

# 2018 SABCS 乳腺癌化疗进展

胡 跃

(浙江大学医学院附属第二医院乳腺外科, 浙江 杭州 310009)

**摘要:**第 41 届圣安东尼奥国际乳腺癌会议于 2018 年底如期举行, 大批临床试验和转化研究在会上公布结果。辅助/新辅助化疗领域中, 传统药物使用、患者选择的精准化和新辅助治疗后未达到病理完全缓解患者的后续强化治疗成为热点; 晚期/解救化疗领域中, 化疗和免疫治疗联用及新药物的研发方兴未艾。本文就该次会议上乳腺癌化疗领域的进展予以介绍和述评。

**关键词:**乳腺肿瘤/药物疗法; 化学疗法, 辅助; 诱导化疗; 综述; 会议

中图分类号: R737.9; R730.53 文献标志码: A 文章编号: 1001-1692(2019)05-0461-05

2018 年 12 月, 第 41 届圣安东尼奥国际乳腺癌会议(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS)在美国召开。作为全球影响力最大的年度乳腺癌专业学术盛会, 本届 SABCS 吸引了来自 90 多个国家的 7 500 多名乳腺癌相关领域专家和学者参会, 一大批 II ~ III 期临床试验和转化研究在会上公布结果。本文就该次会议上乳腺癌化疗领域的进展予以介绍和述评。

## 1 辅助/新辅助化疗

### 1.1 卡培他滨在辅助化疗中地位的探讨

在早年的辅助治疗研究中, 口服抗代谢类药物卡培他滨的地位一直较为尴尬, ICE 研究和 CALGB 49907 研究均否认其在辅助化疗中的应用价值, 其疗效甚至劣于传统环磷酰胺-甲氨喋呤-氟尿嘧啶/多柔比星-环磷酰胺(CMF/AC)方案<sup>[1-2]</sup>。后续 FINXX 研究虽整体为阴性结果但亚组分析提示卡培他滨对三阴性乳腺癌可能获益<sup>[3]</sup>。近年来 CREATE-X 研究发现, 对于新辅助化疗未获得病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)的三阴性患者, 术后再予 6 个月的卡培他滨辅助化疗可以改善生存<sup>[4]</sup>。但这一适应证是否可扩大尚不明确。

本次会议中一项针对西班牙和拉丁美洲患者进行的 III 期临床试验 GEICAM/2003-11 \_ CIBOMA/

2004-01 研究提供了新的信息<sup>[5]</sup>。该研究同样以三阴性乳腺癌为研究对象, 探讨在完成标准辅助/新辅助化疗后, 追加卡培他滨治疗 6 个月是否能获益。中位随访 7.34 年的结果显示, 追加卡培他滨 6 个月对三阴性患者整体无瘤生存(disease free survival, DFS)和总生存(overall survival, OS)均无改善; 亚组分析则发现, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和细胞角蛋白 5/6(cytokeratin 5/6, CK5/6)均阴性的患者 DFS 和 OS 有获益。比较该研究和 CREATE-X 研究的入组患者发现, CREATE-X 研究纳入的是新辅助化疗未获 pCR 的患者, 其病期相对较迟; 而 GEICAM 研究纳入患者病期相对较早, 这很可能是该研究整体获得阴性结果的重要原因<sup>[4-5]</sup>。

因此根据目前的循证医学证据, 卡培他滨用于乳腺癌患者常规术后辅助化疗依据不足, 仅符合 CREATE-X 研究入组条件即新辅助化疗未获得 pCR 的相对高危的三阴性患者可以考虑使用。

### 1.2 辅助化疗延迟对三阴性乳腺癌的影响

来自秘鲁国家癌症研究所的 Morante 等<sup>[6]</sup>报道辅助化疗延迟对于三阴性型乳腺癌疗效的影响, 回顾性分析 687 例接受辅助化疗的三阴性型乳腺癌, 按手术至化疗时间  $\leq 30$  d、31 ~ 60 d、61 ~ 90 d 和  $\geq 91$  d 分为 4 组。结果显示,  $\leq 30$  d 开始化疗者 OS、DFS 和远处无瘤生存(distant disease free survival, DDFS)等多项生存指标均优于  $> 30$  d 的患者, 此差异在淋巴结分期为 N0 ~ N1 期的患者中更显著, 在 OS 上的绝对差值可达 15% 左右。而  $> 30$  d 的 3 组预后相当。

既往回顾性研究中, Gagliato 等<sup>[7]</sup>发现对于

收稿日期: 2019-04-03

DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.05.015

基金项目: 浙江省自然科学基金(LY14H160030、LQ19H160045)

作者简介: 胡跃(1978-), 男, 浙江义乌人, 副主任医师, 博士, 从事乳腺肿瘤基础与临床研究

\* 通信作者 E-mail: huyuejz@zju.edu.cn

II ~ III期乳腺癌患者,术后 >61 d 开始辅助化疗预后不良,这一趋势同时存在于三阴性型和 HER2 过表达型中;Chavez-MacGregor 等<sup>[8]</sup>也发现术后 >91 d 开始辅助化疗者预后不良。尽管受伦理所限,该领域很难开展前瞻性临床研究,但现有回顾性研究数据已足以说明术后辅助化疗延迟将有损疗效,从数值上看这一损失已显著超越优化化疗方案甚至化疗本身所带来的获益,需引起足够的重视,尽量在术后 30 d 内开始化疗。

### 1.3 老年患者辅助化疗的价值

老年乳腺癌患者辅助化疗的获益一直是个有争议的话题,辅助化疗临床试验很少以老年患者为主要研究对象,因此数据有限<sup>[9]</sup>。前述 2 项针对老年患者的卡培他滨相关研究 ICE (64 ~ 88 岁) 和 CALGB 49907 (>65 岁) 提示,卡培他滨单药辅助化疗无获益,其疗效劣于传统的 CMF/AC 方案<sup>[1-2]</sup>;Li 等<sup>[10]</sup>回顾性分析 251 例辅助卡培他滨治疗的 >60 岁患者,提示 DFS 有获益而 OS 无获益。

Sinha 等<sup>[11]</sup>报道了美国国家癌症数据库中的老年乳腺癌辅助化疗分析结果。该数据库涵盖全美 70% 以上的乳腺癌患者,共纳入超过 16 万例 >65 岁老年患者,其中辅助化疗者 9.7 万例,未辅助化疗者 6.3 万例。结果提示,无论分期如何、激素受体是否阳性,辅助化疗均有显著生存获益。这一结果受到与会者的一致质疑,其原因是:作为一项回顾性研究,作者忽略了两组间的年龄偏倚,辅助化疗组平均年龄为 70.7 岁,未化疗组为 75.5 岁,两组间固有的年龄差异直接影响预后与化疗接受程度。因此老年患者化疗是否获益的争议仍有待解决,临床实践中应在现有循证依据基础上根据患者耐受性和合并症等实际情况进行个体化的选择。此外该研究也提示,全球顶级学术会议上公布的研究结果仍会有不成熟和不严谨之处,需客观解读。

### 1.4 Oncotype DX 21 基因检测的价值

随着乳腺癌分子诊断的不断发展,应用多基因检测在现有分型基础上进一步分层,从而进行更为精准的治疗已成为共识<sup>[9]</sup>,Oncotype Dx 21 基因检测正是其中的典型代表。TAILORx 和 RxPONDER/SWOG S1007 试验分别针对腋窝淋巴结阴性和阳性患者 21 基因检测价值进行前瞻性研究,其中 TAILORx 研究结果已在 2018 年发表<sup>[12-13]</sup>。该研究入组 10 273 例腋淋巴结阴性早期乳腺癌患者,经 21 基因检测复发评分 (recurrence score, RS) 后分为 4 组:A 组 0 ~ 10 分者单用内分泌治疗、11 ~ 25 分者

随机分为 B 组单用内分泌治疗和 C 组内分泌 + 化疗、D 组 26 ~ 100 分者内分泌 + 化疗。危险度相当但给予不同治疗的 B 和 C 组是关注焦点,结果提示 B 组和 C 组疗效相当,即辅助化疗不能给 11 ~ 25 分者带来获益。进一步的亚组分析发现, <50 岁且 RS 为 16 ~ 25 分的相对高危患者,化疗可带来 6% ~ 9% 的无浸润性疾病生存 (invasive disease free survival, IDFS)。但对于这些绝经前患者来说,这一获益是源于化疗本身还是化疗带来的卵巢抑制,使用不良反应更小的黄体生成素释放激素类似物 (lutetizing hormone releasing hormone analog, LHRHa) 来抑制卵巢是否也可获得相似的疗效,尚有待回答。

Albain 等<sup>[14]</sup>在本次会议上报告 TAILORx 研究的人种和族群差异结果,各人种中黑人较白人预后更差,从数值上看亚洲人与白人相当;各族群中西班牙裔族群相对预后较好。作为一项以美国人群为主要研究对象的国际多中心研究,这一差异可能与社会经济地位、受教育程度和族群基因背景等有关,并可能也存在于其他欧美临床研究中。

需要指出的是,尽管 TAILORx 研究在激素受体阳性、HER2 阴性且淋巴结阴性乳腺癌豁免化疗方面取得成功,但由于 Oncotype DX 在国内尚未上市,依据良莠不齐的“山寨”21 基因检测结果作出是否豁免化疗的决策必然存在风险。

### 1.5 新辅助化疗和 pCR 的价值

目前公认的新辅助治疗的目的包括:消灭或控制微转移灶,减少肿瘤复发和转移;使肿瘤降期,转不可手术的局部进展期乳腺癌为可手术,转不可保乳为可保乳<sup>[15]</sup>。其他诸如体内药物敏感试验之类的目的则更多停留在理论或研究层面,实际价值有限。随着研究的深入,越来越多的学者已认识到,改善患者整体预后的关键,并非在于已获得 pCR、预后好的患者,而在于未获得 pCR、有残留病灶的预后不良患者,如何提高该部分患者的疗效比盲目追求 pCR 率更为重要。

前述 CREATE-X 研究针对该部分预后相对不良患者追加强化治疗,并在三阴性患者中取得获益。本次会议中报告的 KATHERINE 研究<sup>[16]</sup>在 HER2 过表达型患者中也取得类似结果:接受新辅助化疗和抗 HER2 治疗后有残留肿瘤的 1 486 例患者,随机接受曲妥珠单抗或曲妥珠-emtansine 偶联药物 (ado-trastuzumab emtansine, T-DM1) 治疗,结果 T-DM1 组疗效优于曲妥珠单抗组。可见,不盲目追求新辅助治疗的 pCR,而将其作为一种筛选工具,筛选

出预后较差患者(肿瘤残留者)并予以适当的强化治疗,是一种行之有效的提高综合治疗疗效的策略。相信随着 CDK4/6 抑制剂等药物广泛应用,这一策略很快也可以在 Luminal 样型患者中实现。

此外 Spring 等<sup>[17]</sup>报告一项纳入 27 000 例患者的 meta 分析,以期解决以下几个问题:(1) pCR 的临床获益与分子分型的关系;(2) pCR 后再行辅助化疗能否获益;(3) pCR 与临床获益的量化关系。该研究共纳入研究 52 项,其中约 50% 为随机临床试验,中位随访 > 4 年,结果证实,新辅助化疗获得 pCR 患者在无事件生存(event free survival, EFS; 88% vs 67%, HR = 0.31)和 OS(94% vs 75%, HR = 0.22)上的获益;这一获益在三阴性型、HER2 过表达型和 Luminal 样型乳腺癌中均存在。如患者经新辅助化疗后已获得 pCR,则术后再行辅助化疗并不能获益。此外该研究还计算出 pCR 率和 EFS 之间量化关系,为后续新辅助治疗相关临床研究设计、病例数和事件数的估算提供依据。

## 2 晚期/解救化疗

### 2.1 化疗联合免疫治疗的初步应用: Impassion130 研究

在免疫相关肿瘤和非小细胞肺癌中,以 O 药 [Opdivo, Nivolumab, 程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD-1) 单抗, 美国 BMS 公司]、K 药 (Keytruda, Pembrolizumab, PD-1 单抗, 美国默沙东公司) 和 T 药 [Tecentriq, Atezolizumab, 程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 单抗, 瑞士罗氏公司] 为代表的免疫治疗均获得不俗的疗效,但在乳腺癌领域的指征尚未获批<sup>[18]</sup>。2017 SABCS 曾报告 K 药联合曲妥珠单抗治疗曲妥珠单抗耐药晚期乳腺癌的 I B/II 期研究 PANACEA<sup>[19]</sup>。而作为化疗联合免疫治疗应用于乳腺癌的首个 III 期临床试验,本次会议上报告的 Impassion 130 研究倍受关注<sup>[20]</sup>。

该研究旨在评估 T 药联合化疗的疗效,共入组晚期一线三阴性乳腺癌 902 例,1:1 随机对比白蛋白结合型紫杉醇联合 T 药或安慰剂,以无进展生存 (progression free survival, PFS) 和 OS 为主要研究终点。结果显示,联合 T 药组 PFS 仅有 1.7 个月的提高 ( $P = 0.0025$ ),但实际临床价值仍有待商榷;两组 OS 比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。作者同时进行多项相关标志物的检测,包括免疫细胞和肿瘤细胞的 PD-L1 表达(阳性定义为表达 > 1%)、肿瘤内 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 和 BRCA1/2 基因突变

状态。亚组分析显示,PD-L1 阴性者 PFS 和 OS 均无改善;PD-L1 阳性者 PFS 和 OS 分别改善 2.5 个月和 9.5 个月(均  $P < 0.05$ )。此外,标志物协同分析提示,PD-L1 阳性且 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞富集者、PD-L1 阳性且 TILs 富集者和 PD-L1 阳性且 BRCA1/2 未突变者获益显著。

PD-L1 阳性患者中,和 PFS 有限获益形成鲜明对比的是近 10 个月的 OS 获益;这一 OS 获益大于 PFS 获益的“超长待机”现象似乎也存在于其他免疫治疗研究中<sup>[19]</sup>,其具体机制尚有待后续研究阐明。其他需解决的问题包括免疫治疗的时机、是否必须联合化疗、恰当的药物选择、理想的生物标志物、毒性及其处理等<sup>[21]</sup>。

### 2.2 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂的临床应用

对于 BRCA1/2 胚系突变 (germline BRCA-mutated, gBRCAm) 的晚期乳腺癌,2018 年度的重要进展之一是奥拉帕尼 (Olaparib, 英国阿斯利康公司) 和他拉唑帕尼 (Talazoparib, 美国辉瑞公司) 被美国 FDA 批准上市<sup>[22-23]</sup>。Olaparib 的优先获批源于 OlympiAD 试验的结果,和标准化疗 (PFS 为 4.2 个月,总不良反应率为 50.5%) 比较,Olaparib (PFS 为 7 个月,总不良反应率为 36.6%) 改善疗效并减轻不良反应<sup>[24]</sup>;Talazoparib 获批则由于 EMBRACA 试验<sup>[25]</sup>的成功,和化疗比较 PFS 改善 3 个月 (8.6 个月 vs 5.6 个月,总反应率为 63% vs 27%),这一优势几乎存在于所有亚组且对中枢神经系统转移亦有类似疗效。

需要指出的是,在 FDA 相关批文中上述 2 种药物的使用指征“BRCA1/2 胚系突变”是指基于 BRCA Analysis CDx 伴随诊断试剂盒 (美国 Myriad 公司) 所发现的有害或可疑有害突变<sup>[26]</sup>。现阶段这 2 种药物如在国内使用需充分告知风险并权衡利弊。

纵观本届 SABCS 上乳腺癌化疗相关领域的研究不难发现以下趋势:(1) 传统化疗药物使用愈发精准,寻找更多的疗效预测指标从而筛选出治疗获益人群,对适当的患者作加法或减法,使群体化治疗向分层/再分层治疗乃至个体化治疗方向发展;(2) 优化药物以外的其他因素,如给药时机和年龄等,以获得现有治疗的最佳效果;(3) 新治疗靶点和新药物的寻找、开发以及与传统治疗的协同。作为乳腺癌内科治疗的基石之一,化疗虽存在一定的不良反应,但在短时间内尚无法被替代;同时国外许多新药/检测手段在国内不可及。这一现实决定如何优

化现有化疗药物来获得最佳疗效仍是现阶段的主要努力方向。认清现状,把握发展趋势,践行而又不拘泥于诊治指南,在规范化基础上针对患者实际情况给出个体化的治疗方案,方能实现患者获益的最大化。

#### 参考文献:

- [1] von Minckwitz G, Reimer T, Potenberg J, et al. The phase III ICE study: Adjuvant Ibandronate with or without capecitabine in elderly patients with moderate or high risk early breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(Suppl 9): S3-4.
- [2] Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(20): 2055-2065.
- [3] Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin, and cyclophosphamide for early breast cancer: the randomized clinical FinXX trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(6): 793-800.
- [4] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22): 2147-2159.
- [5] Martín M, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Efficacy results from CIBOMA/2004-01\_GEICAM/2003-11 study: A randomized phase III trial assessing adjuvant capecitabine after standard chemotherapy for patients with early triple negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(Suppl 4): GS2-04.
- [6] Morante Z, Ruiz R, De la Cruz-Ku G, et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcomes of triple negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(Suppl 4): GS2-05.
- [7] Gagliato Dde M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 735-744.
- [8] Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, et al. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(3): 322-329.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): breast cancer (version 1. 2019) [EB/OL]. (2019-03-14)[2019-04-01]. <http://www.nccn.org>.
- [10] Li YS, Yang Q, Qi M, et al. Evaluation of the clinical benefits of adjuvant capecitabine monotherapy in elderly women with breast cancer: A retrospective study[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(4): 661-666.
- [11] Sinha S, Panebianco L, Wu X, et al. Efficacy and utilization trends of adjuvant chemotherapy for stage I, II, and III breast cancer in the elderly population: A National Cancer Database (NCDB) analysis[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(Suppl 4): GS2-02.
- [12] Sun Z, Prat A, Cheang MC, et al. Chemotherapy benefit for 'ER-positive' breast cancer and contamination of nonluminal subtypes-waiting for TAILORx and RxPONDER[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 70-74.
- [13] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 111-121.
- [14] Albain K, Gray RJ, Sparano JA, et al. Race, ethnicity and clinical outcomes in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer: results from the TAILORx trial[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(Suppl 4): GS4-07.
- [15] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-172.
- [16] von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 617-628.
- [17] Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(Suppl 4): GS2-03.
- [18] Sugie T. Immunotherapy for metastatic breast cancer [J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(3): 28.
- [19] Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 371-382.
- [20] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [21] Emens LA, Loi S, Rugo HS, et al. IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(Suppl 4): GS1-04.

# PTEN 基因在食管癌中的研究进展

梁承潇<sup>1</sup>, 沈 钢<sup>2\*</sup>

(1. 浙江医院外科, 浙江 杭州 310013; 2. 浙江大学医学院附属第二医院胸外科, 浙江 杭州 310009)

**摘要:**我国是食管癌的高发地区之一。由于诊治的食管癌患者多数属于中晚期, 预后较差。从食管癌发生和发展的分子机制入手探索新的治疗靶点和途径, 对食管癌的治疗具有重要的意义。人类第十号染色体缺失与磷酸酶和张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 是首个被发现的具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因, 与一些恶性肿瘤的发生、发展、生物学行为和预后密切相关。目前对 PTEN 基因在食管癌组织中的突变、表达变化及作用机制存在争议, 本文就 PTEN 基因在食管癌发生和发展中的分子机制相关的最新研究作一综述。

**关键词:**食管肿瘤; 基因, 肿瘤抑制; PTEN 磷酸水解酶; 综述

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-1692(2019)05-0465-04

我国是食管癌的高发国家, 也是食管癌高死亡率的国家之一, 年平均死亡约 15 万例。由于诊治的食管癌患者多数为中晚期, 预后较差。晚期患者 5 年生存率 < 10%<sup>[1]</sup>。因此, 从食管癌发生和发展的分子机制入手探索新的治疗靶点和途径, 对食管癌的治疗具有重要的意义。人类第十号染色体缺失与磷酸酶和张力蛋白同源基因 (gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 是首个被发现的具有双特异性磷酸酶活性的抑癌基因, 位于第 10 号染色体 q23.3 区, 有 9 个外显子和 8 个内含子, 全长 210 kb, 含 1 209 个核苷酸, 主要包括氨基端磷酸酶区域、C2 区域和羧基端区域, 其中

C2 结构域与膜定位有关, 具有抑制肿瘤细胞生长的能力<sup>[2]</sup>。研究发现, PTEN 基因及其蛋白表达与一些恶性肿瘤的发生、发展、生物学行为和预后有密切关系, 其突变常见于恶性胶质瘤、子宫内膜癌和前列腺癌等多种恶性肿瘤中<sup>[3]</sup>。PTEN 基因的失活可以发生在 DNA、mRNA 和蛋白质 3 个水平。PTEN 基因在食管癌组织中的突变、表达变化及作用机制存在争议。本文就 PTEN 基因在食管癌中的最新研究作一综述。

## 1 PTEN 在食管癌中的突变

目前研究提示, PTEN 基因在 DNA 水平的突变并不常见。运用聚合酶链反应-单链构象多态性 (polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism, PCR-SSCP) 和直接 DNA 测序的方法对 33 例食管鳞状细胞癌标本和 20 例癌旁组织进行 PTEN 的突变分析的研究结果提示, 仅 1 例食管癌患者出现异常的 SSCP 条带; 进一步的测序分析提示在第 7 内含子的 802 ~ 829 位点发生 T-C 碱基置换; 同时对 6 例食管癌标本和 3 例正常组织进行直

收稿日期: 2019-04-12

DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.05.016

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LY15H160035)

作者简介: 梁承潇 (1982-), 女, 浙江杭州人, 主治医师, 硕士, 从事外科学基础与临床研究

\* 通信作者 E-mail: 2198022@zju.edu.cn

- [22] Roisin C. Year in review 2018 metastatic breast cancer (YR01-4) [C/OL]. San Antonio; 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium, 2018, <https://www.sabc.org>.
- [23] 陈俊青, 陈占红, 王晓稼. 2018 年美国 ASCO 会议三阴性乳腺癌研究进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33 (6): 510 - 514.
- [24] Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA

- mutation [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (6): 523 - 533.
- [25] Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (8): 753 - 763.
- [26] Buchtel KM, Vogel Postula KJ, Weiss S, et al. FDA approval of PARP inhibitors and the impact on genetic counseling and genetic testing practices [J]. J Genet Couns, 2018, 27 (1): 131 - 139.