

表皮生长因子受体在人头颈部鳞状细胞癌中的作用研究进展*

李召卿 周旋 张仑

摘要 头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是常见的恶性肿瘤,恶性程度较高,患者常出现复发和转移。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是重要的癌基因,在头颈鳞癌中广泛过表达,且与HNSCC患者的预后呈负相关,是重要的治疗靶点。但HNSCC中的EGFR靶向治疗效果却不如在非小细胞肺癌治疗中那么有效。近几年的研究发现,EGFR促进肿瘤细胞对治疗耐受的机制可能与其过表达、突变、单核苷酸多态性、入核和自噬有关。本文将就这几个方面进行综述,并探讨如何在HNSCC的治疗中更有效地利用EGFR这一靶点,为探索HNSCC的治疗策略提供新的方向。

关键词 表皮生长因子受体 头颈部鳞状细胞癌 过表达 突变 自噬 核转位 治疗抵抗

doi: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.06.105

Research progress on the role of epidermal growth factor receptor in human head and neck squamous cell carcinomas

Zhaoqing Li, Xuan Zhou, Lun Zhang

Correspondence to: Lun Zhang; E-mail: zhanglunsubmission@163.com

The Department of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

This work was supported by the Natural Science Foundation of China (No. 81572492) and Young Talents Project of Tianjin Special Support Plan of Talent Development (No. TJZJH_QNBIRC-2-8)

Abstract Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a common malignant tumor with a relatively high degree of malignancy, which often induces recurrence and metastasis. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is an important oncogene that is overexpressed in HNSCC and is negatively correlated with prognosis, making it an important therapeutic target. However, EGFR-targeted therapy for HNSCC is not as effective as it is for non-small cell lung cancer. Recent studies have found that EGFR can promote resistance of tumor cells to therapeutic agents via its overexpression, mutation, single nucleotide polymorphism, nuclear translocation, and induction of autophagy. This article will review these aspects and discuss how to utilize EGFR more effectively in treating HNSCC, and also provide a new direction for exploring therapeutic strategies for HNSCC.

Keywords: epidermal growth factor receptor, head and neck squamous cell carcinoma, overexpression, mutation, autophagy, nuclear translocation, therapy resistance

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)指口腔、鼻咽、口咽、下咽部、喉以及鼻旁组织的鳞癌,占有头颈部恶性肿瘤的90%。HNSCC是人类第六大常见的恶性肿瘤,全球每年约有60万例罹患此病,约30万例死于此病^[1]。其恶性程度较高,5年生存率仅为40%~50%。HNSCC早期的治疗以手术为主,中晚期则通常是以铂类药物和5-氟尿嘧啶为基础的化疗联合放疗,而这些治疗方式并不能取得令人满意的结果。据统计,有超过70%

HNSCC患者出现不同程度的复发或转移^[2]。因此,新的治疗方式成为科研工作者的研究重点。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是在HNSCC中广泛过表达的酪氨酸激酶受体,其表达通常被认为与患者的预后呈负相关。近年来,随着对EGFR的深入研究,其在HNSCC中的功能机制不断被发现。本文对其过表达和突变与患者对治疗敏感性的关系,EGFR在细胞核内的促癌机制以及EGFR靶向治疗与肿瘤细胞自噬的关系等进行综述。

作者单位:天津医科大学肿瘤医院颌面耳鼻喉肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心(天津市300060)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81572492)和天津市人才发展特殊支持计划青年拔尖人才项目(编号:TJZJH_QNBIRC-2-8)资助
通信作者:张仑 zhanglunsubmission@163.com

1 EGFR

1975 年, Cohen Stanley 通过 ^{125}I -EGF 在 A431 细胞的胞膜上发现了 EGFR, 1982 年确定其分子量约 170 kD, 且具有激酶活性^[3]。而后几十年的研究使 EGFR 成为生物学和医学领域广为人知的重要细胞受体。人类 EGFR/c-erbB1 基因定位于染色体 7p13.2-12.1, 基因全长约 100 kb, 是 ErbB 家族的一员。家族的其他成员包括 ErbB2/HER-2/Neu、ErbB3/HER-3 以及 ErbB4/HER-4。这些成员有着类似的结构, 分为胞外区、跨膜区以及胞内区三个部分。EGFR 由 1 186 个氨基酸组成, 胞外区是其配体结合区, 包含 4 个结构域, 其中结构域 I 和 III 含 β -螺旋, 与配体结合有关; 结构域 II 和 IV 富含半胱氨酸, 与 EGFR 二聚体的形成有关。EGFR 的配体包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)、B 细胞生长因子(B-cell growth factor, BCGF)、肝素结合表皮生长因子样生长因子(heparin binding epidermal growth factor like growth factor, HBEGF)和表皮调节素(epiregulin, EGR)等^[4]。跨膜区是一段由 24 个氨基酸残基组成的 α 螺旋, 将 EGFR 锚定在胞膜上。其胞内部分分为近膜区、蛋白激酶结构域和羧基末端。近膜区有稳定 EGFR 二聚体的作用。激酶结构域被分为 N 段(主要为 β 折叠)和 C 段(主要为 α 螺旋), 两段之间是 ATP 结合位点。当 EGFR 与配体结合形成二聚体, 其中一个 EGFR 的 N 段与另一个的 C 段相邻近, 两者相互作用, 使前者有了催化活性, 将羧基末端的酪氨酸残基磷酸化。羧基末端包含较多酪氨酸残基, 当其发生磷酸化时, 一系列胞内蛋白可以锚定在其上, 参与 EGFR 信号通路的传导^[5]。EGFR 的下游信号通路包括 PI3K-AKT-mTOR 通路、Ras-MAPK 通路、PLCg-PKC 通路和 JAK-STAT 通路等多条重要信号通路, 与肿瘤细胞增殖、生长、迁移以及抗凋亡能力密切相关^[6]。

2 EGFR 在 HNSCC 中的表达

EGFR 是重要癌基因, 在多种恶性肿瘤中呈过表达。据报道, 10%~30% 的 HNSCC 患者存在 EGFR 基因的扩增, 80%~90% 的患者存在 EGFR 蛋白的过表达, 而 EGFR 蛋白过表达已被证明与肿瘤细胞的存活能力和干性基因表达有关^[7]。过多的 EGFR 会在细胞膜表面自发地形成同源或异源二聚体, 造成 EGFR 的自发激活, 进而激活其下游各信号通路。由于 EGFR 在 HNSCC 患者的正常黏膜中同样高表达, 所以有学者认为其可能只是细胞在致癌因素暴露下的反应, 而非 HNSCC 的致癌驱动基因^[8]。至于为何 EGFR 蛋白过表达的患者比例远高于 EGFR 基因扩增的患者,

可能的解释是, EGFR 蛋白的过表达并不是基因扩增直接导致的。有研究表明, 其过表达与 HNSCC 患者体内的 SH3GL2 和 CDC25A 基因失活有关。SH3GL2 参与 EGFR 的降解, 而 CDC25A 参与 EGFR 的去磷酸化, 这两个基因的失活使得 EGFR 的降解和去磷酸化减少, 从而导致 EGFR 的高表达状态^[9]。另有研究表明, EGFR 过表达参与 HNSCC 细胞对放疗和化疗药物的抵抗。在接受放疗的 HNSCC 患者中, EGFR 的表达量与局部复发率呈正相关, 与总体生存期呈负相关; 在手术联合放、化疗的患者中, EGFR 高表达同样和不良的预后相关, 而且是颈部淋巴结复发的独立危险因素^[10]。其原因可能是电离辐射和化疗药物激活 EGFR 及其下游信号通路, 并使 EGFR 入核增多, 使肿瘤细胞抗凋亡能力增加。此外, 电离辐射还会引起 TGF- α 的释放, 从而激活 EGFR, 引起肿瘤细胞的增殖和抗凋亡^[11]。这就使得 EGFR 成为增加 HNSCC 患者放、化疗敏感性的潜在靶点。

3 EGFR 在 HNSCC 中的突变或单核苷酸多态性

突变也是导致 EGFR 持续激活的重要原因之一。EGFR 的突变常发生在胞外区、激酶结构域和羧基末端的一些固定的位点, 且在不同的肿瘤中, 这些位点发生突变的概率也不尽相同。如在胶质母细胞瘤中常有 EGFR 胞外区的突变, 而非小细胞肺癌中突变通常发生在 EGFR 的激酶结构域^[6]。在 HNSCC 中, EGFR 的激活性突变则非常少见, 如在肺癌中常见的外显子 18 或 21 的点突变以及外显子 19 的缺失突变, 仅存在于 0~1.7% 的 HNSCC^[12-13]。近年来, 随着研究的逐步深入, 越来越多的 EGFR 突变在 HNSCC 患者中被发现, 本研究总结了其中影响 HNSCC 细胞生物学行为或患者预后的 EGFR 突变(表 1)。在这些突变中, 有的突变可以使肿瘤细胞的恶性程度增加, 有的可以减弱肿瘤细胞的生长能力, 有的在体外试验中还可以增加肿瘤细胞对西妥昔单抗的敏感性^[14-17]。针对这些突变 EGFR 的进一步研究或许可以在将来为评估 HNSCC 患者的预后和制定治疗策略提供新的检测依据。EGFR VIII 是脑胶质瘤中众所周知的重要突变, 但其在 HNSCC 中的地位目前尚存争议。有研究发现, EGFR VIII 在高达 42% 的 HNSCC 中表达, 且促进肿瘤生长和侵袭, 并增加肿瘤对化疗药物和靶向药物的耐受性^[18-19]; Szabó 等^[20]研究认为 EGFR VIII 仅在 21% HNSCC 中表达, 且与预后无相关性; 而 Melchers 等^[21]则认为 HNSCC 中根本不表达 EGFR VIII。无论如何, EGFR 胞外域的这一缺失突变形成了一个抗原表位预测, 加之 EGFR VIII 特异性地表达在肿瘤细胞, 使得这一表位预测成为理想的疫苗治疗靶点。近年来在 HNSCC 中已经有相关的基础研究。Uhde 等^[22]研究发现, 将带有 EG-

FRⅧ表位的疫苗接种到小鼠体内可以明显抑制表达EGFRⅧ的HNSCC移植瘤生长,联合放疗则可使肿瘤显著缩小。

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性。EGFRK521是SNP的产物,研究表明其存在于40%以上的HNSCC患者,并与西妥昔单抗耐药以及不良预后相关^[23]。该研究将其耐药特性归因于EGFRK521胞外区多糖唾液酸糖苷化缺失引起的EGFRK521不稳定性。研究人员用能引起抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody dependent cell-cytotoxicity, ADCC)的EGFR单抗(与西妥昔单抗靶点相同)作用于表达EGFR K521的头颈鳞癌细胞,发现其对

单抗的敏感性大幅增加。由此可见,SNP可能是临床上患者对西妥昔单抗耐药的重要原因,而通过改良现有的单抗,使其具备ADCC活性,则是改善目前耐药困境的途径之一。Fung等^[24]对HNSCC中EGFR的SNP做了更为广泛的研究。该研究对578例HNSCC患者和588例健康人的60处EGFR SNP进行了对比,发现7处HNSCC风险相关的SNP,分别是rs12535536、rs2075110、rs12538371、rs845561、rs6970262、rs17586365和rs2072454,其中rs17586365与吸烟相关,rs1253871和rs6970262与HPV(+)的HNSCC相关,rs12538371、rs845561和rs6970262是独立于吸烟的危险因素。对于既往研究提及的EGFR K521即该试验中的rs11543848,并未发现其与HNSCC的患病风险有显著相关性。

表1 近年发现的EGFR功能性突变及意义

突变类型	突变在该研究中的比例	该型突变的意义
E709K ^[24]	1/82	在Ba/F3细胞系中可促进细胞生长,对患者预后未统计出显著性差异
L858R ^[24]	1/82	
Ins770G ^[24]	1/82	
G719R ^[25]	58/129	对照组突变比例为20/150;该位点的高突变率与人群吸烟、饮酒习惯相关
V726M ^[25]		
L730V ^[25]	42/129	对照组突变比例22/150;该位点的高突变率与人群吸烟、饮酒习惯相关
G824D ^[25]	83/129	对照组突变比例35/150;该位点突变率与疾病的进展状态相关;在女性人群中与吸烟、饮酒习惯相关
R497K ^[26]	36/76	体外实验中,该型突变细胞的配体结合能力、酪氨酸激酶活性和刺激生长的能力均弱于野生型细胞。该研究中,携带该突变的患者死于HNSCC的风险较低
P546S ^[27]	未提及	体外实验中可增加HNSCC细胞对西妥昔单抗的敏感性
外显子2~7的缺失突变(variant III) ^[32-35]	0%~42%	该型突变在患者中的比例及对预后的影响尚无定论;可增加肿瘤细胞的侵袭和耐药能力,有研究则表明与患者预后无关

4 靶向治疗与细胞自噬

自噬是细胞内蛋白质、大分子、核糖体和细胞器如内质网、高尔基体和线粒体的溶酶体降解过程,这一过程在进化上保守并且具有高度的可调节性,细胞借此实现本身的代谢需要和细胞器的更新。自噬在细胞生物学行为中的作用尚未完全阐明,目前认为其既可以是保护性的促生存机制,也可以是毁灭性的死亡机制。包括放、化疗在内的许多抗肿瘤治疗均会引起肿瘤细胞的自噬,这些自噬有的可以增加细胞的生存能力,有的则促进了细胞的死亡。研究表明,西妥昔单抗、帕尼单抗、吉非替尼和厄洛替尼等EGFR靶向药物在引起细胞凋亡的同时,还会引起细胞自噬,而这一自噬过程可以增强肿瘤细胞的存活能力^[25]。Cai等^[26]研究发现,第二代酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase, TKI)相较第一代TKI引起的自噬效应更加强烈,且可以通过扰乱溶酶体的功能来阻断自噬潮。Lei等^[27]进一步探究了其机制,发现

一个新的信号传导中心-NLRX1-TUFM蛋白复合物在肿瘤细胞的自噬过程中发挥着重要的作用。这一蛋白复合物可以促进自噬潮的发展,而NLRX1和TUFM任意一者缺失都会导致肿瘤细胞在EGFR抑制剂的作用下发生的自噬减弱。NLRX1和TUFM在线粒体上形成复合蛋白,介导未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)信号通路。TUFM作为一个锚定位点将Beclin-1“招募”到线粒体上,促进其聚泛素化,并削弱它与Rubicon间的相互作用,由此来影响细胞的自噬过程。此外NLRX1-TUFM蛋白复合物还在内质网应激信号通路中发挥重要作用,这也可能是其促进自噬的机制之一。进一步的研究还表明,SQSTM1/p62这种自噬调节蛋白在部分患者中的高表达也和西妥昔单抗的耐药有关。在该研究中,使用药物阻断细胞自噬可以增加HNSCC细胞对EGFR靶向药物的敏感性。由此可见,EGFR靶向药物与抗自噬药物联合使用可能会成为未来HNSCC药物治

疗的新策略。

5 细胞核内 EGFR 的作用

单抗和 TKI 可以抑制细胞膜表面 EGFR 的激酶活性,但有部分 EGFR 并不在细胞膜上行使其功能。这部分 EGFR 逃避了正常的内化和溶酶体降解,转入了细胞核内。核内的 EGFR 可以磷酸化增殖细胞核抗原,使其不易被降解,并可以作为转录因子调控 cyclinD1、iNOS、b-myb 和 COX-2 的转录。这两个功能加快了肿瘤细胞 G1/S 期的进程,激活了一氧化氮通路,由此提升了肿瘤细胞的增殖能力。研究表明,核内 EGFR 的表达与患者的不良预后相关,包括 TNM 分期、局部复发率、总生存期等^[28]。另一方面,核内 EGFR 还与 HNSCC 的治疗抵抗相关,顺铂和放疗造成肿瘤细胞 DNA 损伤后,EGFR 会入核调节 DNA 的修复,这就减弱了顺铂和放疗对细胞的杀伤效果;而在对西妥昔单抗和吉非替尼耐药的肿瘤细胞中,核内 EGFR 的含量也相较敏感细胞更高^[29]。EGF、H₂O₂、紫外线、化疗药物以及电离辐射刺激都会导致 EGFR 向核内移动。EGFR 入核的机制尚未完全探明,目前认为 EGFR 在受到相应刺激后,由网格蛋白介导的细胞内吞作用进入细胞质成为核内体,随后被转运至高尔基体,由外壳蛋白质复合物 I (coat protein complex I, COP I) 逆向运输至内质网,通过其核定位信号序列(nuclear localization signal, NLS)与转入蛋白 β 形成复合物,和核孔蛋白结合,最后经核孔复合物入核^[6]。

6 结语

目前靶向 EGFR 的药物在头颈部鳞癌中的疗效不如在肺癌中那么显著,即使是唯一通过了 FDA 的西妥昔单抗,也存在耐药和不良反应等一系列问题。对头颈部鳞癌中 EGFR 的研究,单纯的靶向治疗具有一定的局限性,也许其与自噬抑制剂或免疫治疗的联合治疗,或以测序为基础的精准治疗会成为新的趋势。相信新的研究成果将会给头颈部鳞癌的临床治疗提供新的方向和策略。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [2] Shen DW, Pouliot LM, Hall MD, et al. Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes[J]. *Pharmacol Rev*, 2012, 64(3):706-721.
- [3] Cohen S, Ushiro H, Stoscheck C, et al. A native 170 000 epidermal growth factor receptor-kinase complex from shed plasma membrane vesicles[J]. *J Biol Chem*, 1982, 257(3):1523-1531.
- [4] 高云,陈家昌,朱振宇,等. EGFR 基因突变及其检测方法的研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2011, 3(1):51-57.
- [5] Kovacs E, Zorn JA, Huang Y, et al. A structural perspective on the regulation of the epidermal growth factor receptor[J]. *Annu Rev Biochem*, 2015, (84):739-764.
- [6] Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(5):52-96.
- [7] Abhold EL, Kiang A, Rahimy E, et al. EGFR kinase promotes acquisition of stem cell-like properties: a potential therapeutic target in head and neck squamous cell carcinoma stem cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e32459.
- [8] Chapman CH, Saba NF, and Yom SS. Targeting epidermal growth factor receptor for head and neck squamous cell carcinoma: still lost in translation[J]? *Ann Transl Med*, 2016, 4(4):80-85.
- [9] Maiti GP, Mondal P, Mukherjee N, et al. Overexpression of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma is associated with inactivation of SH3GL2 and CDC25A genes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63440.
- [10] Bossi P, Resteghini C, Paielli N, et al. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):74362-74379.
- [11] Alorabi M, Shonka NA, Ganti AK. EGFR monoclonal antibodies in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: What is their current role[J]? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, (99):170-179.
- [12] Sheikh Ali MA, Gunduz M, Nagatsuka H, et al. Expression and mutation analysis of epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(8):1589-1594.
- [13] Friedland P, Thomas A, Naran A, et al. Human papillomavirus and gene mutations in head and neck squamous carcinomas[J]. *ANZ J Surg*, 2012, 82(5):362-366.
- [14] Hama T, Yuza Y, Saito Y, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor phosphorylation and mutation in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncologist*, 2009, 14(9):900-908.
- [15] Nagalakshmi K, Jamil K, Pingali U, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations as biomarker for head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC)[J]. *Biomarkers*, 2014, 19(3):198-206.
- [16] Bandres E, Barricarte R, Cantero C, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) polymorphisms and survival in head and neck cancer patients[J]. *Oral Oncol*, 2007, 43(7):713-719.
- [17] Bahassi el M, Li YQ, Wise-Draper TM, et al. A patient-derived somatic mutation in the epidermal growth factor receptor ligand-binding domain confers increased sensitivity to cetuximab in head and neck cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(10):2345-2355.
- [18] Sok JC, Coppelli FM, Thomas SM, et al. Mutant epidermal growth factor receptor (EGFRVIII) contributes to head and neck cancer growth and resistance to EGFR targeting[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(17):5064-5073.
- [19] Wheeler SE, Suzuki S, Thomas SM, et al. Epidermal growth factor receptor variant VIII mediates head and neck cancer cell invasion via STAT3 activation[J]. *Oncogene*, 2010, 29(37):5135-5145.
- [20] Szabó B, Nelhubel GA, Karpati A, et al. Clinical significance of genetic alterations and expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(6):487-496.
- [21] Melchers L, Clausen MJ, Mastik MF, et al. Head and neck squamous cell carcinomas do not express EGFR VIII[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(2):454-462.
- [22] Uhde L, Bambina S, Alice A, et al. Radiation therapy and vaccination against tumor-specific EGFR VIII effectively clears tumors in a murine model of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Immunol*

nother Cancer, 2015, 3(S2):78.

[23] Braig F, Kriegs M, Voigtländer M, et al. Cetuximab resistance in head and neck cancer is mediated by EGFR-K521 polymorphism[J]. Cancer Res, 2017, 77(5):1188-1199.

[24] Fung C, Zhou P, Joyce S, et al. Identification of epidermal growth factor receptor (EGFR) genetic variants that modify risk for head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Lett, 2015, 357(2):549-556.

[25] Rikiishi H. Autophagic action of new targeting agents in head and neck oncology[J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(11):978-991.

[26] Cai J, Sun M, Ge X, et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors differentially affect autophagy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(4):1027-1033.

[27] Lei Y, Kansy BA, Li J, et al. EGFR-targeted mAb therapy modulates autophagy in head and neck squamous cell carcinoma through NL-RX1-TUFM protein complex[J]. Oncogene, 2016, 35(36):4698-4707.

[28] Boeckx C, Baay M, Wouters A, et al. Anti-epidermal growth factor

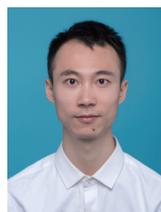
receptor therapy in head and neck squamous cell carcinoma: focus on potential molecular mechanisms of drug resistance[J]. Oncologist, 2013, 18(7):850-864.

[29] Huang WC, Chen YJ, Li LY, et al. Nuclear translocation of epidermal growth factor receptor by Akt-dependent phosphorylation enhances breast cancer-resistant protein expression in gefitinib-resistant cells[J]. J Biol Chem, 2011, 286(23):20558-20568.

(2017-09-30 收稿)

(2018-03-05 修回)

(编辑:杨红欣 校对:武斌)



作者简介

李召卿 专业方向为头颈部肿瘤基础研究与临床诊治。

E-mail: idoclee@163.com

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国肿瘤临床》专栏荐读:软组织肉瘤诊断与治疗专栏

软组织肉瘤的发病率较低,病理上分为50多个亚型,恶性程度不一,很难形成一致的规范化临床治疗方案。目前国内在软组织肉瘤治疗中,存在诸多问题,如有些无术前详细诊断,将恶性肿瘤以良性切除;部分患者在门诊进行手术,肿瘤切除后未送病理检查,复发后才知道是恶性而导致再次治疗的效果差等,因此贻误了对疾病治疗的最佳时间,影响了患者的预后。《中国肿瘤临床》2017年第1期特邀北京大学肿瘤医院骨与软组织肿瘤科方志伟教授,组织“软组织肉瘤诊断与治疗”专栏,汇聚国内对软组织肉瘤诊治经验丰富的团队及专家,结合临床实践经验和最新文献,从手术、放疗、化疗、靶向药物、病理诊断、基础研究等方面对此类肿瘤的诊治进行了阐述,以期加深肿瘤学专业医师对软组织肉瘤的认识,对其临床实践有所帮助。

阅读本文请登录网站 www.cjco.cn 或关注本刊微信公告号(扫描文章下方二维码)查看。



——本刊编辑部