由于本研究样本量偏少,未进行分层分析,尚未明确哪些特征食管癌患者需要重新修改放疗计划,今后有待于开展大样本前瞻性临床研究。

参考文献

- 1 于金明,殷蔚伯,李宝生. 肿瘤精确放射治疗学 [M]. 济南:山东科学技术出版社,2002:693
- 2 王奇峰,章文成,陈辛元,等. 食管癌简化调强放疗中靶体积变化及对初始计划剂量学影响 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2010, 19(6): 512~516
- 3 张大权,王建文,胡作怀,等. 肿瘤精确放疗过程中位移误差与分析 [J]. 遵义医学院学报, 2011, 34(2):155~157
- 4 王金之,李建彬,戚焕鹏,等. 基于放疗中重复四维CT的食管癌大体肿瘤体积与位移的相关性 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2014, 23(1):36~39
- 5 Fu WH, Wang LH, Zhou ZM, et al. Comparison conformal intensity - modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy upper esophageal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(8): 1098~1102
- 6 孔洁,韩春. 食管癌精确放疗疗效评价 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(2):114~117
- 7 Tu L, Sun L, Xu Y, et al. Paclitaxel and cisplatin combined with intensity - modulated radiotherapy for upper esophageal carcinoma [J]. Radiat Oncol, 2013, 8:75
- 8 林德荣,叶尚月,朱胜裕,等. 调强放疗同步化疗治疗中晚期食管癌的疗效观察 [J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(2):157~160

(收稿日期:2014-07-21)

(修回日期:2014-08-29)

Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(2):379~388

- 25 Li H, Chen K, Su F, et al. Preoperative CA 15-3 levels predict the prognosis of nonmetastatic luminal A breast cancer [J]. J Surg Res, 2014, 189(1):48~56
- 26 Toi M, Yamashiro H, Tsuji W. Risk reduction of distant metastasis in hormone - sensitive postmenopausal breast cancer [J]. Breast Cancer, 2009, 16(3):207~218
- 27 Brown P. Prevention: targeted therapy - anastrozole prevents breast cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014, 11(3):127~138

(收稿日期:2014-05-27)

(修回日期:2014-06-16)