

# 食管鳞癌预后评估及疗效预测分子靶标的临床研究进展

李苏宜

## ■背景资料

食管癌居我国恶性肿瘤发病率和死因第4位,绝大多数是鳞癌(ESCC),以手术为主的综合治疗5年生存率25%-30%、10年生存率15%左右。分子水平发现不良预后者及放化疗不敏感者,采取相应对策是改善疗效的重要途径。

李苏宜,东南大学附属中大医院 江苏省南京市 210009  
李苏宜,博士,教授,主任医师,主要从事食管鳞癌内科诊治、肿瘤营养代谢治疗方面的研究。

南京市医学科技发展基金资助项目, No. YKK1060  
通讯作者: 李苏宜,教授,主任医师, 210009, 江苏省南京市湖南路丁家桥87号, 东南大学附属中大医院, njlisuyi@sina.com

收稿日期: 2012-08-28 修回日期: 2012-12-08

接受日期: 2012-12-17 在线出版日期: 2012-12-18

## Molecular targets for prediction of prognosis and treatment response in esophageal squamous cell carcinoma

Su-Yi Li

Su-Yi Li, Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

Supported by: the Medical Science and Technology Foundation of Nanjing, No. YKK1060

Correspondence to: Su-Yi Li, Professor, Chief Physician, Zhongda Hospital of Southeast University, 87 Dingjiaqiao, Hunan Road, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China. njlisuyi@sina.com

Received: 2012-08-28 Revised: 2012-12-08

Accepted: 2012-12-17 Published online: 2012-12-18

## Abstract

In recent years, molecular targets for prediction of prognosis and chemotherapy efficacy in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) have been increasingly identified, which involve up-regulation of growth signals, down-regulation of inhibitory growth signals, death avoidance, limitless replicative potential, continuous eternal angiogenesis, invasion, and metastasis. Typical molecular targets include mutant p53, vascular endothelial growth factor, epidermal growth factor receptor, and Ki-67. The clinical value of currently available molecular targets in prediction of prognosis and treatment response in ESCC needs to be further evaluated.

Key Words: Esophageal squamous cell carcinoma; Molecular targets; P53; Epidermal growth factor receptor; Vascular endothelial growth factor; Ki-67

Li SY. Molecular targets for prediction of prognosis and treatment response in esophageal squamous cell carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(35): 3488-3493

## 摘要

研究鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)预后评估及化疗敏感预测相关分子靶点的成果不断涌现,涉及生长信号上调、抑制生长信号下调、死亡逃避、无限复制潜能、持续永恒血管生成和组织浸润转移方面的数十种分子靶标。其中突变型p53基因、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子受体家族(epidermal growth factor receptor, EGFR)和Ki-67等的临床价值研究相对成熟。现有分子靶标临床价值的评价需要和更值得深入探索和完善。

关键词: 食管鳞癌; 分子靶标; P53; 表皮生长因子受体家族; 血管内皮生长因子; Ki-67

李苏宜. 食管鳞癌预后评估及疗效预测分子靶标的临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(35): 3488-3493

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3488.asp>

## 0 引言

食管癌居我国恶性肿瘤发病率和死因第4位,其中绝大多数是鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC),多采用以手术为主的综合治疗,我国食管鳞癌患者5年生存率25%-30%、10年生存率15%左右。那么,为什么有些病例会有良好预后,或因放化疗敏感而生存获益呢?因此,在分子水平上发现不良预后者及放化疗不敏感者,采取相应对策改善其疗效为目前食管癌临床研究重要方向。随着人们对细胞周期调节、凋亡、血管生成和肿瘤增殖相关细胞分子事件认识程度的快速提升,对ESCC发生发展分子机制研究在不断深入,化疗敏感预测及预后评估相关分子靶点探索的成果不断涌现,涉及生长信号上调、抑制生长信号下调、死亡逃避、无限复制潜能、持续永恒血管生成和组织浸润转移6个方面。其中突变型p53基因、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)等分子靶标临床价值探索相对成熟。

## ■同行评议者

张志坚,教授,福州总医院消化内科



## 1 *p53*基因突变

*p53*基因位于人类染色体17p13.1, 全长20 kb核内磷酸化蛋白, 是重要抑癌基因和细胞周期调节基因。食管癌*p53*突变最常见是A:T基因位点突变。*p53*基因突变后发挥癌基因作用, 致癌细胞周期失控, 增加浸润转移危险性和影响放化疗疗效<sup>[1]</sup>。*p53*基因突变是ESCC发生的早期事件, 发生率为17%~40%, 个别文献达70%<sup>[2]</sup>, *P53*蛋白沉积在肿瘤细胞内, 其阳性表达与淋巴结转移和TNM分期显著增高相关<sup>[3]</sup>。Murtaza等<sup>[4]</sup>发现, 突变型*p53*食管鳞癌细胞表达与分化程度有关, 高分化鳞癌组织*p53*低表达, 而低分化鳞癌组织*p53*高表达。*p53*突变与ESCC不良预后密切, *p53*基因发生突变后会导致患者预后差。国内褚廷广等<sup>[5]</sup>68例ESCC术后标本免疫组织化学研究, *P53*蛋白染色主要位于肿瘤细胞胞核内, 阳性率72.06%, 与肿瘤细胞分化程度、淋巴结转移、TNM分期成正相关。突变型*p53*阳性具有较强的转移特性: 阳性表达者/阴性者转移率分别为85.366和37.037% ( $P<0.01$ )。Blanchard等<sup>[6]</sup>同期化放疗治疗57例ESCC患者, 发现尽管患者血清*P53*抗体水平与近期疗效无关, 多因素分析结果却显示高浓度血清*P53*抗体水平是预测患者不良预后独立因子。Takahashi等<sup>[7]</sup>发现119例食管癌术后患者不良预后与*p53*基因突变相关, 也认为*p53*突变型表达是ESCC患者不良预后因子。Cescon等<sup>[8]</sup>发现在未区分鳞癌或腺癌的371位食管癌患者中, 肿瘤组织中突变型*p53*表达与不表达者中位生存期分别为11.8 mo和29.1 mo ( $P<0.0001$ )。不过, 也有学者却认为肿瘤组织中突变型*p53*过表达是ESCC的早期时间, 与疾病进展并无关联<sup>[9,10]</sup>。

较多研究发现食管癌组织*P53*蛋白或/和血清中*P53*-Ab阳性的食管癌患者术前放化疗敏感性差, 并对其机制做了进一步探索。日本学者Yamasaki等<sup>[11]</sup>研究77例ESCC患者, 结果显示化疗敏感性反应者当中突变型*p53*和野生型*p53*的比例分别是16.7%和65.9%, 显示突变型*p53*与ESCC化疗敏感性降低存在关联。Yang等<sup>[11]</sup>对100例ESCC患者的研究发现, *p53*突变高表达者化疗耐药性提高, 机制与survivin也高表达有关。Makino等<sup>[12]</sup>治疗64例ESCC患者, 野生型*p53*表达者的放/化疗敏感性显著增高 ( $P<0.05$ ), 认为突变型*p53*因失去诱导细胞凋亡作用致放化疗敏感性下降。

Okawa等<sup>[13]</sup>研究发现: *p53*突变后可上调ESCC的VEGF表达, 即*p53*突变率增加会导致肿

瘤微血管数量增加。Leeuwenburgh等<sup>[14]</sup>一项未区分腺癌还是鳞癌恶病质食管癌患者研究: 146例免疫组织化学标本, 重度恶病质患者突变型*P53*过表达率为82%, 轻度恶病质患者过表达率仅67%, 非肿瘤恶病质者则仅为10%, 提示突变型*P53*过表达与食管癌患者恶病质发生发展可能存在关联。

ESCC过表达突变型*p53*可加速肿瘤浸润转移、致细胞凋亡抑制、促肿瘤血管生成, 可能促恶病质发生发展。因此, 过表达突变型*p53*与ESCC不良预后, 和放化疗敏感性下降关系均密切。检测ESCC组织突变型*P53*蛋白表达和患者血清突变型*P53*抗体水平, 一定程度可以预测ESCC患者的预后和放化疗效果。

## 2 ESCC组织过表达VEGF

VEGF表达水平直接反映肿瘤生长速度和转移倾向。VEGF家族有VEGF-A, -B, -C, -D, -E和PlGF, 其中VEGF-A(通常称作VEGF)是该家族的最基本成员, 是功能最强的内皮生长因子, 与VEGF-C, -D一起被认为与肿瘤关系密切; VEGF-A使实体瘤血管化、促进肿瘤生长还参与了肿瘤的血道转移; VEGF-C, -D结构相似, 能促进实体瘤淋巴管形成和淋巴道转移(淋巴生长因子)<sup>[15]</sup>。VEGF蛋白在正常食管黏膜组织、癌周组织和ESCC组织中表达各异, 表达率也呈逐步递增势态。国内林英诚<sup>[16]</sup>课题组免疫组织化学法分析60例ESCC组织、20例癌旁组织、10例正常食管黏膜, VEGF表达阳性率分别为: 36.7%、15.0%、10.0%, 差异显著 ( $P<0.05$ )。ESCC组织VEGF-C, -D也呈过表达状态。多项研究证实, ESCC组织VEGF-C表达率50%左右, 正常食管黏膜组织可能不表达VEGF-C、-D。Kozlowski等<sup>[17]</sup>免疫组织化学法研究73例ESCC手术标本和10例正常对照组织VEGF-C表达, 正常食管黏膜不表达VEGF-C, 而ESCC组织40例阳性 ( $P<0.01$ )。国内张晖等<sup>[18]</sup>RT-PCR法分析52例ESCC组织及20例正常食管组织VEGF-D mRNA水平: ESCC组织VEGF-D mRNA阳性率61.5% (32/52), 正常食管黏膜皆为阴性 ( $\chi^2 = 22.154, P<0.05$ )。

ESCC组织VEGF过表达及中晚期患者VEGF血清水平升高, 可能与不良预后相关。Mukherjee等<sup>[19]</sup>免疫组织化学法检测: 55例ESCC组织标本38例VEGF-A过表达, 是淋巴浸润独立预测因子 ( $P = 0.002$ ), 5年无瘤生存率降低 ( $P = 0.004$ )。Kii等<sup>[20]</sup>同期放化疗治疗51例III、III

## ■研发前沿

尽管该领域国内外研究颇多, 真正具单独应用于ESCC预后评估和疗效预测价值的分子靶标目前几乎没有一个得到公认。



## ■应用要点

研究相对成熟的主要有 $p53$ 基因突变、EGFR家族基因过表达、ESCC组织过表达VEGF和Ki-67等。通常预后较差预后/放化疗敏感性下降分子靶标在ESCC组织或患者血清中表达愈多,预后/放化疗敏感性愈差。完善评价现有分子靶标临床价值是深入研究的主要方向。

期ESCC患者,肿瘤组织VEGF-A低表达者中位生存669 d,高表达者仅352 d( $P = 0.0474$ ),认为VEGF-A过表达影响患者预后( $P = 0.0515$ )。王修身等<sup>[21]</sup>ELISA法分析89例ESCC患者血清VEGF水平发现, S-VEGF<475 pg/mL和>475 pg/mL的1年无进展生存率分别为66%和24%( $\chi^2 = 12.31$ ,  $P = 0.000$ ),肿瘤进展风险相差2.65倍, Cox回归分析S-VEGF浓度是独立预后因素。

Tanaka等<sup>[22]</sup>106例ESCC术后标本组织VEGF-C mRNA检测后发现,过表达者存活率明显低于低表达者( $P = 0.0065$ ),多因素回归分析VEGF-C过表达提示预后不良,尚不能独立预测患者预后。而Okazawa等<sup>[23]</sup>分析100例ESCC患者的组织VEGF-C表达发现,过表达者预后明显差( $P = 0.036$ ),多因素分析结果显示VEGF-C为预后决定因子。Kozlowski等<sup>[24]</sup>检测110例ESCC患者血清VEGF-C、-D水平认为,高VEGF-C血清水平是术后复发和淋巴结转移独立危险因子,多因素回归分析高VEGF-D血清水平能独立预测患者术后生存(HR 1.738, 95%CI 1.035-2.920,  $P = 0.035$ )。近年来发现ESCC过表达NF- $\kappa$ B并与不良预后及放化疗抵抗相关,主要机制是抑制细胞凋亡和VEGF-C过表达依赖肿瘤转移加速<sup>[25]</sup>。日本学者Kozlowski等<sup>[17]</sup>免疫组织化学检测73例ESCC术后组织标本, 54.7%(40/73)和65.7%(48/73)患者分别过表达VEGF-C和VEGF-D,分别均与组织差分化、浸润深度、淋巴转移相关。多因素分析结果,过表达VEGF-C和VEGF-D分别均与远期不良生存状态关系密切,且过表达VEGF-C与淋巴转移有关。作者据此认为,ESCC组织过表达VEGF-C和VEGF-D可以预测患者的不良预后(包括治疗有效者)。

现有文献还提示,ESCC组织VEGF表达及患者血清VEGF水平与手术、化疗效果存在关联。Choi等<sup>[26]</sup>手术治疗51例ESCC患者:30例不表达VEGF(58.8%),21例表达VEGF者(41.2%),5年无瘤生存率分别为60.3%±10.0%和57.1%±11.6%,单因素回归显示VEGF表达是生存重要预测因子( $P < 0.05$ ),多因素回归分析VEGF是总生存独立预测因子(hazard ratio, HR 7.21, 95%CI 1.71-30.4,  $P = 0.007$ )。ESCC组织VEGF表达及患者血清VEGF水平变化与化疗效果存在一定的关联性。Orditura等<sup>[27]</sup>新辅助化疗治疗45例ESCC患者,治疗有反应组(CR+PR)S-VEGF水平明显低于无反应组(SD+PD)(315.3±95.3 vs 689.58 pg/mL±132.1 pg/mL,  $P = 0.001$ )。

血管生成相关因子表达状态与ESCC预后、化疗疗效关联性研究领域近年来十分活跃。目前认为,VEGF-A的ESCC组织表达率高于癌旁和正常食管黏膜组织,而后者却不表达VEGF-C、VEGF-D。VEGF-A、-C、-D过表达与ESCC的不良分化、临床高分期密切相关,提示差预后。ESCC组织VEGF表达及患者血清VEGF水平变化与手术、化疗等抗肿瘤治疗效果不佳存在一定关联。需要提及的是,近期越来越多的学者在进行ESCC抗血管生成治疗的基础和临床研究。

## 3 EGFR家族基因过表达

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族属于I型跨膜酪氨酸激酶生长因子受体,包括EGFR、Her-2、Her-3、Her-4 4个成员,分别是原癌基因C-erbB-1-4的表达产物。ESCC组织稳定过表达EGFR,表达率约60%,与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移、血管生长及细胞凋亡抑制有关。一个有趣的现象是,从正常食管黏膜,食管上皮轻、中、重度不典型增生,到I、II、III级分化ESCC组织,EGFR阳性率从0逐步递增达80%,形成一种随食管黏膜分化程度的恶化程度逐级增高而EGFR阳性表达率明显增加的关联状态,且与EGFR基因扩增比率相一致<sup>[28,29]</sup>。ESCC过表达Her-2多认为在30%以内,Her-3过表达与食管癌分化程度及局部淋巴转移相关。食管癌组织Her-4表达研究文献罕见<sup>[30-32]</sup>。

EGFR高表达引起ESCC细胞分化异常,细胞间黏附力下降,肿瘤易发生淋巴道及远处转移<sup>[33]</sup>,有研究发现EGFR过表达与食管癌血管侵袭呈正相关,并与局部高复发率相一致<sup>[34]</sup>,因而,多数研究者认为食管癌EGFR过表达与ESCC不良预后密切相关,倾向认为EGFR过表达为ESCC不良预后因子。

尽管ESCC的Her-2过表达率不高,但较为稳定,与临床分期和恶性程度存在一致性。Schoppmann等<sup>[35]</sup>在包含79例ESCC患者的研究发现,ESCC原发灶与淋巴转移灶HER2表达状态一致性高达99%,且所有发生转移的ESCC均为HER2过表达状态。Her-2过表达与抑制凋亡、促增殖、增强肿瘤转移潜能相关联,会通过诱导血管内皮生长因子的表达,促肿瘤血管形成,研究发现,Her-2蛋白表达与其基因扩增之间有显著的一致性,均与ESCC的不良预后明显相关<sup>[36]</sup>。因此,Her-2过表达/Her-2基因扩增有望为ESCC的预后不良提示因子。



Her-3酪氨酸激酶活性较低, 不大可能直接参与跨膜信号转导作用, 但可调节EGFR和Her-2信号通路. 文献报道ESCC组织中Her-3表达率约50%-60%, 高于癌旁组织<sup>[32]</sup>. Her-3过表达与食管癌分化程度及局部淋巴结的转移有相关关系, 与年龄、性别、肿瘤的大小、部位和浸润深度之间的关系不大. Xu等<sup>[37]</sup>研究发现正常食管上皮组织不表达Her-4, ESCC胞膜、胞质及胞核均有Her-4染色, 总阳性率84%(51/61), 其中有37例(61%)核内表达阳性, 与其临床分期增高及短生存期相关. 该研究还提示: Her-4核外表达抑制肿瘤的进展.

EGFR家族表达状况预测ESCC化放疗效果的临床价值, 目前尚不明确. 日本学者Yamamoto等<sup>[38]</sup>采用多西紫杉醇+顺铂+氟尿嘧啶联合化疗治疗88例ESCC: 其中37例为新辅助化疗, EGFR过表达与其病理完全缓解有关( $P=0.004$ ); 在51例单纯化疗者中, 多因素分析显示EGFR过表达是化疗敏感的独立预测因子. 国内李强等<sup>[39]</sup>同期化放疗一线治疗35例ESCC患者, EGFR阳性者完全缓解率57.7%(15/26)而阴性者仅11.1%(1/9)( $P=0.022$ ), 认为EGFR可能有助于预测同步放化疗敏感性. 不过, 曾经有研究不支持EGFR表达状况为ESCC放化疗敏感性预测因子<sup>[40]</sup>. Akamatsu等<sup>[41]</sup>则认为HER-2过表达似与食管癌放化疗抵抗有关( $P=0.02$ ).

总之, ESCC过度表达EGFR、HER-2与多种不良肿瘤生物学行为均存在关联, 倾向认为EGFR家族过表达为ESCC不良预后预测的参考指标. 同时, 还应关注EGFR、HER-2过表达对ESCC化放疗敏感性影响的研究进展.

#### 4 Bmi-1基因与食管鳞癌的关系

原癌基因Bmi-1(B-cell-specific Moloney murine leukemia virus insertion site 1, B细胞特性莫洛尼鼠白血病毒插入位点1)在1991年被首次报道, 人类Bmi-1基因位于第10号染色体短臂1区3带(10p13), 含有14个外显子和10个内含子, 直接参与细胞生长、增殖的调节, 为成体干细胞和白血病干细胞的自我更新所必需. 从胚胎期到成人期, 神经祖细胞的增殖和发育越来越依赖于Bmi-1<sup>[42,43]</sup>.

不过, Bmi-1过表达致多种肿瘤抑制因子, 细胞黏附分子, 分化相关因子的表达下调, 人类多种肿瘤发生、发展均与Bmi-1基因表达异常有关. 体外促鳞状细胞癌发生. Bmi-1表达失调致角质化细胞变质、肿瘤化, 可能机制是缩短

细胞周期和增加细胞移动性. 研究发现, ESCC组织中Bmi-1 mRNA和蛋白的表达明显高于邻近非肿瘤组织, 且与细胞分化和病理分期有关. Bmi-1表达不是ESCC发生阶段必须的, 却是进展过程中必须的. 其大部分存在于细胞质, 核中含量少甚至无. Bmi-1过表达与ESCC细胞分化差、临床分期晚和短生存期紧密联系在一起. 研究发现, Bmi-1多在干细胞中高表达, ESCC组织Bmi-1表达显著增高往往提示ESCC干细胞比例较高, 而Bmi-1含量低的ESCC攻击性弱原因系干细胞含量少<sup>[44,45]</sup>.

日本学者Fujiwara采用氟尿嘧啶联合顺铂同期放疗治疗78例ESCC患者, 其中24例过表达Bmi-1者预后较不表达者差(中位无疾病生存期16.8 mo vs 71.2 mo, 总生存期21.8 mo vs 76.6 mo,  $P<0.001$ )<sup>[46]</sup>.

依据现有文献报道, Bmi-1过表达也是ESCC干细胞相关分子靶标. Bmi-1的mRNA水平升高与蛋白表达的提升通常是一致的, 均与ESCC不良生物学行为有关, 为预测ESCC不良预后的潜在因子, 至于Bmi-1基因过表达与ESCC对放化疗疗效变化之间是否存在关联性还需进一步探讨.

#### 5 其他的预后评估/疗效预测分子靶标

手术切除的食管癌组织中或食管癌患者的血液中寻找与ESCC预后相关分子靶标临床研究, 较常见报道: 细胞增生及细胞周期相关因子: Ki-67、Cyclin D1; 细胞解毒功能相关因子: GST- $\pi$ (glutathione s-transferase- $\pi$ )、P-gp(P-glycoprotein)、TS(thymidylate synthase)、MT(metallothionein); 细胞黏附和转移相关因子: nm-23, CD44, 细胞黏和素E; 其他: CRFRA21-1、SCC、CEA、C-反应蛋白、MVD. 其中, 发现预示食管癌较差预后者: MVD, Cyclin D1高表达, nm-23蛋白免疫组织化学染色阴性, Ki-67 LI(Ki-67 labelling index) $>45\%$ , MT、P-gp和GST- $\pi$ 及TS高表达等; 血清中CYFRA21-1 $>1.5 \mu\text{g/L}$ 或 $>2 \mu\text{g/L}$ , C-反应蛋白.

与术前放化疗敏感性有关分子靶标探索研究结果还有: GST- $\pi$ 、P-gp、TS、MT、Cyclin D1等. 这些标志物中, MT和GST- $\pi$ 及P-gp可能与DDP(cisplatin)的解毒功能和耐药性的产生有关; TS可能与5-FU的解毒功能和耐药性的产生有关. 较多作者报道术前食管癌组织P53蛋白和/或血清中P53-Ab阳性的食管癌患者尤其伴有MT或GST- $\pi$ 高表达者, 术前放化疗敏感性更差, 疗

#### ■同行评价

这是一篇较好的综述, 思路清晰, 文字表述流畅, 且能紧跟学科发展前沿, 提供了许多最新的研究成果.



前食管镜活检组织GST- $\pi$ 和P-gp过度表达可能为化疗耐药标志。此外, 疗前镜活检组织Cyclin D1过度表达也可能预示ESCC放化疗敏感性差。

## 6 结论

ESCC预后评估和疗效预测因子国内外研究颇多, 真正具有单独临床应用价值者却很少, 甚至目前几乎没有一个分子靶标临床价值得以公认。不过如何将现有研究成果转化为临床实践应用, 倒是有一种做法确实很实用, 也已经得到临床学者们得青睐, 那就是目前发现的预示较差预后分子靶标中在ESCC组织中或患者血清中表达愈多, 患者预后愈差。那些预测放化疗敏感性下降的分子靶标中在ESCC组织中或患者血清中表达愈多, 患者对放化疗敏感性减低的可能性就会越大。尽管这样做的盲目性较大, 也会造成一定的检验资源浪费, 但是目前阶段, 将这种做法作为临床TNM分期的补充, 应用于临床会更准确地预估患者预后和为综合治疗提供正确依据。完善评价现有分子靶标的临床价值, 探索发现ESCC特异相关基因/蛋白是该领域进一步研究的方向。

## 7 参考文献

- 1 Yamasaki M, Miyata H, Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, Nishida T, Yasuda T, Matsuyama J, Mori M, Doki Y. p53 genotype predicts response to chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 634-642
- 2 Liu YS, Yu CH, Li L, Zhang BF, Fang J, Zhou Q, Hu Y, Li YM, Jun Gao H. Expression of p53, p16 and cyclooxygenase-2 in esophageal cancer with tissue microarray. *J Dig Dis* 2007; 8: 133-138
- 3 Weston AP, Banerjee SK, Sharma P, Tran TM, Richards R, Cherian R. p53 protein overexpression in low grade dysplasia (LGD) in Barrett's esophagus: immunohistochemical marker predictive of progression. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1355-1362
- 4 Murtaza I, Mushtaq D, Margoob MA, Dutt A, Wani NA, Ahmad I, Bhat ML. A study on p53 gene alterations in esophageal squamous cell carcinoma and their correlation to common dietary risk factors among population of the Kashmir valley. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4033-4037
- 5 褚廷广, 万里新, 蔡政, 陈沛, 吴会芳, 周文鹏, 李琮宇. p53、TSP-1在食管鳞癌中的表达及临床意义. *现代肿瘤* 2008; 16: 1148-1151
- 6 Blanchard P, Quero L, Pacault V, Schlageter MH, Baruch-Hennequin V, Hennequin C. Prognostic significance of anti-p53 and anti-KRas circulating antibodies in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *BMC Cancer* 2012; 12: 119
- 7 Takahashi K, Miyashita M, Makino H, Akagi I, Orita H, Hagiwara N, Nomura T, Gabrielson EW, Tajiri T. Expression of Akt and Mdm2 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2009; 87: 42-47
- 8 Cescon DW, Bradbury PA, Asomaning K, Hopkins J, Zhai R, Zhou W, Wang Z, Kulke M, Su L, Ma C, Xu W, Marshall AL, Heist RS, Wain JC, Lynch TJ, Christiani DC, Liu G. p53 Arg72Pro and MDM2 T309G polymorphisms, histology, and esophageal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3103-3109
- 9 Lin HC, Cheng MF, Yu CP, Lee SC, Lee HS, Nieh S, Jin JS. p53, Ki67, and Histone deacetylase 4 Expression Associated with Clinicopathological Characteristics in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Med Sci* 2011; 31: 17-26
- 10 Egashira A, Morita M, Yoshida R, Saeki H, Oki E, Sadanaga N, Kakeji Y, Tsujitani S, Maehara Y. Loss of p53 in esophageal squamous cell carcinoma and the correlation with survival: analyses of gene mutations, protein expression, and loss of heterozygosity in Japanese patients. *J Surg Oncol* 2011; 104: 169-175
- 11 Yang X, Xiong G, Chen X, Xu X, Wang K, Fu Y, Yang K, Bai Y. Survivin expression in esophageal cancer: correlation with p53 mutations and promoter polymorphism. *Dis Esophagus* 2009; 22: 223-230
- 12 Makino T, Yamasaki M, Miyata H, Yoshioka S, Takiguchi S, Fujiwara Y, Nakajima K, Nishida T, Mori M, Doki Y. p53 Mutation status predicts pathological response to chemoradiotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 804-811
- 13 Okawa T, Michaylira CZ, Kalabis J, Stairs DB, Nakagawa H, Andl CD, Johnstone CN, Klein-Szanto AJ, El-Deiry WS, Cukierman E, Herlyn M, Rustgi AK. The functional interplay between EGFR overexpression, hTERT activation, and p53 mutation in esophageal epithelial cells with activation of stromal fibroblasts induces tumor development, invasion, and differentiation. *Genes Dev* 2007; 21: 2788-2803
- 14 Leeuwenburgh I, Gerrits MM, Capello A, van den Bogert B, van Dekken H, Steyerberg EW, Siersema PD, Kuipers EJ. Expression of p53 as predictor for the development of esophageal cancer in achalasia patients. *Dis Esophagus* 2010; 23: 506-511
- 15 Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 87: 95-104
- 16 林丹霞, 林英城, 况丽平, 吴贤英, 吴铭耀, 李德锐. 食管鳞癌组织VEGF和Angiopoietin-2表达及其临床意义的研究. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 268-271
- 17 Kozłowski M, Naumnik W, Niklinski J, Milewski R, Dziegielewska P, Laudanski J. Vascular endothelial growth factor C and D expression correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with resected esophageal cancer. *Neoplasma* 2011; 58: 311-319
- 18 张晖, 陈宏存, 王圣应. VEGF-D和VEGFR-3表达与食管鳞癌淋巴结转移相关性的探讨. *中华肿瘤防治杂志* 2008; 15: 1808-1811
- 19 Mukherjee T, Kumar A, Mathur M, Chattopadhyay TK, Ralhan R. Ets-1 and VEGF expression correlates with tumor angiogenesis, lymph node metastasis, and patient survival in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 430-436
- 20 Kii T, Takiuchi H, Kawabe S, Gotoh M, Ohta S, Tanaka T, Kuwakado S, Nishitani H, Katsu K. Evaluation of prognostic factors of esophageal squamous cell carcinoma (stage II-III) after concurrent



- chemoradiotherapy using biopsy specimens. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 583-589
- 21 王修身, 刘孟忠, 王建华, 崔念基. 食管癌患者治疗前 S-VEGF 表达水平与临床因素的关系. *中华放射肿瘤学杂志* 2006; 15: 307-311
- 22 Tanaka T, Ishiguro H, Kuwabara Y, Kimura M, Mitsui A, Katada T, Shiozaki M, Naganawa Y, Fujii Y, Takeyama H. Vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) in esophageal cancer correlates with lymph node metastasis and poor patient prognosis. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 83
- 23 Okazawa T, Yoshida T, Shirai Y, Shiraishi R, Harada T, Sakaida I, Abe T, Oka M. Expression of vascular endothelial growth factor C is a prognostic indicator in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1503-1508
- 24 Kozłowski M, Kowalczyk O, Milewski R, Chyćewski L, Niklinski J, Lauński J. Serum vascular endothelial growth factors C and D in patients with esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 260-267
- 25 Su C, Chen Z, Luo H, Su Y, Liu W, Cai L, Wang T, Lei Y, Zhong B. Different patterns of NF- $\kappa$ B and Notch1 signaling contribute to tumor-induced lymphangiogenesis of esophageal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 85
- 26 Choi JY, Jang KT, Shim YM, Kim K, Ahn G, Lee KH, Choi Y, Choe YS, Kim BT. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in esophageal squamous cell carcinoma: comparison with positron emission tomography. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1054-1062
- 27 Orditura M, Martinelli E, Morgillo F. Serum vegf levels in patients with esophageal cancer undergoing preoperative chemoradiation correlate with prognosis and efficacy of treatment. *Annals of Oncology* 2008; 19: 166-186
- 28 付建华, 杨达宽, 黄云超, 胡国强. EGFR 和 E-cadherin 在食管癌组织中的表达及两者的相关性. *癌症* 2005; 24: 241-245
- 29 Hanawa M, Suzuki S, Dobashi Y, Yamane T, Kono K, Enomoto N, Ooi A. EGFR protein overexpression and gene amplification in squamous cell carcinomas of the esophagus. *Int J Cancer* 2006; 118: 1173-1180
- 30 Wei Q, Chen L, Sheng L, Nordgren H, Wester K, Carlsson J. EGFR, HER2 and HER3 expression in esophageal primary tumours and corresponding metastases. *Int J Oncol* 2007; 31: 493-499
- 31 Sunpaweravong P, Sunpaweravong S, Puttawibul P, Mitarnun W, Zeng C, Barón AE, Franklin W, Said S, Varella-Garcia M. Epidermal growth factor receptor and cyclin D1 are independently amplified and overexpressed in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 111-119
- 32 葛棣, 郑如恒, 曾亮, 冯明祥. HER3 在食管癌表达的临床意义. *胃肠病学* 2003; 8: 148-150
- 33 Jawhari AU, Farthing MJ, Pignatelli M. The E-cadherin/epidermal growth factor receptor interaction: a hypothesis of reciprocal and reversible control of intercellular adhesion and cell proliferation. *J Pathol* 1999; 187: 155-157
- 34 Gibault L, Metges JP, Conan-Charlet V, Lozac'h P, Robaszkievicz M, Bessaguet C, Lagarde N, Volant A. Diffuse EGFR staining is associated with reduced overall survival in locally advanced oesophageal squamous cell cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 107-115
- 35 Schoppmann SF, Jesch B, Zacherl J, Wrba F, Hejna M, Maresch J, Langer FB, Riegler MF, Pluschnig U, Birner P. HER-2 status in primary oesophageal cancer, lymph nodes and distant metastases. *Br J Surg* 2011; 98: 1408-1413
- 36 Sato-Kuwabara Y, Neves JL, Fregnani JH, Sallum RA, Soares FA. Evaluation of gene amplification and protein expression of HER-2/neu in esophageal squamous cell carcinoma using Fluorescence in situ Hybridization (FISH) and immunohistochemistry. *BMC Cancer* 2009; 9: 6
- 37 Xu S, Kitayama J, Yamashita H, Souma D, Nagawa H. Nuclear translocation of HER-4/c-erbB-4 is significantly correlated with prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2008; 97: 44-50
- 38 Yamamoto Y, Yamai H, Seike J, Yoshida T, Takechi H, Furukita Y, Kajiura K, Minato T, Bando Y, Tangoku A. Prognosis of esophageal squamous cell carcinoma in patients positive for human epidermal growth factor receptor family can be improved by initial chemotherapy with docetaxel, fluorouracil, and cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 757-765
- 39 李强, 杨哲, 赵瑛, 韩俊庆. EGFR 对食管癌同步放化疗敏感性预测价值的初步观察. *山东大学学报(医学版)* 2012; 50: 96-99
- 40 Sarbia M, Ott N, Pühringer-Oppermann F, Brücher BL. The predictive value of molecular markers (p53, EGFR, ATM, CHK2) in multimodally treated squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer* 2007; 97: 1404-1408
- 41 Akamatsu M, Matsumoto T, Oka K, Yamasaki S, Sonoue H, Kajiya Y, Tsurumaru M, Sasai K. c-erbB-2 oncoprotein expression related to chemoradioresistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1323-1327
- 42 Fasano CA, Dimos JT, Ivanova NB, Lowry N, Lemischka IR, Temple S. shRNA knockdown of Bmi-1 reveals a critical role for p21-Rb pathway in NSC self-renewal during development. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 87-99
- 43 Wang Q, Li WL, You P, Su J, Zhu MH, Xie DF, Zhu HY, He ZY, Li JX, Ding XY, Wang X, Hu YP. Onco-protein BMI-1 induces the malignant transformation of HaCaT cells. *J Cell Biochem* 2009; 106: 16-24
- 44 He XT, Cao XF, Ji L, Zhu B, Lv J, Wang DD, Lu PH, Cui HG. Association between Bmi1 and clinicopathological status of esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2389-2394
- 45 Huang SD, Yuan Y, Liu XH, Gong DJ, Bai CG, Wang F, Luo JH, Xu ZY. Self-renewal and chemotherapy resistance of p75NTR positive cells in esophageal squamous cell carcinomas. *BMC Cancer* 2009; 9: 9
- 46 Fujiwara Y, Yoshikawa R, Tao L, Tsujimura T, Sasaki M. Stemness signature of BMI1 and clinical outcome in esophageal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy. 2009 ASCO Annual Meeting; 2009 May 29-June 2; Florida, USA. 2009: abstr 4572

编辑 李军亮 电编 闫晋利