

几种与肿瘤血管生成有关的调控因子研究进展 *

欧阳逸斌 徐 明[△]

(中南大学分子药物与治疗研究所 湖南 长沙 410078)

摘要 肿瘤血管能够导致肿瘤疯狂生长,也是肿瘤细胞扩散和转移的秘密通道。因此对肿瘤血管的生成的研究就成为了当前研究的热点。本文对 VEGF、MMP、EGFR、bFGF 等重要的促血管生成因子与肿瘤血管生成、生长关系的临床证明、病理组织学研究、基因学研究以及以此为靶点的药物治疗的研究现状,尤其是中药治疗研究情况作综述。

关键词 肿瘤血管;VEGF;MMP;EGFR;bFGF

中图分类号 R730.231,R730.5 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)21-4176-04

Progress of Studies on Several Regulatory Factors Related to Tumor Angiogenesis*

OUYANG Yi-bin, XU Ming[△]

(Research Institute for Molecular Pharmacology and Therapeutics, Central South University, Hunan Changsha 410078, China)

ABSTRACT: Tumor vascular can lead to the crazy growth of tumor, and is also the secret tunnels of cancer cells to spread and transfer. So study on the generation of tumor vascular become the hot spot of current research. We will review the studies of the relationship between some important angiogenesis factors like, VEGF, MMP, EGFR, bFGF with tumor vascular production and development from different aspects, and the studies of the drug therapy to these therapeutic targets, especially Chinese traditional medicine.

Key words: Tumor vascular; VEGF; MMP; EGFR; bFGF

Chinese Library Classification: R730.231, R730.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)21-4176-04

肿瘤血管是瘤体长到一定阶段生长出来的直接连接在人体血管上的螺旋形血管,肿瘤血管能够导致肿瘤疯狂生长,也是肿瘤细胞扩散和转移的秘密通道。肿瘤血管的生成受多种调控因子的调控,因此对肿瘤调控因子的研究就极为重要,本文对几种与肿瘤血管生成有关的调控因子的研究情况作综述。

1 VEGF 与肿瘤血管的生成

Ferrara 等^[1]于 1989 年,首先在牛垂体滤泡星状细胞体外培养液中纯化出一种具有高度特异性的血管内皮细胞有丝分裂素,并命名为血管内皮生长因子(VEGF)。目前研究发现 VEGF 基因家族 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 以及胎盘生长因子^[2]。

1.1 临床证明的与各类肿瘤发病的关联性

研究证明:VEGF 是肿瘤新生血管形成中起决定性作用的因子,并与肿瘤新生血管的生成呈正相关,在许多人体肿瘤组织中都异常表达。Fondevila 等^[3]对胃癌的研究发现,VEGF 的阳性表达与 TNM 分期、组织类型、浸润深度、淋巴结转移、远处转移等预后参数相关,VEGF 的阳性表达患者的复发率明显高于阴性患者;Tang 等^[4]报道在对胰腺癌中 VEGF 研究中发现 VEGF 的表达率为 80.4%,并与微血管密度密切相关,通过 Northern blot 表明胰腺癌细胞的 VEGF mRNA 表达是正常细胞的 2.2 倍。

1.2 病理组织学研究

通过对 VEGF 与肿瘤的进一步研究发现,在多种肿瘤中,VEGF 的表达与肿瘤的新生血管存在显著关系。Choi 等^[5]研究证实,在食管鳞状细胞癌 VEGF 阳性组 MVD 值明显高于阴性组,说明 VEGF 对食管癌血管新生有显著的促进作用。项威等^[6],对 72 例人脑膜瘤和 15 例非肿瘤脑组织的 VEGF 和 MVD 值进行测定,结果显示,在肿瘤组织中 VEGF 的高表达具有促进肿瘤新生血管形成的作用,是肿瘤血管快速生成的关键因素。

1.3 基因学研究

VEGF 对肿瘤的生长、肿瘤血管的发生具有关键作用,沉默 VEGF 基因有助于抑制肿瘤血管的生成,进而抑制肿瘤生长。Raskopf 等^[7]也通过培养鼠内皮细胞,并转染抗 VEGF 的 siRNA,证实转染组的细胞生存数较非转染组少 23%,而内皮细胞聚集成血管能力方面,转染组比非转染组降低 38%,结果表明,转染抗 VEGF 的 siRNA 体外抑制 VEGF 的表达能成功地抑制内皮细胞生长,并且对其聚集能力有明显影响。

1.4 治疗学研究进展现状

VEGF 的表达在肿瘤血管生成进而促进肿瘤的发生、发展的重要因素,抑制 VEGF 的表达可能为抑制肿瘤的发展提供新的靶点。Pazopanib(GW786034)是一种作用于 VEGFR 靶点的口服酪氨酸蛋白激酶抑制剂,在一个治疗实体肿瘤的 I 期临床研究中,Pazopanib 在剂量 ≥ 300 mg,每日 2 次口服时,可使所

* 基金项目:湖南省人事厅留学人员择优资助项目(394201001)

作者简介:欧阳逸斌(1986-)男,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤药理作用机制研究,电话:15973199792 E-mail: deven_ouyang@csu.edu.cn

△通讯作者:徐明,男,教授 E-mail: deven_ouyang@sina.com

(收稿日期:2012-02-28 接受日期:2012-03-23)

有接受治疗的 5 例晚期肾细胞癌患者临床获益^[8](1 例 PR, 4 例 SD)。另一种药物贝伐单抗为重组人源化抗 VEGF 单克隆抗体, 2004 年获美国食品药品监督管理局批准上市, 对 VEGF 的识别和结合有高度特异性, 从而抑制内皮细胞增生和新生血管形成, 起到抗肿瘤作用。目前, 贝伐单抗在转移性结肠、直肠癌中配合化学治疗已作为一线治疗药物^[9]。

2 MMPs 与肿瘤血管生成

基质金属蛋白酶(MMPs)是一组锌依赖性内肽酶, 与肿瘤细胞侵袭、转移相关的 ECM 降解过程密切相关^[10]。近年来的研究发现, MMPs 除能调节 ECM 的降解过程, 还能调节肿瘤血管的生成, 促进肿瘤的侵袭转移^[11]。

2.1 临床证明的与各类肿瘤发病的关联性

MMPs 在正常组织没有或仅有较弱的表达, 恶性肿瘤细胞中 MMPs 的表达明显高于良性肿瘤和正常组织^[12]。Samantaray 等^[13]应用免疫组化法检测 58 例食管鳞癌和 44 例远端的增生组织中 MMP-2、MMP-9 的表达, 发现在食管癌组织及增生组织中 MMP-2、MMP-9 的表达明显高于正常组织。

2.2 病理组织学研究

大量研究发现, 在多种肿瘤中, MMPs 的表达与肿瘤的新生血管存在显著关系。陈廷玉等^[14]采用免疫组化 S-P 法检测 32 例正常宫颈上皮及 68 例宫颈癌中 MMP-9 的表达, 并用 CD105 标记新生血管内皮细胞, 结果显示 MMP-9 表达阳性的宫颈癌组织内 MVD 明显高于 MMP-9 表达阴性者, 可能是由于癌变的宫颈细胞 MMP-9 的合成和分泌增加, 随着 MMP-9 表达的增强, 促进了癌变部位的血管生成能力的结果。罗启翹等^[15]也通过检测 43 例骨巨细胞瘤中 MMP-9 表达强度及 CD34 标染的新生血管密度证明, MMP-9 可能通过促进骨巨细胞瘤内新生血管的形成而影响肿瘤预后。

2.3 基因学研究

MMP 的表达对肿瘤的生长以及血管形成具有重要的作用, 因此, 研究 MMP 基因沉默后的情况显得必要。Zeng Fan-wei 等^[16]通过观察反义 MMP-2cDNA 基因感染对人增殖期血管瘤裸小鼠移植瘤生长并使用免疫组织化学检测 MMP-2cDNA 基因及微血管密度的表达证明反义 MMP-2cDNA 基因能够通过阻断 MMP-2 分泌, 抑制肿瘤血管生成, 导致肿瘤局部缺血。

2.4 治疗学研究进展现状

MMP-9 的表达能够促进肿瘤血管的生成, 抑制肿瘤血管的新生对肿瘤的抑制非常重要。中药大黄的多个单体皆能通过下调 MMP, 抑制肿瘤的侵袭转移: 芦荟大黄素通过 p38 MAPK-NF- κ B 信号转导通路下调 MMP-2, 从而抑制鼻咽癌细胞的侵袭^[17]。王中奇等就采用中药肺岩宁方组合作用 C57BL/6 小鼠 Lewis 肿瘤, 并检测其微血管密度 (MVD) 与 MMP-2、MMP-9mRNA 及蛋白的表达, 结果显示, 肿瘤 MVD、MMP-2、MMP-9 mRNA 及蛋白表达水平均显著下降并具有显著的相关性。

3 EGFR 与肿瘤血管生成

表皮生长因子受体(EGFR)是一种具有酪氨酸激酶活性的

膜表面传感器, 对维持正常细胞的存活和功能非常重要, 同时研究还发现 EGFR 能促进肿瘤细胞的存活和增值。它的异常表达和活化, 能促进肿瘤组织的血管生成并引起细胞化疗耐药的产生。

3.1 临床证明的与各类肿瘤发病的关联性

近年研究显示: 正常人外周血中均无 EGFR mRNA 的表达, 而胃癌 EGFR mRNA 有表达, 并且 EGFR mRNA 的表达与临床分期密切相关^[18]。Tomov S 等^[19]采用免疫组化方法研究了 EGFR 在良、恶性卵巢肿瘤中的表达情况, 结果发现恶性卵巢肿瘤 EGFR 的表达率显著高于良性肿瘤, 差别有显著性意义。

3.2 病理组织学研究

通过病理组织学研究 EGFR 在多种肿瘤中的表达与肿瘤微血管存在显著相关性。杨晓军等^[20]采用免疫组织化学(S-P)法检测 100 例不同级别胶质瘤标本中 EGFR 的表达, 结果表明, EGFR 的表达与微血管密度(MVD)值存在显著相关性。张晶等^[21]采用免疫组化 PV-6000 二步法检测 9 例正常卵巢、10 例良性上皮性卵巢肿瘤、9 例交界性上皮性卵巢肿瘤和 39 例恶性上皮性卵巢肿瘤组织中 EGFR 蛋白的表达及微血管密度(MVD), 结果证明 EGFR 与恶性上皮性卵巢肿瘤的血管生成存在相关性, 阳性表达强的组织微血管密集。

3.3 基因学研究

目前研究发现, 沉默 EGFR 基因能够显著抑制肿瘤增殖和肿瘤血管形成, 这种抑制作用有可能是通过抑制 VEGF 实现。Li 等^[22]以人头颈部鳞癌细胞系 1483 接种裸鼠, 选择荷瘤小鼠进行瘤内注射 EGFR 反义 RNA 表达质粒, 每周 3 次。最后发现 EGFR 反义 RNA 能显著抑制 EGFR 得表达, 进而抑制肿瘤增殖活性, 还对癌细胞诱导的血管生成有明显抑制作用。

3.4 治疗学研究进展现状

EGFR 的过表达不仅能够促进肿瘤的增值, 同时也能促进了肿瘤血管的生成, EGFR 有可能成为治疗肿瘤的新靶点。FDA 于 2004 年批准了以 EGFR 为分子靶点的嵌合型 IgG1 单克隆抗体用于治疗转移结直肠癌。体内、外研究均表明, 西妥昔单抗可以抑制表达 EGFR 的人类肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡以及抑制肿瘤血管形成和转移^[23]。

4 bFGF 与肿瘤血管生成

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一种生物活性较强的促分裂素, 能够增强有丝分裂活性, 促进细胞分裂增殖^[24]。近来越来越多研究证明, 癌变组织局部的 bFGF 表达的上调, 能够促进肿瘤血管的新生, 增加肿瘤组织的血液供应, 为肿瘤细胞快速增殖提供养分, 进而促进肿瘤生长^[25]。

4.1 临床证明的与各类肿瘤发病的关联性

Elagöz 等^[26]指出 bFGF 与肿瘤的发生、发展关系密切, 其表达强度均明显高于正常对照组织, 并与肿瘤的组织学分级及临床分期呈正相关。苏亦斌等^[27]研究 bFGF 在结直肠癌的阳性表达率显著高于结直肠腺瘤及正常结直肠组织, bFGF 的表达与结直肠癌 Dukes 分期、肿瘤浸润深度、淋巴结转移显著相关。

4.2 病理组织学研究

bFGF 是一种重要的促血管生长因子, 在肿瘤组织部位能够显著促进肿瘤血管生长。Pallares J 等^[28]对 58 例前列腺良恶

性肿瘤的患者用免疫组化进行分析 结果表明 bFGF 的表达与微血管密度有显著的相关性 并在肿瘤发生的早期便可以检测到。随着肿瘤的发展 bFGF 表达及微血管密度同时增高。

4.3 基因学研究

江万里等^[29]用基因工程手段将绿脓杆菌外毒素基因的活性结构域和 bFGF 基因重组 并诱导表达具有血管内皮细胞生长有强烈抑制作用的融合蛋白 PE-bFGF, 研究结果表明 PE-bFGF 具有明显抑制肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的活性。

4.4 治疗学研究进展现状

bFGF 的表达具有促进血管生成的作用, 抑制 bFGF 的表达 对抑制肿瘤血管的生成具有一定的作用。因此 bFGF 也可能成为肿瘤治疗的新靶点 华东等^[30]通过 S-P 免疫组化法检测独角莲提取物使用前后 H22 肝癌小鼠移植瘤荷瘤小鼠血管生成因子 bFGF 表达的变化 并以光镜和透射电镜观察肿瘤组织病理形态学的变化 结果证明独角莲提取物能够通过影响血管生成相关因子的表达 抑制肿瘤血管生成 从而发挥抗肿瘤作用。姜金丽等^[31]也研究发现小檗碱可能通过将 bFGF 活化的人脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)细胞周期阻滞在 G₀-G₁ 期 抑制活化 HUVEC 的增殖; 诱导活化 HU-VEC 细胞发生凋亡等机制 阻止新生血管形成 发挥其抗肿瘤作用。

肿瘤血管的生成对肿瘤的发生和发展过程中具有关键性的作用, 而多种因子在肿瘤血管的生成中又存在着促进作用, 并且这些因子可能在血管生成过程中具有相互的协同作用。抑制肿瘤血管生成成为抑制肿瘤发展的重要方向 这些因子有望成为肿瘤治疗或者作为肿瘤辅助治疗的重要靶点。

参考文献(References)

- [1] N.Ferrara, W.J.Henzel. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin binding growth factor specific for vascular endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 161:851-858
- [2] C.J.Robinson, S.E.Stringer. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors [J]. Cell Sci, 2001, 114: 853-865
- [3] Fondevila C, Metges JP, Fuster J, et al. P53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer [J]. Br J Cancer, 2004, 90:206-215
- [4] Tang RF, Itakura J, Aikawa T, et al. Over expression of lymphangiogenic growth factor VEGF-C in human pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2001, 22: 285-292
- [5] Choi JY, Jang KT, Shim YM, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in esophageal squamous cell carcinoma: comparison with positron emission tomography[J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(8):1054-1062
- [6] 项威, 单爱军, 别黎, 等. Survivin、VEGF 在脑膜瘤中的表达及其与肿瘤血管形成的关系[J]. 中国临床医师杂志, 2009, 3(3):370-376
Xiang Wei, Shan Aijun, Bie Li, et al. Expression of Survivin and VEGF in meningioma and its relationship with angiogenesis [J]. Chinese Journal of Clinicians, 2009, 3 (3): 370-376
- [7] Raskopf E, Vogt A, Sauerbruch T, et al. SiRNA targeting VEGF inhibits hepatocellular carcinoma growth and tumor angiogenesis in vivo [J]. J Hepatol, 2008, 49(6):977-984
- [8] Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15 (12): 4220-4227
- [9] Koyama M, Murata A, Kimura Y, et al. Bevacizumab in combination with mfolfoxb or folfiri for previously treated metastatic colorectal cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010, 37:1069-1073
- [10] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression [J]. Nature Rev Cancer, 2002, 2(3): 161-174
- [11] Bellon G, Martiny L, Robinet A. Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinases in angiogenesis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2004, 49(3):203
- [12] Qin L, Liao L, Redmond A, et al. The AIB1 oncogene promotes breast cancer metastasis by activation of PEA3-mediated matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 expression [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(19):5937
- [13] Samantaray S, sharma R, Chattopadhyaya TK, et al. Increased expression of MMP-2 and MMP-9 in esophageal squamous cell Carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(1):37-44
- [14] 陈廷玉, 卢春风, 张东东, 等. 宫颈癌 COX-2、MMP-9 和 CD105 表达与肿瘤血管生成及侵袭转移的关系 [J]. 解剖学研究, 2008, 30(1): 24-27
Chen Ting-yu, Lu Chun-feng, Zhang Dong-dong, et al. Relationship between the expression of COX-2, MMP-9, CD105 and tumor angiogenesis, invasion and metastasis in cervix carcinoma [J]. Anat Res, 2008, 30 (1):24-27
- [15] 罗启超, 阳波. 骨巨细胞瘤基质金属蛋白酶-9 表达及与肿瘤血管关系[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(14):2114-2116
Luo Qi-chi, Yang Bo. Expression of matrix metalloproteinase-9 in giant cell tumor of bone and its relationship with tumor angiogenesis [J]. Modern Medicine & Health, 2009, 25 (14):2114-2116
- [16] Zeng Fanwei, Cen Ying, Xu Xuwen, et al. Adenovirus-active matrix metalloproteinase-2 cDNA affects human proliferating hemangioma growth in nude mice [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(20):3821-3828
- [17] Lin ML, Lu YC, Chung JG, et al. Down-regulation of MMP-2 through the p38 MAPK-NF- κ B-dependent pathway by aloe-emodin leads to inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell invasion [J]. Mol Carcinog, 2010, 49(9):783
- [18] 梁春林, 康德新, 肖钟迪. 胃癌患者外周血 EGFRmRNA 的研究[J]. 基层医学论坛, 2008, 12(9):769-771
Liang Chun-lin, Kang De-xin, Xiao Zhong-di. The study of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in peripheral blood of the patients with gastric cancer [J]. Public Medical Forum Magazine, 2008, 12 (9):769-771
- [19] Tomov S, Popovska S, Veselinova T, et al. Immunohistochemical Analysis of Epidermal Growth Factor Receptors Expression in Malignant Ovarian Tumors [J]. Akush Ginekol (Sofia), 2005, 44(2):42-47
- [20] 杨晓军, 狄军艳, 宋福林. 脑胶质瘤中 EGFR、Ki-67、iNOS、TGF- β 1 的表达与肿瘤血管形成的相关性和意义 [J]. 沈阳部队医药, 2006, 19(3):158-159
Yang Xiao-jun, Di Jun-yan, Song Fu-lin. Relevance and significance between expression of EGFR, Ki-67, iNOS and TGF- β 1 and tumor angiogenesis in the Cerebral gliomas [J]. Shenyang Army medicine, 2006, 19 (3):158-159
- [21] 张晶, 陈爱平, 孙显路, 等. EGFR 与恶性上皮性卵巢肿瘤血管生成

- 关系的研究[J]. 江西医学院学报, 2007, 47(4): 8-11
- Zhang Jing, Chen Ai-ping, Sun Xing-lu, et al. The relationship between Epidermal Growth Factor Receptor and Angiogenesis in Ovarian Epithelial Carcinoma [J]. Acta Academiae Medicinae Jiangxi, 2007, 47 (4): 8-11
- [22] Li M, Ye C, Feng C, et al. Enhanced antiangiogenic therapy of squamous cell carcinoma by combined endostatin and epidermal growth factor receptor-antisense therapy [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(11): 3570-3578
- [23] Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy-focus on cetuximab [J] EUR J Cancer, 2001, 37(4): 16222
- [24] Przybylski M. A review of the current research on the role of bFGF and VEGF in angiogenesis [J]. Wound Care, 2009, 18: 516-519
- [25] Torre N G, Buley I, Wass J A, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in thyroid proliferative lesions: relationship to type and tumour behaviour [J]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13(3): 931-944
- [26] Elagoz S, Egilmez R, Koyuncu A, et al. The intratumoral microvessel density and expression of bFGF and nm23-H1 in colorectal cancer [J]. Pathol Oncol Res, 2006, 12(1): 21-27
- [27] 苏亦斌, 吴伟岗, 陈国宝. 碱性成纤维细胞生长因子在结直肠癌中的表达及其与肿瘤血管生成的关系 [J]. 福建医科大学学报, 2010, 44 (2): 103-105
- Su Yi-bin, Wu Wei-gang, Chen Guo-bao. Expression of bFGF in Colorectal Cancer and its Relationship with Tumor Angiogenesis [J]. Journal of Fujian Medical University, 2010, 44 (2): 103-105
- [28] Pallares J, Rojo F, Iriarte J, et al. Study of microvessel density and the expression of the angiogenic factors VEGF, bFGF and the receptors Flt-1 and FLK-1 in benign, premalignant and malignant prostate tissues [J]. Histology and Histopathology, 2006, 21(8): 857-865
- [29] 江万里, 徐亚男, 张宏宇, 等. 基因工程重组 PE-bFGF 是一个有效的肿瘤血管生成抑制剂 [A]. 中国生物化学与分子生物学会第八届会员代表大会暨全国学术会议论文摘要集 [C]. 上海, 中国生物化学与分子生物学会, 2001 年: 90
- Jiang Wan-li, Xu Ya-nan, Zhong Hong-yu, et al. Genetic engineering restructuring PE-bFGF is an effective tumor angiogenesis inhibitors [A]. Abstract Book of the Eighth Congress of the Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology: National Academic Meeting [C], Shanghai, The Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology, 2001: 90
- [30] 华东, 客蕊, 刚宏林, 等. 独角莲提取物对 H22 肝癌小鼠移植瘤 bFGF 表达影响的研究 [J]. 中医药信息, 2011, 28(2): 97-99
- Hua Dong, Ke Rui, Gang Hong-lin, et al. The study on the expression of Hong Lian to angiogenic factor bFGF in the anti-tumor effect on H22 Tumor-bearing Mice [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2011, 28 (2): 97-99
- [31] 姜金丽, 邱全瑛, 郝钰, 等. 小檗碱抗肿瘤新生血管形成作用机制的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22(3): 235-243
- Lou Jin-li, Qiu Quan-ying, Hao Yu, et al. The study of the effect mechanism of berberine on anti-tumor angiogenesis [J]. Chinese Journal of Immunology, 2006, 22 (3): 235-243
-
- (上接第 4155 页)
- [19] Puglist F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications [J]. Ann Oncol, 2005, 16: 263-266
- [20] Schneider C, Fehr MK, Steiner RA, et al. Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation [J]. Arch Gynecol Obstet, 2003, 269: 9-12
- [21] Cox MR, Gilliland R, Odling-Smee GW, et al. An evaluation of radionuclide bone scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer [J]. Aust N Z J Surg, 1992, 62(7): 550-555
- [22] Myers RE, Johnston M, Pritchard K, et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline [J]. Can Med Assoc J, 2001, 164: 1439-1444
- [23] Tape TG, Mushlin AI. How useful are routine chest X-rays of preoperative patients at risk for postoperative chest disease? [J]. J Gen Intern Med, 1988, 3: 15-20
- [24] Sadeq Abuzallouf, Mohammad Motawy, Ziad Thotathil. Baseline Staging of Newly Diagnosed Breast Cancer-Kuwait Cancer Control Center Experience [J]. Med Princ Pract, 2007, 16: 22-24
- [25] Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF, et al. Routine chest roentgenography is unnecessary in the workup of stage I and II breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18: 3503-3506
- [26] Ciatto S, Pacini P, Azzini V, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study [J]. Cancer, 1988, 61(5): 1038-1040
- [27] Hayes DF. Prognostic and predictive factors revisited [J]. Breast, 2005, 14(6): 493-499
- [28] Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer [J]. Clin Oncol, 2004, 22: 3608-1317
- [29] Carey K, Anders Allison M, Deal C, Ryan Miller MD, et al. The Prognostic Contribution of Clinical Breast Cancer Subtype, Age, and Race Among Patients With Breast Cancer Brain Metastases [J]. Cancer, 2011, 115: 1602-1611
- [30] Berghoff A, Bago-Horvath Z, De Vries C. Brain metastases free survival differs between breast cancer subtypes [J]. Br J Cancer, 2012, 106(3): 440-446
- [31] Olivier Graesslin, Bassam S. Abdulkarim, Charles Coutant, et al. Nomogram to Predict Subsequent Brain Metastasis in Patients With Metastatic Breast Cancer [J]. Journal of clinical oncology, 2010, 28 (12): 2032-2037
- [32] Madaras B, Horváth Z, Lá ng I, et al. Role of PET/CT in diagnosis and treatment of breast cancer-Review on present knowledge and current research trends [J]. Magy Onkol, 2012, 56(1): 23-29
- [33] Pritchard KI, Julian JA, Holloway CM. Prospective Study of 2-18F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in the Assessment of Regional Nodal Spread of Disease in Patients With Breast Cancer: An Ontario Clinical Oncology Group Study [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(12): 1274-1279
- [34] Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2007, 5 Suppl 1: S1-22; quiz S23-2
- [35] Bernsdorf M, Berthelsen AK, Wielenga VT, et al. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer [J]. Ann Oncol, 2012, February 21, doi: 10.1093/annonc/mds00
- [36] Kari Hemminki, Seyed Mohsen Mousavi, Jan Sundquist, et al. Does the Breast Cancer Age at Diagnosis Differ by Ethnicity? A Study on Immigrants to Sweden [J]. The Oncologist, 2011, 16: 146-154
- [37] McPherson K, Steel CM. Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics [J]. BMJ, 1994, 30(5): 1003-1010