

三阴性乳腺癌的分子生物标记的研究进展

牟微娜¹, 谢长生²

(1.浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2.浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310027)

摘要: Notch、Wnt 和 Hh 信号通路均参与了三阴性乳腺癌的发生发展。Aurora 激酶 A、Chk1、miR-93 等在三阴性乳腺癌中存在过表达, 并与其预后相关, 为其治疗提供了新靶点。

关键词: 三阴性; 乳腺癌; 信号通路; 靶向治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2014)01-0053-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.01.A013

Research Progress in Molecular Biomarkers of Triple-negative Breast Cancer

MOU Wei-na¹, XIE Chang-sheng²

(1.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2.The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: Notch, Wnt, Hh signaling pathways participate in the development of triple-negative breast cancer. Aurora Kinase A, Chk1, miR-93 are over-expressed and correlated with prognosis in triple-negative breast cancer, they may provide more potential therapeutic targets.

key words: triple-negative phenotype; breast cancer; signal pathway; targeted therapy

三阴性乳腺癌(triple negative breast carcinoma, TNBC)是指免疫组织化学检查显示雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 均为阴性的一种特殊的乳腺癌^[1]。TNBC 为预后最差的乳腺癌亚型, 具有侵袭性强、恶性程度高、预后差等特点^[2], 除化疗外尚无有效的全身治疗措施, 依靠现有的临床和病理指标难以对三阴性乳腺癌患者进行最优化的个体化治疗和预后分析。尽管对 PARP 抑制剂及 EGFR 分子靶向药物的研究不断深入, 但最近的临床研究结果却不尽如人意。本文结合 TNBC 分子生物学标记, 寻找能够影响 TNBC 预后的分子生物学因素及潜在的可用治疗靶点, 以期指导临床治疗。

收稿日期: 2013-08-24; 修回日期: 2013-11-19

通讯作者: 谢长生, E-mail: xiecs1q@126.com

1 三阴性乳腺癌分子生物标记

1.1 Aurora 激酶 A

人类 Aurora 激酶 A 最早从乳腺癌组织中检测到, 基因定位于 20q13.2, 这个区域在许多恶性肿瘤中都存在基因扩增。Aurora 激酶 A 是胞质分裂的关键调节子, 由 403 个氨基酸组成, 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员之一。目前已有研究表明, Aurora 激酶 A 在染色体分裂和细胞分裂中发挥着重要作用, 其过表达与肿瘤侵袭和转移也存在很大程度的相关性^[3]。田富国等^[4]应用免疫组织化学法检测 137 例 TNBC 及 132 例非 TNBC 患者 Aurora 激酶 A 表达, Aurora 激酶 A 在三阴性乳腺癌表达率为 73.7%, 明显高于在非三阴性乳腺癌中的表达率 46.2% ($P < 0.05$), 并且与 TNBC 组织学分级、VEGF、p53、淋巴结转移和 5 年无病生存期呈相关性。

Alisertib (MLN8237) 是一种选择性 Aurora 激酶 A 抑制剂, 多项 I 期、II 期临床试验正在进行。Alisertib 联合多西他赛对 TNBC 移植瘤实验研究发现两者协同具有明显和持续的抗肿瘤效应, 为 Alisertib 临床研究的安全性和抗肿瘤效应提供了依据。AS703569 (R763) 是一种非特异性 Aurora 激酶抑制剂, 研究发现 TNBC 细胞株较其他类型乳腺癌细胞对 AS703569 更具敏感性, AS703569 能将细胞阻滞在 G₂/M 期, 呈浓度和时间依赖性, 并对体内外 TNBC 细胞和人源细胞移植瘤有较强的抑瘤作用。MK-0457 (VX680) 是基于 Aurora 激酶的 ATP 结合口袋设计的一个 4,6-二氨基嘧啶衍生物, 靶向 ATP 结合位点, 非特异性抑制 AuroraA、B、C, 其联合 Vorinostat 相关临床前期研究发现两者结合用药能够有效抑制三阴性细胞系 MDA-MB-231 小鼠移植瘤瘤体大小, 并延长带瘤生存期^[5]。

1.2 细胞周期检查点激酶 1

细胞周期检查点激酶 1 (checkpoint kinase 1, Chk1) 作为一种蛋白激酶, 含有 200 个氨基酸的复合物, 包含一个 N-末端激酶结构域和一个 C-末端结构域, 是 G₂ 期 DNA 损伤检查点的效应分子, 其定位于染色体 11q24, 由 E2F 转录因子所调控的, 其转录水平与 E2F1 转录水平高度相关。Chk1 不仅为正常细胞周期进程所必需, 而且也是细胞分裂中维持基因组完整性不可缺少的, 同时与细胞耐药密切相关。杨洋等^[6]研究发现 Chk1 在 TNBC 中的阳性表达率为 68.09%, 在非 TNBC 中的表达率为 46.15%, Chk1 表达与 TNBC 病理分级有关, 但与肿瘤大小、淋巴结转移、绝经状态、病理类型及临床分期无关。也有研究显示 Chk1 高表达可能是肿瘤对化疗药物敏感性降低的重要因素之一。有学者将 UCN-01 联合伊立替康作用于人源小鼠肿瘤模型, 结果提示 CHK1 抑制剂在 p53 缺失 TNBC 模型中具有抑瘤效果^[7]。UCN-01 是第一个应用于临床的非选择性 CHK1 抑制剂, Ma 等^[8]一项关于 UCN-01 联合伊立替康治疗转移性 TNBC 的 II 期研究中总有效率为 4%, 治疗失败时间为 1.7 个月, UCN-01 疗效不尽人意更多归其药代动力学。AZD7762 是新型 CHK1 选择性抑制剂, 通过与 CHK1 的 ATO 结合位点可逆结合而抑制其磷酸化, 诱导细胞周期停滞。

1.3 p53

p53 定位于 17p13.1, 是迄今为止发现与人类肿

瘤相关性最高的基因, 几乎 50% 以上的癌症都与 p53 有关。野生型 p53 是一种抑癌基因, 而突变型 p53 则丧失了抑癌作用, 成为一种促癌因子, 具有促进肿瘤形成、转化细胞活性的作用, 因半衰期不同, 免疫组织化学染色法可以检测到的为突变型 p53。p53 作为一个重要的乳腺癌预后判断指标, 与肿瘤侵袭性、转移性、耐药性均存在相关性。相比其他类型, p53 突变在基底样乳腺癌更常见^[9]。Simone 等^[10]报道 p53 在 TNBC 中的阳性率为 54.7%, 并与年龄、种族和预后存在相关性^[11]。张勤等^[12]报道 TNBC 中 p53 阳性表达明显高于非 TNBC 组, 且阳性组更易发生复发和转移, 多因素分析显示 p53 可作为 TNBC 患者无疾病生存时间的独立预后因素。Ryu 等^[13]研究发现 p53 和 Bcl-2 阴性联合表达预示了 TNBC 的预后不良, 但仍需要大样本研究支持。Chael 等^[14]分析了 135 例接受含蒽环类药物方案进行辅助化疗的乳腺浸润性导管癌患者的 p53 表达, p53 阳性 TNBC 患者的总生存率以及无复发生存率均明显低于 p53 阴性 TNBC 患者, 单因素分析显示 p53 状态与 TNBC 患者的总生存率和无复发生存率相关。

1.4 miR-93

miR-93 是 miR-106-25 簇的成员之一, 研究发现 miR-106-25 簇存在于染色体 7q22MCM7 基因的第 13 个因子。Smith 等^[15]证实高表达 miR-106b 和 miR-93 的乳腺癌患者易早期出现复发, 其内在机制是 Six1 介导 TGF- β 由抑癌活性转为促癌活性, 进而诱导 miR-106b 和 miR-93 表达, 而后两者可诱导 EMT 促进肿瘤复发转移。赵晓艾等^[16]研究发现 miR-93 在三阴性乳腺癌中呈弥漫性分布, 其高表达率为 52.5%, 且 TNBC 中 miR-93 高表达率与腋下淋巴结转移阳性、TNM 高分期及 Ki67 阳性相关。miR-93 表达异常可能参与了 TNBC 发生发展过程, 是一个潜在的 TNBC 分子标志物。

2 TNBC 信号通路潜在靶点

2.1 Notch1 与 Notch 信号通路

Notch 信号通路可调控细胞的增殖、分化与凋亡, 是多种组织和器官早期发育所必需的细胞间调节信号, 它通过邻近细胞分泌通信相互作用。该通路活化有两条途径: 经典的 Notch 信号通路又称为

CBF-1/RBP-J κ 依赖途径和 CSL 非依赖途径。Notch 信号通路在乳腺癌发生发展中起到重要的作用,相关研究发现,该信号通路参与调控肿瘤干细胞的自我更新与分化,这为 TNBC 的治疗提供了新靶点。也有学者研究发现新辅助全身治疗后在残余管腔及 TNBC 细胞内出现 Notch 通路上调,意味着 Notch 通路可能与化疗耐药有关^[17]。作为这条通路最重要的受体之一,Notch1 在乳腺癌组织中表达高于周围正常组织,与 ER、HER-2 等分子分型的表达关系密切,可调控乳腺癌细胞的增殖和凋亡,从而参与乳腺癌发生发展。基因表达分析显示 Notch1 mRNA 在 TNBC 中表达增高,并且与 AKT、NF- κ B 间存在相关^[18]。

目前,多项关于试图阻断该信号通路上调的研究正在进行。 γ 分泌酶抑制剂(gamma secretase inhibitor, GSI)通过阻断 Notch 受体的所有异构体裂解 NICD 抑制其转录活性,有研究证实 GSIs 能使管腔和三阴性细胞系的细胞周期阻滞和凋亡,并抑制三阴性细胞系 MDA-MB-231 裸鼠移植瘤的生长和转移^[19]。GSIs 联合标准化疗方案治疗的安全性和有效性正在进行 I/II 期临床试验。此外, GSI 能协同加强 Bcl-2 抑制剂 ABT-737 对 TNBC 体外移植瘤的细胞致死作用,这表明联合针对 Notch 和 Bcl-2 通路可能存在治疗效果^[20]。一种针对 Notch1 负调控区域的单克隆抗体在三阴性细胞系 MDA-MB-231 的实验结果显示,该抗体能抑制细胞增殖,减少 HES1、HES5 及 HEY-L 表达,降低 CD44/CD24 肿瘤干细胞样细胞集落形成能力和侵袭力^[21]。Qiu 等^[22]将 Notch1 单克隆抗体联合紫杉醇作用 TNBC Sum149 和患者异种移植瘤 144580 模型,结果显示具有显著性抑制肿瘤生长效应,其机制可能与 Notch1 单克隆抗体直接作用肿瘤干细胞利基(CSC niche)相关。

2.2 sFRP-1 与 Wnt 信号传导通路

Wnt 信号传导通路是一个多环节、多作用位点的生长发育调控信号通路,包括 3 种途径:经典的 Wnt 途径、Wnt/Ca²⁺和 PCP 途径。经典 Wnt 通路是一条重要的信号传导通路,它通过 Wnt 蛋白与胞膜受体的特异性结合,引发一连串级联反应,最终引起核内基因表达的改变,其通路上多个成员(包括 Wnt 蛋白、卷曲蛋白、 β 连环蛋白、APC 复合物等)均参与了乳腺癌的发生发展过程。在这些成员中, Wnt 蛋白与卷曲蛋白(Frizzled, Fz)的结合对整个通路起开关

作用,而 β 连环蛋白(β -catenin)则是该通路的关键成分。Geyer 等^[23]研究结果显示 Wnt/ β -catenin 通路激活与 TNBC 相关, TNBC 肿瘤更多的存在膜 β -catenin 缺失或核 β -catenin 增加,单因素分析显示核 β -catenin 与预后不佳相关。

作为 Wnt 通路上的抑制剂,分泌型卷曲相关蛋白 1(the secreted frizzled-related protein 1, sFRP1)基因位于染色体 8p11.2 区间,通过干扰配体—受体间的相互作用而阻断 Wnt 信号通路。齐凤杰等^[24]研究发现 sFRP-1 基因异常甲基化可能影响其 mRNA 的转录水平,并与浸润性乳腺癌的发生发展有关。Young 等^[25]通过对 60 例乳腺癌患者基因检测发现,基底细胞样乳腺癌与甲基化的 sFRP-1 基因低水平存在相关性。Huelsewig 等^[26]研究发现缺乏 sFRP-1 基因的 MDA-MB-468 细胞对紫杉醇、多柔比星、铂类等反应敏感性明显降低, sFRP-1 可作为 TNBC 独立于 Ki67 的一种新型预测因子。

由于这一途径药物的贫乏,识别和调节 Wnt 信号途径的小分子显得尤为重要,经典 Wnt 信号途径中的关键调节点 Tankyrase1 和 Tankyrase2 为研究该信号通路抑制剂提供了靶点选择。此外, Lu 等^[27]通过水飞蓟素对三阴性细胞系 MDA-MB-231 细胞系体外研究发现,水飞蓟素能够抑制 Wnt 相关内源性配体的表达和磷酸化,阻滞该细胞内 Wnt 信号通路活化。

2.3 Gli1 与 Hedgehog 信号通路

Hedgehog(Hh)信号通路是一条原始且十分保守的信号通路,尤其在上皮到间质细胞的转化过程中具有重要作用。参与该信号通路转导的核内因子包括转录因子 Ci/Gli、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Fused(Fu)、蛋白激酶 A(PKA)等,而 Gli1 被认为是 Hh 信号通路的活化指标,有证据表明其过表达是肿瘤发生的重要指标。随着对 Hh 信号通路的研究不断深入,近年来发现 Hh 信号通路异常激活参与乳腺癌的发生和发展^[28]。吕遐晟等^[29]通过免疫组化检测 90 例乳腺癌标本中 Gli 的表达,结果显示 BLBC 中 Gli 阳性表达率为 66.7%, Gli1 过表达与乳癌雌激素非依赖性增殖有关,将成为 ER 阴性乳腺癌新的治疗靶点。

目前,试图阻断 Hh 信号传导通路的研究不断深入,特异性 Hh 抑制剂环巴胺已被 FDA 批准为首

个用于治疗基底细胞癌的 Hh 抑制剂^[30]。其他还包括单克隆抗体 5E1 (通过竞争性结合 Hh 配体与 Ptch 受体阻断该通路)、SMO 小分子抑制剂 GDC-0449 以及 Gli 小分子抑制剂等,但这些新型靶向药物尚未进入 TNBC 相关临床试验。

3 结 语

近年来,鉴于 TNBC 较差的预后、较少的治疗选择,学者致力寻找其预后相关特异性表达生物标记,除了对 EGFR、VGFR 信号传导通路及 DNA 修复损伤抑制剂的继续研究,也有学者将研究转向了其他信号传导通路如 Notch、Wnt、Hedgehog 等信号通路,期待在经过深入研究和大规模临床试验后,筛选出能够广泛应用于临床精确预测三阴性乳腺癌预后的分子生物标记,并为治疗提供更多有效的选择靶点。

参考文献:

- [1] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative tumors [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20):1938–1948.
- [2] Crown J, O'Shaughnessy J, Gullo G. Emerging targeted therapies in triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(6):56–65.
- [3] Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, et al. Aurora kinase A outperforms Ki67 as a prognostic in ER-positive breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(11):1798–1806.
- [4] Tian FG, Luo F, Zhao HL. The expression and pathological correlation of Aurora kinase A in triple negative breast cancer[J]. *Chinese Remedies and Clinics*, 2011, 11(s):5–7.[田富国, 罗飞, 赵浩亮. Aurora 激酶 A 在三阴性乳腺癌中的表达及与临床病理特征的相关性[J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(增刊):5–7.]
- [5] Fiskus W, Hembruff SL, Rao R, et al. Co-treatment with vorinostat synergistically enhances activity of Aurora kinase inhibitor against human breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135 (2):433–444.
- [6] Yang Y, Zheng RS. Expression and correlation analysis of Chk1 and p16 in triple negative breast cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2012, 17(2):126–130.[杨洋, 郑荣生. Chk1 和 p16 在三阴性乳腺癌中的表达及相关性分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(2):126–130.]
- [7] Ma CX, Cai S, Li S, et al. Targeting Chk1 in p53-deficient triple-negative breast cancer is therapeutically beneficial in human-in-mouse tumor models?[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(4):1541–1552.
- [8] Ma CX, Ellis MJ, Petroni GR, et al. A phase II study of

UCN-01 in combination with irinotecan in patients with metastatic triple negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(2):483–492.

- [9] Shapira I, Lee A, Vora R, et al. p53 mutations in triple negative breast cancer upregulate endosomal recycling of epidermal growth factor receptor(EGFR) increasing its oncogenic potency [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(2):284–292.
- [10] Simone D, Megan S, Stephen R, et al. p53 expression in triple negative breast carcinomas:evidence of age-related and racial differences[J]. *Journal of Cancer Therapy*, 2012, 3:649–654.
- [11] Biganzoli E, Coradini D, Ambrogio F, et al. p53 status identifies two subgroups of triple-negative breast cancers with distinct biological features[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(2):172–179.
- [12] Zhang Q, Liu H. The expression of p53 in triple negative breast cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 38(4):214–217. [张勤, 刘红. P53 在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 38(4):214–217.]
- [13] Ryu DW, Lee CH. Outcome of triple-negative breast cancer in patients with or without markers regulating cell cycle and cell death[J]. *J Korean Surg Soc*, 2012, 83(4):187–195.
- [14] Chael BJ, Bae JS, Lee A, et al. p53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(4):217–224.
- [15] Smith AL, Iwanaga R, Drasin DJ, et al. The miR-106b-25 cluster targets Smad7, activates TGF- β signaling, and induces EMT and tumor initiating cell characteristics downstream of Six1 in human breast cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 31(50):5162–5171.
- [16] Zhao XA, Hu JH, Zhao XH. Expression and significance of hsa-miR-93 in triple-negative breast carcinoma[J]. *Chin J Clinicians(Electronic Edition)*, 2012, 6(14):3914–3916. [赵晓艾, 胡金华, 赵新汉. Has-miR-93 在三阴性乳腺癌中的表达及意义[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(14):3914–3916.]
- [17] Gonzalez-Angulo AM, Iwamoto T, Liu S, et al. Gene expression, molecular class changes, and pathway analysis after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer[J]. *Clinical Cancer Res*, 2012, 18(4):1109–1119.
- [18] Zhu H, Bhaijee F, Ishaq N, et al. Correlation of Notch1, pAKT and nuclear NF- κ B expression in triple negative breast cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2013, 3 (2):230–239.
- [19] Lombardo Y, Filipovic A, Molyneux G, et al. Nicastrin regulates breast cancer stem cell properties and tumor growth in vitro and in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(41):16558–16563.
- [20] Al-Hussaini H, Subramanyam D, Reedijk M, et al. Notch

- signaling pathway as a therapeutic target in breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(1):9-15.
- [21] Sharma A, Paranjape AN, Rangarajan A, et al. A monoclonal antibody against human Notch1 ligand-binding domain depletes subpopulation of putative breast cancer stem-like cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(1):77-86.
- [22] Qiu M, Peng Q, Jiang I, et al. Specific inhibition of Notch1 signaling enhances the antitumor efficacy of chemotherapy in triple negative breast cancer through reduction of cancer stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(2):261-270.
- [23] Geyer FC, Lacroix-Triki M, Savage K, et al. β -catenin pathway activation in breast cancer is associated with triple-negative phenotype but not with CTNNB1 mutation [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(2):209-231.
- [24] Qi FJ, Zhang L, Zhao SP. The significance of mRNA expression and methylation of SFRP1 promoter in invasive breast cancer[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2012, 33(4):469-472.[齐凤杰, 张丽, 赵树鹏. 浸润性乳腺癌 SFRP1 基因的表达及其启动子甲基化的意义[J]. *广东医学*, 2012, 33(4):469-472.]
- [25] Young JJ, Hye YJ, Jin GB, et al. Low methylation levels of the SFRP1 gene are associated with the basal-like subtype of breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(5):1946-1954.
- [26] Huelssewig C, Ruckert C, Goette M, et al. The WNT signaling cascade as a potential novel biomarker of triple negative breast cancer(TNBC)[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(2):ii51-ii53.
- [27] Lu WY, Lin CH, Taj D, et al. Silibinin inhibits Wnt/ β -catenin signaling by suppressing Wnt co-receptor LRP6 expression in human prostate and breast cancer cells[J]. *Cellular Signalling*, 2012, 24(12):2291-2296.
- [28] Hui M, Gazet A, Nair R, et al. The Hedgehog signalling-pathway in breast development, carcinogenesis and cancer therapy[J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(2):203.[Epub ahead of print]
- [29] Lv XC, Du ZM, Zeng P, et al. Expression and significance of Gli1 in molecular subtypes of breast cancer [J]. *Med J Chin PAPF*, 2012, 23(10):862-865.[吕遐晟, 杜哲明, 曾朋, 等. Gli1 在乳腺癌各分子亚型中的表达及意义[J]. *武警医学*, 2012, 23(10):862-865.]
- [30] Yuan Y, Zhao Y, Xin S, et al. A novel PEGylated liposome-encapsulated SANT75 suppresses tumor growth through inhibiting hedgehog signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60266.

《胸部肿瘤放射治疗策略》即将出版

肺癌、食管癌和乳腺癌是我国常见的胸部恶性肿瘤,也是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤,不但给患者及其家属带来巨大的痛苦,也给社会带来了沉重的负担。

由毛伟敏教授和许亚萍教授组织浙江省肿瘤医院/浙江省胸部肿瘤研究指导中心的青年骨干编写的《胸部肿瘤放射治疗策略》,是一本系统介绍胸部恶性肿瘤诊断以及放射治疗规范和进展的学术专著。

全书内容主要针对临床一线的放射治疗工作者,以循证医学为基础,并结合目前国内外的临床指南,重点介绍了肺癌、食管癌、乳腺癌等常见胸部恶性肿瘤近年来的放射治疗新技术、新进展,放射治疗与化疗、靶向治疗、内分泌治疗、手术治疗等手段的联合应用,并对肿瘤的疗效评价、放射治疗并发症的处理做了较为详细的阐述。大量引用了近年来国内外的最新资料,并参考了美国国立综合癌症网络(NCCN)发布的 2013 指南中的诊治规范。

体现综合治疗的原则是该书的另一特点。在胸部恶性肿瘤中有较多争议的部分,如局部晚期非小细胞肺癌的多学科综合治疗,由多个科室的专家联合执笔,以两个章节的篇幅详细阐述;在以手术为基础的食管癌多学科综合治疗部分,全面地讨论了手术与术前新辅助放化疗联合以及术后辅助放化疗联合的意义。

该书由中国抗癌协会副理事长、山东省肿瘤医院院长、中国工程院院士于金明教授作序,由美国 Georgia Regents University 的 Feng-Ming (Spring) Kong 教授和浙江省肿瘤医院陈明教授担任主审,即将由军事医学科学出版社出版发行。