

- [8] Bass JL, Kalra CS, Arora R, et al. Initial human experience with the Amplatzer perimembranous ventricular septal occluder device [J]. Cathet Cardiovasc Interv, 2003, 58(2): 238-245.
- [9] 李军, 张军, 段云燕, 等. 胸超声心动图与血管造影在室缺封堵术中的互补价值[J]. 中国超声医学杂志, 2005, 21(6): 433-435.
- [10] Vander Velde ME, Sanders SP, Keane JF, et al. Transesophageal echocardiographic guidance of transcatheter ventricular septal defect closure [J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 23(11): 1660-1665.
- [11] 高东梅, 宋军, 杨冬艳, 等. 超声心动图在先天性心脏病封堵术围手术期中应用价值的探讨[J]. 吉林医学, 2007, 28(11): 1258-1259.
- [12] 高磊, 张密林, 崔史杰, 等. 室间隔缺损介入治疗中封堵器的选择[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(1): 67-69.
- [13] 胡海波, 蒋世良, 徐仲英, 等. 儿童膜周部室间隔缺损介入治疗的临床评价[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(11): 808-812.
- [14] 马依彤, 杨毅宁, 汤宝鹏, 等. 应用 Amplatzer 偏心性封堵器介入治疗膜部室间隔缺损[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2003, 11(2): 60-62.
- [15] 赵仙先, 秦永文, 王尔松, 等. 自制双盘状室间隔缺损封堵器经导管闭合小儿膜周部室间隔缺损[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(10): 1124-1126.
- [16] 孙万峰, 张国培, 崔婷, 等. 国产偏心室间隔缺损封堵器在峡内型室间隔缺损封堵中的临床应用[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(3): 232-233.
- [17] Ghofrani HA, Rose E, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(1): 158-164.
- [18] Rubin LJ, Badesch DB, Bars RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2002, 346(12): 896-903.
- [19] Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(8): 1380-1386.
- [20] Karatzas AA, Narang I, Rosenthal M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with oral sildenafil [J]. Respiration, 2004, 71(2): 192-194.
- [21] 程蕾蕾, 潘翠珍, 舒先红, 等. 超声心动图在房、室间隔缺损封堵术中的应用价值[J]. 复旦学报·医学版, 2003, 30(3): 270-272.
- [22] 郭燕丽, 宋治远, 李锐, 等. 超声心动图在经导管介入封堵室间隔缺损中的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2005, 7(6): 367-369.
- [23] 侯传举, 朱鲜阳, 邓东安, 等. 彩色多普勒超声心动图在室间隔缺损封堵术中的应用价值[J]. 心脏杂志, 2005, 17(3): 282-284.
- [24] 李田昌, 胡大一, 边红, 等. 膜周部室间隔缺损介入治疗的中远期疗效[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(40): 2846-2849.
- [25] 郑昭芬, 潘晓群, 杨天仑, 等. 室间隔缺损封堵术对心脏重构近、中期的影响[J]. 中南大学学报·医学版, 2007, 27(2): 320-322.
- [26] 石晶, 张军, 李军, 等. 超声心动图对室间隔缺损封堵术心脏血流动力学及其负荷的变化观测[J]. 心脏杂志, 2007, 19(4): 474-477.
- [27] 胡海波, 蒋世良, 程飞, 等. 超声心动图与左心室造影评价室间隔缺损封堵术后左心室功能变化的相关性研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2005, 13(5): 293-295.
- [28] 胡海波, 蒋世良, 徐仲英, 等. Amplatzer 封堵器治疗膜周部室间隔缺损近期疗效的评价[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(8): 592-594.
- [29] 李军, 张军, 李利, 等. 超声检查室间隔缺损封堵术并发症及原因分析[J]. 中国超声医学杂志, 2006, 22(8): 592-594.
- [30] Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension comparison with inhaled nitric oxide [J]. Circulation, 2002, 105(20): 2398-2403.
- [31] Kukreja RC, Ockaili R, Salloum F, et al. Cardioprotection with phosphodiesterase-5 inhibition—a novel preconditioning strategy [J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 77(1): 238-242.
- [32] Bonnell MR, Urdaneta E, Kirby DS, et al. Effects of sildenafil analogue UK 343 664 on a porcine model of acute pulmonary hypertension [J]. Ann Intern Med, 2002, 136(7): 515-512.
- [33] 张玉顺, 李寰, 刘建平, 等. 膜周部室间隔缺损介入治疗并发症的分析[J]. 中华儿科杂志, 2006, 43(1): 35-37.

(收稿日期:2008-03-10 修回日期:2008-04-08)

HER-2 在乳腺癌研究中的重要意义

王子锡

(广西凤山县人民医院, 凤山县 547600)

【关键词】 乳腺癌; 人类表皮生长因子

【中图分类号】 R 730.23 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2008)06-0864-04

原癌基因 HER-2 是人类表皮生长因子 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 家族的第二个成员, 该家族中的受体均位于细胞膜上, 在许多组织中都能发现。它在胎盘、胚胎上皮组织及许多肿瘤细胞中呈高表达, 而在正常组织中为阴性或微量表达。研究表明, 乳腺癌患者中 20% ~ 30% HER-2 呈高表达, 随着乳腺癌分子遗传学研究的深入, 乳腺癌的治疗策略发生了重大变化, 本文就此综述如下。

1 HER-2 的生物学特点

1.1 HER-2 的结构 HER-2 也称为 C-erbB-2 或 HER-2/neu,

原癌基因 HER-2 (即 ErbB-2), 位于染色体 17q21, 具有跨膜酪氨酸激酶活性的生长因子受体。由胞外结构域 (ECD)、跨膜结构域和细胞内结构域 (ICD) 三部分组成, 胞外结构域主要是由 2 个配体结合域 (RLD) 与 2 个富含半胱氨酸区构成^[1]。

1.2 HER-2 的生物学功能 迄今为止, 尚未发现与 HER-2/neu 高亲和力的特异性配体。但 HER-2/neu RLD 可与 EGFR 家族的其他成员及配体形成复合物, 参与细胞增殖信号的转导^[2]。HER-2 单体基本无活性, 必须形成二聚体才能产生活化信号。当细胞用 EGF 处理后, HER-2 和 EGFR 在功能上相关, 起反式激活作用。EGF 与 EGFR/HER-2 异质二聚体结合比与

EGFR均质二聚体结合具有更高的亲和力。而且,异质二聚体比相应的均质二聚体对正常和肿瘤细胞都有更大的刺激生长活性。HER-2 是 EGFR 家庭中表达更为广泛的受体,其过度表达的肿瘤细胞对化疗不敏感;它参与了抑制细胞凋亡,促进肿瘤细胞存活;上调血管内皮生长因子(vascular epithelial growth factor, VEGF)、血管通透性因子(vascular permeability factor, VPF)促进肿瘤新生血管生成,增强肿瘤细胞的侵袭力,破坏机体组织抗侵袭屏障等。因此,HER-2/neu 是肿瘤免疫治疗研究的一个重要靶分子^[3]。

2 HER-2 的检测

2.1 HER-2 的检测方法 在 DNA 水平上的检测有 Southern 印迹、slot 印迹、PCR、荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)和非荧光原位杂交等方法。在蛋白水平上的检测方法有免疫组化法(immunohistochemistry, IHC), Western 印迹及酶标免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)等。

各种检测方法对所检测的标本要求不同。Southern 印迹和 slot 印迹法要求标本为新鲜或冷冻的组织,价格昂贵而耗时;FISH 法可以检测被福尔马林处理过的组织,较 Southern 印迹和 slot 印迹法敏感,而且相对便宜,被认为是一种快捷的方式。近来的研究发现 FISH 法可以检测长期被石蜡包埋的组织块及细针穿刺的标本,因而有利于进行回顾性的分析或进行前瞻性的研究。在蛋白水平上的检测方法中,免疫组化法(IHC)最为常用,但由于使用不同的抗体,检查的结果出入较大。

2.2 HER-2 检测的临床意义

2.2.1 HER-2 与乳腺癌进展的关系:新近一些研究涉及 HER-2 基因的扩增和(或)蛋白的过表达是否可以预测乳腺疾病的进展和演变结局的问题。Vijver 等^[4]于 1988 年首次报告了在导管原位癌(DCIS)中 HER-2 蛋白的过表达与癌细胞低分化、粉刺癌等预后差的指标显著相关。之后的研究陆续发现 HER-2 蛋白的过表达与 DNA 非整倍体、P53 高表达、激素受体阴性、细胞增殖率高^[5],以及 DCIS 发展成为浸润性乳腺癌相关^[6]。因此认为,HER-2 蛋白的过表达可以预测 DCIS 的发展方向。在对乳腺良性疾病的研究中,Azacleh 的研究发现 HER-2 基因增殖的乳腺良性疾病发生乳腺癌的危险性明显增大,尤其在增生(包括典型或不典型增生)的病例中发生乳腺癌的几率较对照组高 7 倍^[7]。在众多采用 IHC 法的研究中发现,良性疾病中无 HER-2 蛋白的过表达,但在良性增生性疾病向 DCIS 转化的过程中,会出现 HER-2 蛋白的过表达^[6]。

2.2.2 HER-2 与乳腺癌转移的关系:HER-2/neu 基因主要是在人体的胚胎发育时期表达,它参与多种组织器官的生长发育。而在成人正常组织中此基因常以单拷贝存在,表达水平较低。在许多上皮来源的肿瘤如乳腺癌、卵巢癌和胃癌等肿瘤细胞中,HER-2/neu 基因常异常扩增或过表达,并且 HER-2/neu 的表达水平与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。在 20% ~ 30% 的侵袭性乳腺癌患者中 HER-2 有扩增,HER-2 蛋白质的高

表达出现在乳腺癌发生的早期阶段^[11]。Sahin^[12]进行的临床前研究发现,HER-2 的高表达可提高乳腺癌细胞的转移潜能,表现出较多的侵袭性临床病理特征。

2.2.3 HER-2 与乳腺癌预后的关系:自 1987 年 Slamon 首次应用 Southern blotting 方法在乳癌组织中发现 HER-2 基因以来,对它的研究就从未间断过。Slamon 指出乳癌患者中 HER-2 基因的扩增与总生存率呈负相关^[8]。但 Vijver 和 Heintz 认为 HER-2 基因的扩增和(或)蛋白的过表达与预后无关^[4,9]。1990 年以后,大规模实验研究的结果发现 HER-2 基因的扩增和(或)蛋白的过表达与乳癌患者的预后相关性。Jeffrey 等^[10]回顾了 47 个临床研究,共包括了 15249 个病例资料。这些研究中 30 个采用了 IHC 法检测石蜡包埋组织的 HER-2 蛋白情况。其中 6 个研究共 1 222 个病例的研究结果表明 HER-2 蛋白的表达与乳癌的预后无关;13 个研究共 3 884 个病例采用单变量分析法发现 HER-2 状态与预后显著相关;28 个研究共 10 142 个病例采用多变量分析法发现 HER-2 的过表达是乳癌的独立预后因素,对基因的研究也发现 HER-2 基因的扩增是乳癌的独立预后因素。

3 HER-2 在乳腺癌治疗中的重要意义

3.1 HER-2 作为治疗疗效的指标 目前对 HER-2 实验性研究和临床研究,大量工作集中在 HER-2 表达水平对治疗的反应性。HER-2 过表达的肿瘤患者可能对烷化剂耐药。但也有报告不同,Koechli^[13]对 125 例乳腺癌原发病灶标本进行体外 CMF 化疗敏感性与 HER-2 表达相关研究,其中 34% 的标本 HER-2 阳性(ELISA 方法),结果得出肿瘤细胞对 CMF 的化疗敏感性与 HER-2 表达水平不相关。在研究结果中最具说服力的是过表达 HER-2 预示对蒽环类化疗方案反应敏感。紫杉类药物目前广泛应用于复发转移乳腺癌解救和术后辅助治疗中,但 HER-2 过表达能否预测肿瘤细胞对紫杉类药物的反应目前尚无定论。多数研究认为 HER-2 过表达,乳腺癌细胞系对紫杉类药物耐药增加。但临床研究方面,Sjostrom 等^[14]对几组应用紫杉特尔、紫杉醇治疗转移性乳腺癌的回顾性分析显示,HER-2 过表达并不能预测肿瘤细胞对紫杉类药物的敏感性。Learn 等^[15]回顾性分析了 121 例乳腺癌患者肿瘤预后因子和肿瘤对新辅助化疗反应之间的关系,结果 ER、PR、P53 和 Ki-67 和新辅助化疗的缓解率不相关,而 HER-2 的表达与临床治疗缓解率相关。

国内王进等^[27]曾用回顾性分析 24 例乳腺癌术后辅助放射治疗后放射野内复发的病例,同时设对照 48 例,用免疫组化的方法测定肿瘤组织中 HER-2 的表达情况,结果表明 HER-2 高表达与乳腺癌术后辅助放射治疗后复发有相关性;提示 HER-2 高表达可能与乳腺癌细胞的放射抗拒有关。大量临床研究发现 HER-2 基因扩增或过度表达的乳腺癌倾向于早期复发且患者生存期缩短,化疗及三苯氧胺治疗效果不佳。用三苯氧胺治疗,ER 阳性患者,HER-2 基因阴性患者有效率为 48%,而阳性患者降低为 20%。更多的研究表明 HER-2 阳性提示内分泌治疗耐药。

3.2 HER-2 与乳腺癌的特异性治疗 以 HER-2 为靶点治疗的历史上第一个生物基因靶向治疗药物曲妥珠单抗 (trastuzumab) 即赫赛汀 (Herceptin) 已于 1998 年 10 月由美国 FDA 正式批准上市。这是一种重组 DNA 衍生的人源化 (人鼠嵌合性) 抗 HER-2 单克隆抗体, 对乳腺癌高表达患者有效^[16]。Herceptin 与 HER-2 受体细胞外区域结合, 具有高度亲和力与特异性, 既能阻断 HER-2 受体而产生抗肿瘤效应, 又能与人体免疫细胞作用, 产生抗体依赖性细胞毒 (ADCC) 效应。比普通的放疗、化疗、激素治疗等方法好, 靶向性生物基因疗法的作用机制在于可通过基因选择针对性的杀伤恶性肿瘤细胞, 而不影响正常细胞的生存, 这是一种具有突破意义的生物基因治疗方法^[17]。

目前, Herceptin 主要应用于 HER-2 基因过表达的乳腺癌患者群。通过十分严格的标准化检测, 确诊患者体内的癌细胞具有能与靶向基因药物相结合的基因受体时, 生物基因靶向治疗才能达到最佳效果, 这可以用免疫组化 (IHC) 技术和荧光标记 (FISH) 技术来筛选患者^[18]。最近发现, Herceptin 能够抑制 HER-2 高表达的乳腺癌细胞的生长, 同时抑制促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 及 Akt 的活性^[19]。临床观察显示, Herceptin 与化疗药物如紫杉醇 (paclitaxel)、长春瑞宾 (irinotecan) 等联合使用, 与单用化疗相比, 其肿瘤缓解率提高且生存时间延长^[20]。Herceptin 的耐受性一般较好, 但在临床使用中观察到具有一定的心脏毒性, 特别是在与阿霉素等化疗药联合应用时更明显。所以, 应换其他类化疗药, 如与紫杉醇合用具有较好的安全性。

Herceptin 开创了肿瘤靶向治疗的新时代, 临床研究结果证实, Herceptin 是一种新型高效、低毒、选择性强的靶向治疗药物^[25], 能够克服 HER-2 过度表达的乳腺癌对化疗、放疗、内分泌治疗的耐受, 增加其他辅助治疗的疗效, 为晚期复发的 HER-2 过度表达的乳腺癌患者提供了新的治疗途径。

乳腺癌的靶向治疗不仅仅局限在 Herceptin 的应用, 在乳腺癌形成和发展的各个阶段都有可能存在着乳腺癌治疗的靶点。如血管内皮生成因子、表皮生长因子、环氧合酶、雌激素受体等。血管内皮生成因子的单克隆抗体贝伐 (Bevacizumab), 在多个肿瘤模型上都表明具有抗血管生成素和抗癌抗毒素的活性, 目前越来越多的应用于转移性乳腺癌。Miller 等^[26] 给 462 例接受过蒽环类抗生素和紫杉烷类治疗的患者口服希罗达 ($2\ 500\ \text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$), 2 次/1 d, 连用 14、21 d 为 1 个周期, 随机接受或不接受贝伐 15 mg/kg, 在化疗第 1 天用, 结果两组在腹泻、手足综合征、血栓形成、严重的出血事件上无明显的区别, 高血压在接受贝伐组出现更为频繁。联合用药在总反应率上优于单服卡培他滨, 而在总的生存期和生命质量恶化时间上无明显差异。表皮生长因子抑制剂易瑞沙 (Iressa) 对乳腺癌的疗效尚处在临床二期试验当中, 其疗效与乳腺癌 EGFR 过度表达无明显相关性, 目前对 ER 阳性, 他莫昔芬继发耐药的乳腺癌的疗效在临床前结果中获得支持。环氧合酶-2 与乳腺癌的关系日益受到重视, 2002 年美国癌症协会首次提出环氧合酶-2 作为乳腺癌治疗和预防的新靶点。

3.3 HER-2 与乳腺癌的内分泌治疗 由 Ellis 等^[21] 开展的一项随即多中心 III 期新辅助内分泌治疗临床试验 (包括 16 个国家的 55 个中心参加了该研究, 病例超过 300 例, 均为绝经后未接受任何治疗而不适合保乳手术的术前患者, ER 阳性或 PR 阳性) 的研究结果显示: HER-2 过表达不一定总是内分泌耐药的标记, 其对于他莫昔芬 (TAM) 是耐药的指标, 但对于芳香化酶抑制剂可能是更加有效的指标。Goss 等^[22] 也指出对于绝经后的 HER-2 阳性的早期乳腺癌患者加用芳香化酶抑制剂比原有的 TAM 的 5 年用药方案能够更有效的减少临床复发率。联合应用芳香化酶抑制剂和 TAM 2~3 年或 5 年的治疗效果优于单独应用 TAM 的对照组, 提示 HER-2 阳性伴 ER 阴性的患者对于 TAM 相对耐药, 但是对于芳香化酶抑制剂仍敏感。

在对 HER-2 阳性和 HER-2 阴性患者制定的研究证明 TAM 用药时间上也应当有所不同。Stal 等^[23] 在对绝经后早期乳腺癌患者执行 TAM 治疗 2 年和 5 年的疗效分析中发现, 在 HER-2 阴性组患者坚持用药 5 年者比服药 2 年者要显著获益; 而在对 HER-2 阳性组的分析中发现, 延长 TAM 的用药时间对于患者并无益处。最近, 通过基因组的一些手段用来预测接受足量 TAM 辅助化疗后再复发的风险发现^[24], HER-2 过表达患者在再复发的风险评分中处于不利地位, 这也提示通过内分泌治疗策略从中获得的益处, 在 HER-2 阳性和 HER-2 阴性癌症患者中的分配是不均的。

4 展 望

临床上可以把乳腺癌组织的 HER-2 基因过度表达的检测作为常规乳腺癌病理检查, 其结果与腋淋巴结状况、ER 和 PR 状况联合运用于判断乳腺癌的预后及拟定术后更合理的治疗方案。对于 HER-2 癌基因过度表达及腋淋巴结转移均呈阳性的乳腺癌患者, 应加强术后放疗及化疗, 以争取延长生存时间。

检测乳腺癌组织中 HER-2 的表达情况, 不但可作为判断乳腺癌预后的独立指标, 指导临床选用合适的治疗方案。而且随着抗 HER-2 单克隆抗体 (Herceptin) 的应用, 及对其了解的进一步深入, 不仅给乳腺癌, 还是其他肿瘤患者带来了治愈的希望。相信随着分子生物学的研究进展, 乳腺癌乃至其他实体瘤的疗效将会得到稳步而持续的改善。

参 考 文 献

- [1] Lohrisch C, Piccart M. An overview of HER-2 [J]. Sem in Oncol, 2001, 28(6 suppl 18): 3-11.
- [2] Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, et al. HER-2/neu: mechanisms of dimerization/oligomerization [J]. Oncogene, 2000, 19(53): 6 093-6 101.
- [3] Disis ML, Schiffman K. Cancer vaccines targeting the HER-2/neu oncogenic protein [J]. Sem in Oncol, 2001, 28(6 suppl 18): 12-20.
- [4] Van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ, et al. Neu-protein overexpression in breast cancer [J]. N Engl J Med, 1988, 319(19): 1 239-1 245.
- [5] Brower FT, Ahmed S, Tartter P, et al. Prognostic variables in invasive breast cancer: Contribution of comedo versus non-comedo in-situ component [J]. Ann Surg Oncol, 1995, 2(5): 440-444.

- [6] De Potter CR, Schellhout AM, Verbeeck P, et al. Neu overexpression correlates with extent of disease in large cell ductal in situ carcinoma of the breast[J]. Hum Pathol, 1995, 26(6): 601-606.
- [7] Stark A, Hulka BS, Joens S, et al. Her-2/neu amplification in benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2000, 18(2): 267-284.
- [8] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene[J]. Science, 1987, 235(4785): 177-181.
- [9] Heintz NH, Leslie KO, Rogers LA, et al. Amplification of the c-erbB-2 oncogene in prognosis of breast adenocarcinoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 1990, 114(2): 160-163.
- [10] Jeffrey S, Ross, Jonathan A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy[J]. Stem Cell, 1998, 16(6): 413-428.
- [11] Van de Vijver MJ. Assessment of the need and appropriate method for testing for the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2)[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(Suppl 1): 11-17.
- [12] Sahin AA. Biologic and clinical significance of HER-2/neu (c-erbB-2) in breast cancer[J]. Adv Anat Pathol, 2000, 7(3): 158-166.
- [13] Koechi OR, Perewusny KG, Fehr MK, et al. ErbB-2 expression does not predict vitro CMF-chemosensitivity of primary breast tumors[J]. Anti cancer Res, 1999, 19(5B): 3977-3983.
- [14] Sjostrom J, Collan J, Von Boguslawski K, et al. C-erbB-2 expression does not predict response to docetaxel sequential methotrexate and 5 fluororacilin advanced breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(4): 535-542.
- [15] Learn PA, Yehi T, Mu Nuttm, et al. HER-2 expressing as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patient with operable breast carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103(11): 2252-2260.
- [16] Untch M, Ditsch N, Hermelink K. Immunotherapy: new options in breast cancer treatment[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2003, 3(3): 403-408.
- [17] Goldenberg MM. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer[J]. Clin Ther, 1999, 21(2): 309-318.
- [18] Menard S, Fortis S, Castiglioni F, et al. HER-2 as a prognostic factor in breast cancer[J]. Oncology, 2001, 61(Suppl 12): 67-72.
- [19] Yakes FM, Chinratanalab W, Ritter CA, et al. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action[J]. Cancer Res, 2002, 62(14): 4132-4141.
- [20] Ligibel JA, Winer EP. Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer[J]. Sem in Oncol, 2002, 29(3 Suppl 11): 38.
- [21] Ellis MJ, 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.
- [22] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(19): 1793-1802.
- [23] Stal O, Borg A, Ferno M, et al. ErbB-2 status and the benefit from two or five years of adjuvant tamoxifen in postmenopausal early stage breast cancer[J]. Ann Oncol, 2000, 11(12): 1545-1550.
- [24] Paik S, Shak S, Tang G, et al. Expression of the 21 genes in the recurrence score assay and prediction of clinical benefit from tamoxifen in NSABP study B-14 and chemo therapy in NSABP study B-20[J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 88(Suppl 1): 15-19.
- [25] Emen LA. Trastuzumab: targeted therapy for the management of Her-2 over expressing metastatic breast cancer[J]. Am J Ther, 2005, 72(3): 243-253.
- [26] Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patient with previously treated metastatic breast cancer[J]. Clin Oncol, 2005, 23(4): 792-799.
- [27] 王进, 马斌林. 乳腺癌 HER-2 过度表达的临床意义及其治疗[J]. 肿瘤学杂志. 2004, 10(3): 182-184.

(收稿日期: 2008-02-05 修回日期: 2008-03-07)

直肠癌手术治疗进展

韦彪

(广西河池市第一人民医院, 宜州市 546300)

【关键词】 直肠癌; 保肛手术; 全直肠系膜切除术; 微创手术

【中图分类号】 R 735.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2008)06-0867-03

直肠癌包括齿状线至直肠乙状结肠交界之间的癌, 是消化道最常见的恶性肿瘤之一, 发病率在我国呈逐年上升趋势, 占大肠癌中的 60%~75%, 80% 以上可用直肠指诊触及。但由于其深入盆腔, 手术困难, 不如结肠癌易得到彻底根治, 术后局部复发率高, 中、下段直肠癌与肛管括约肌接近, 不易保留肛门, 外科手术是直肠癌治疗最重要、最有效的手段, 手术的目的既要根治又要保留功能。现将直肠癌外科治疗近年来的进展综述如下。

1 直肠癌根治观念及方法的更新

以往的直肠癌根治术认为切除肿瘤所在的肠段及区域的转移淋巴结等肉眼所能看到的病变, 即为根治性切除, 对于有肝转移等远处转移或邻近器官受累的病人往往放弃手术治疗。而现在观点认为, 根治手术时应切除区域的系膜至根部, 并清扫腹主动脉旁的淋巴结, 合并肝转移或邻近器官浸润者可同时行肝转移的病灶切除或联合盆腔脏器切除, 术前术后辅助化、放疗或介入治疗。