

食管鳞癌相关基因与预后及临床病理关系的研究进展*

曹秀峰 吕 进

(南京医科大学附属南京第一医院肿瘤外科 江苏 南京 210006)

摘要:食管鳞癌是一种多因素的疾病,除了环境因素可以影响食管癌发生和发展,分子水平的基因改变是近年研究的热点。近年基因芯片技术的发展,已发现众多基因,如 β -catenin、wnt1、p53、cyclin D1 以及 EGFR 等基因表达的改变与食管鳞癌的发生、发展或预后相关,从而可更好地寻找判断预后的分子指标,具有广阔的应用前景,但其与影响食管鳞癌预后的众多因素之间的关系及其与临床病理的关系以及应用,仍需进一步研究。

关键词:食管鳞癌;基因;预后;临床病理

中图分类号:R735.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)03-588-05

Association of genes with the prognosis and clinical pathology about esophageal squamous cell carcinoma*

CAO Xiu-feng, LV Jin

(Oncology Center, Department of Surgery, Affiliated Nanjing First Hospital of Nanjing Medical University and Oncology Center of Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China)

ABSTRACT: Esophageal squamous cell carcinoma is a multi-factor disease. In addition to the environmental factors, the molecular genetic changes, which have been in research hot spot, can also influence the occurrence and development of esophageal cancer. In recent years, with the development of gene chip technology, the scholars have found many gene expression changes, such as β -catenin, wnt1, p53, cyclin D1 and EGFR, et al., are associated with the the development or prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. So, with potential applications, it may be the better molecular target to predict the prognosis. However, the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma and the impact of the relationship between many factors and clinical pathology and the application still need further study.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma(ESCC); gene; prognosis; clinical pathology

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)03-588-05

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)是世界上常见的恶性肿瘤之一,居癌症死因第七位^[1],中国恶性肿瘤死因第四位,具有一定的地域相关性。大多数患者确诊时已是中晚期,长期生存率较低。对于可切除的食管癌患者来说,外科手术仍是首选治疗手段,但单纯手术治疗中晚期食管癌患者的5年生存率只有10%-20%^[2]。食管癌是一种多因素的疾病,除了环境因素可以影响食管癌发生和发展,分子水平的基因改变是近年研究的热点。众多研究表明:多种原癌基因和抑癌基因及凋亡相关基因参与食管癌的发生和发展,如 p53、cyclin D1, 以及 EGFR 等基因表达的改变^[3],但精确机制尚不清楚。近年基因芯片技术的发展,已可同时检测众多基因在食管癌发生发展中的变化,从而可更好地寻找判断预后的分子指标。本文将对近年来关于相关食管癌基因与临床病理以及预后的关系作一综述。

1 β -连环蛋白(β -catenin, β -cat)的功能

β -连环蛋白的功能是细胞内十分重要的信号分子,它的功能主要参与上皮细胞钙粘蛋白(E-cadherin, E-cad)介导的细

胞间粘附和作为 Wnt 信号通路的重要成员,与肿瘤的发生、浸润和转移密切相关。Wnt 信号转导途径是组织发育、分化所必需的关键信号通路,与肿瘤的发生密切相关,其中 wnt-1 作为 wnt 蛋白家族的重要成员,稳定 β -cat 不被降解而激活 T 细胞因子(T-cell factor, TCF)依赖的转录^[4]。有研究证实 ESCC 组织中 β -catenin mRNA 异常表达明显,表达水平与淋巴结转移、细胞分化和病理分期有关,高表达者预后差^[5]。对于 ESCC,已有研究显示在富含 Wnt1 分子的条件培养基中生长的食管鳞状细胞癌细胞,胞浆中 β -cat 蓄积,进而激活 TCF(T-cell Factor)依赖的转录^[5],说明 Wnt1/ β -cat 在 ESCC 的发生发展中发挥重要作用。因此, Wnt/ β -cat 将为肿瘤的分子靶向治疗提供新的手段^[6-7],探究 Wnt1/ β -cat 在 ESCC 中发挥怎样的作用就显得非常重要,并有可能成为 ESCC 判断疾病分期和预后的重要分子标志物。

2 Bmi-1 的功能

Bmi-1 为多梳基因家族(Polycomb group, PcG)成员之一,被证实参与调节干细胞的自我修复、细胞周期及肿瘤的发生^[8];

* 基金项目:南京市医学发展重点基金资助项目(ZKX0114)

作者简介:曹秀峰(1955-),男,博士生导师,教授,主任医师。研究方向:胸腹部肿瘤以手术为主的综合治疗,

电话:13951618052 E-mail: cxf551101@sina.com

(收稿日期:2010-11-05 接受日期:2010-12-09)

最初在鼠模型的淋巴瘤产生过程中发现 *bmi-1* 与 *c-Myc* 协同作用而被认为是一种原癌基因^[9,10],而后发现,*Bmi-1* 通过抑制抑癌蛋白 *p16INK4a* 和 *p19ARF* (在人类 *p14ARF*) 的表达来调节细胞的增殖和衰老,并是维持成熟造血及神经干细胞所必须^[11,12]。*bmi-1* 作为复合体 *PRC1* 的组成之一,研究证实,*Bmi1* 抑制 *INK4A/ARF* 抑癌基因簇编码 *p16INK4a* 和 *p19ARF* 抑癌蛋白,进而抑制体内两条主要的细胞周期调控通路 -*pRb* 信号通路和 *p53* 信号通路,发挥原癌基因作用^[1],且与 *Wnt/β - cat* 信号通路的众多靶基因存在交集。*Bmi1* 缺乏时,*INK4A/ARF* 簇过表达,*P16INK4a* 抑制 *cyclin-D* 与周期依赖激酶 4/6 的结合,介导 *pRb* 的过磷酸化,使之与 *E2F* 结合,抑制 *E2F* 介导的靶基因转录,阻止 *G1-S* 期的转换,导致细胞周期的停止,衰老和凋亡。而 *p19ARF* 的表达上调,则分解 *P53* 的抑制物 *MDM2*,阻止 *P53* 的降解,促进 *P53* 介导的细胞凋亡。故 *Bmi1* 通过抑制细胞衰老和凋亡,维持肿瘤干细胞活性等在肿瘤的发生及发展中发挥着重要作用。目前只有少数研究显示 *Bmi1* mRNA 表达水平淋巴结转移、细胞分化和病理分期密切相关。*Bmi1* mRNA 高表达组较低表达组有更低的生存率^[13]。但 *Bmi1* mRNA 表达是否可作为预测 ESCC 淋巴结转移、评价预后的一个重要指标,尚需进一步证实。

3 Smad 4 的功能

Smad 4 蛋白为传导转化生长因子 β (transforming growth factor β , *TGF-β*) 信号的细胞内信使,将 *TGF-β* 信号从细胞膜传至细胞核。*Smad4* 功能失活或表达低下可影响 *TGF-β* 的信号传导,并参与肿瘤的形成^[14]。*Smad4* 是调节转录和 *TGF-β* 抗增殖应答的重要分子,*TGF-β* 介导的生长抑制功能可被显性失活的 *Smad4* 全部抑制。*Smad4* 的突变使其与受体调节型 *Smad* 不能形成复合物,不能进入细胞核,从而使 *TGF-β* 信号传导中断,*TGF-β* 对细胞的抑制作用丧失。*Smad4* 最初作为肿瘤抑癌基因被发现^[14,15]又称 *DPC4*(Deleted in Pancreatic Cancer 4)位于染色体 18q21.1,在 40%~45%的胰腺癌中发现有缺失和突变。近期的研究发现,其突变更多地局限于胰腺癌、结肠癌及胆道肿瘤,在胃癌、卵巢癌、肝癌等部位的突变率 <10%。突变类型以点突变为主。包括错义突变、无义突变、静止突变等。近年来证实 *Smad4* 表达水平与一些恶性肿瘤发生、发展、生物学行为及其预后有密切关系,阳性与阴性表达者比较,*Smad4* 阳性表达者肿瘤多分化好、生长速度慢,侵袭和转移能力弱^[16,17]。对于 *Smad4* 与 ESCC 的关系,各地文献报道大都显示 *Smad4* 与 ESCC 的临床病理及预后相关。*Shoji Natsugoe*^[18]等研究显示 *Smad4* 的表达与肿瘤浸润深度及淋巴结转移有关,但不是独立的预后因素。黄晓丹等^[19]认为在食管癌细胞中,32.2%的肿瘤表达 *Smad4*,*Smad4* 低表达的患者比 *Smad4* 高表达的患者生存时间短,但不是独立的预后因素。

4 Hoxa9 的功能

Hoxa9 基因位于 5p21,编码蛋白分子量约 102kD。蛋白结构包含有 α - catenin、APC 和 E - cadherin (E-钙粘蛋白,E-cad) 蛋白的结合位点,在生物的发育过程中发挥着重要的作用。近年来,不断有研究发现这同源盒基因在恶性肿瘤发病过程中起

重要作用,但 *hoxa9* 在实体肿瘤中的异常表达的报道尚为少见^[20]。*Ke-Neng Chen*^[21]等通过 Western blot 和 RT-PCR 方法发现 *hoxa9* 在 ESCC 中倾向于高表达,但统计学差异不显著。而 *OSAMU TAKAHASHI*^[22]等通过 RT-PCR 和免疫组化发现 *hoxa9* 在 ESCC 中轻微高表达,并有统计学意义。二者均未对 *hoxa9* 与 ESCC 预后的关系作进一步研究。

5 表皮生长因子受体家族的功能

表皮生长因子受体家族包括 *erbB-1* (EGFR),*erbB-2* (HER-2), *erbB-3* 和 *erbB-4*。它们都是酪氨酸激酶受体^[23]。当配体如 EGF(表皮生长因子)或 *TGF-α* (转化生长因子)与这些受体细胞外的结构域结合后,其在细胞内的功能基团的磷酸激酶活性被激发,被磷酸化的受体基团成为下游信号分子的结合锚点(docking sites)^[24,25]。这些下游因子包括诸如 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 细胞分裂素活化蛋白激酶和 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K),3- 磷脂酰肌醇激酶^[26]。EGFR 在食管癌中的过表达已多次被报道,而且过度表达 EGFR 的食管癌病患往往预后较差。*Hirai* 等报道日本食管癌患者中高表达 EGFR 的 5 年生存率远低于低表达 EGFR 者^[27]。更进一步的研究表明 EGFR 高表达的食管癌患者对放化疗不敏感。这些证据支持了 EGFR 的表达可以作为判断食管癌病人预后较差的有用指标。而 *erbB-2*(HER-2)也被证实与 EGFR 一样,高表达水平与 ESCC 肿瘤浸润深度和较差的预后相关,可能成为判断食管癌患者预后的分子指标^[28]。

6 VEGF 的功能

VEGF 是一种对血管内皮细胞有多种作用的因子,在恶性肿瘤的发展过程中,VEGF 起到一个很重要的作用,它可以直接刺激血管内皮细胞的增殖和移行。同时,它还可激活多种蛋白酶降解肿瘤周围的间质组织。有研究表明在免疫组化中 VEGF 的阳性和淋巴结转移相关。VEGF 的高表达水平与肿瘤微血管密度(MVD)以及食管癌病理分期的进展及较差的预后有关^[29]。

7 细胞周期调控蛋白(Cell Cycle Regulatory Proteins) 的功能

细胞周期调控蛋白在人类肿瘤中,细胞周期调控蛋白的改变常常可以被发现,最近的研究表明细胞周期严路(*p16-cyclin D1-pRb*)这两条通路都失活被证实是人类恶性肿瘤(包括食管癌)的发生发展的过程中起重要作用。在食管癌中 *pRb* 通路的失活主要是由于 *INK4a/p16* 的位点失活,*cyclin D1* 的过表达,其最终的结果是使细胞增殖失控。而 *p53* 通路的失活则主要是其自身突变导致的,同时伴随的分子生物学改变还包括 *MDM2* 蛋白(可导致野生型 *p53* 的降解)的过表达,或是 *p14ARF* 的失活(可抑制 *MDM2* 的活性)^[30]。这些改变导致细胞周期停滞和凋亡的功能丧失。细胞周期调控蛋白和多种临床病理因素有关,包括肿瘤侵犯深度,淋巴结转移情况和远处器官转移情况。同时和食管癌患者的预后也有一定的相关性^[31]。

8 P53 的功能

P53 通路:*P53* 是人们研究较多的一种肿瘤抑制基因,它的

作用较为广泛,参与了细胞周期停滞、DNA 修复、凋亡等多种细胞活动,P53 基因的突变在人类恶性肿瘤中最为常见^[32,33]。P53 基因通过促发 p21WAF1, 下调 BCL-2 同时上调 Bax 的表达水平,启动细胞凋亡过程,从而达到调控细胞周期阻滞的作用^[34,35]。因此,P53 基因被认为是“基因组的监护者”^[36]。关于 P53 基因的改变与肿瘤发生、发展、预后、以及对放化疗的敏感性的关系被广泛研究。但是,关于 p53 基因能否作为判断食管癌预后的指标仍有争议。有学者研究表明变异型 p53 的存在与食管癌病人较差的预后相关^[37,38],而另外一些学者的研究结果则认为其与预后有关,但不一定就是较差的预后^[39]。还有研究表明检测食管癌病人的血清中的抗 p53 抗体可以检测出 p53 的变异,这种方法使 p53 有可能成为食管癌的肿瘤标志物和判断预后的分子指标^[40]。有研究发现 MDM2 的过度表达和远处器官转移有显著联系($P=0.018$),在多因素分析中,MDM2 的高表达可以作为判断远处器官转移危险因素的独立指标。

9 P21waf1/CIP1 的功能

P21waf1/CIP1 是一种可被野生型 p53 激活的细胞周期依赖性激酶(cyclin-dependent kinase)的抑制因子。P21waf1/CIP1 基因的突变和缺失在人类肿瘤中较为少见,但 P21waf1/CIP1 基因的多态性在某些特定肿瘤中可以检测到^[41]。在人类食管癌中,P21waf1/CIP1 基因 exon2 区域的 31 位和 149 位密码子的多态性被证实存在,而且,P21waf1/CIP1 在食管癌发生发展过程中可能扮演一个重要角色^[42]。P21waf1/CIP1 能否作为判断食管癌预后的指标仍不确定,有些研究表明 p21 的低表达于不良的预后相关^[43],有些研究指出两者没有明显的联系^[44],还有的实验结果发现 p21 的高表达与不良的预后相关^[45]。

10 p16INK4a 的功能

p16INK4a 是一种肿瘤抑制基因,有研究表明 p16INK4a 的缺失连同 cyclin D1 的过表达可能导致食管癌患者较差的预后^[46]。因为 p16INK4a 对 pRb 功能有极强的抑制作用,而 pRb 在食管癌变的过程中起重要作用。

11 pRb 的功能

pRb 通路:p16 和 pRb 的缺失与肿瘤病理分期呈正相关,logistic 回归分析表明 pRb 的缺失是一个独立的判断淋巴结转移的分子标志($P=0.001$;OR=8.2)^[47],用免疫组织化学方法检测 cyclin D1+/p16-($P=0.047$), cyclinD1+/pRb-($P=0.05$)表型与食管癌远处器官转移有显著相关性^[48]。

14 错配修复基因的功能

错配修复基因:MMR 系统在人体内负责发现并修复损伤的 DNA,包括基因错配,插入和缺失。MMR 系统包括多种分子:MLH1,MSH2,MSH3,MSH6,以及 PMS26。在这其中,MLH1 缺失的食管癌患者对多种化疗药物不敏感,包括顺铂,阿霉素和 5-FU^[48]。这也从一方面说明 MLH1 低表达的患者的预后比高表达者差,高表达者五年生存率 40.6%,而低表达者只有 19.3%。但研究表明 MLH1 的表达水平和临床病理并无相关联系,包括对化疗的病理反应。

15 金属蛋白酶(MMP)的功能

MMP-1,12 MMP-7,16 MMP-11,19 与食管癌病人较差的预后相关,而 MMP-2 和 MMP-3 的表达水平与淋巴结转移相关,

MMP-7,MMP-9,以及 MT1-MMP 的表达水平与食管癌侵犯管壁深度有关^[49]。其中 MT1-MMP 和 MMP-11 可作为判断食管癌预后较好的分子指标。

16 组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的功能

TIMPs 是一族可以抑制 MMP 蛋白分解活性的分子,其在肿瘤侵犯转移的过程中同样起重要作用。TIMP-3 的表达与肿瘤浸润以及淋巴结转移情况、肿瘤生长方式以及病理分期有较强的相关性。低表达 TIMP-3 的食管癌患者其 5 年生存期明显低于高表达者^[50]。

17 Ki-67 的功能

有关 Ki-67 表达强度与食管癌主要临床病理参数的关系,国内外均未达成一致的意见。Youssef^[51]研究了 72 例食管癌患者癌组织中 Ki-67 的表达,显示 Ki-67 强度与患者生存率呈高度负相关($P < 0.001$),与淋巴结转移、原发肿瘤大小、肿瘤增长方式及患者年龄呈正相关。Zhang^[52]等研究认为,Ki-67 表达强度与患者的生存率呈负相关,与淋巴转移程度呈正相关。Sakurai^[53]等研究认为 Ki-67 只与肿瘤的分化程度相关,Chino 等认为 Ki-67 指数与肿瘤的浸润深度、组织分化等高度相关。也有学者强调 Ki-67 抗原表达强度受很多因素的影响,如取材位置、组织周围血供,在同一肿瘤不同部位有不同的 Ki-67 抗原表达。

18 环氧化酶-2(cox-2)的功能

cox-2 是前列腺素合成的限速酶。高水平的前列腺素在体内可以因产生一系列免疫调节效应,如抑制 Th1 细胞因子的产生,淋巴细胞的增殖以及在恶性肿瘤发生发展的过程中起重要作用。有研究表明:cox-2 参与了肿瘤发生过程中的重要环节,如肿瘤细胞凋亡、黏附、侵犯和转移等。Cox-2 与肿瘤的病理因素无明显相关性,但低表达 cox-2 的食管癌患者的预后,还有研究表明规律服用阿司匹林者其患食管癌疾病的危险性较普通人群低^[53]。

19 切除修复补体-3(Excision repair cross complementing 3,ERCC3)的功能

在人类肿瘤中,常可发现核酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)的异常。ERCC3 在 NER 中起重要作用。有研究表明 ERCC-3 的表达水平与临床病理因素、肿瘤的恶性程度、肿瘤的大小以及原位的侵犯等有较高的相关性,ERCC3 的低表达同时伴随着肿瘤的进展以及更高的病理分期。ERCC3 低表达的患者其食管癌根治术后的生存期明显短于高表达者^[54]。

食管癌的发生和发展是一个复杂的生物学过程,除去环境因素的影响,多种基因、细胞因子、蛋白参与了食管癌的发生和发展过程。这些因素大多也与食管癌的临床病理因素以及预后相关。分子水平的改变导致了食管细胞的生物学特性发生改变,在一定程度上通过临床病理因素反映了出来,而这些改变最终决定了食管癌患者的治疗效果。如有些基因的高表达导致肿瘤细胞的高侵袭性,其在临床病理上可表现出更高的病理分期,而其预后则比较差。目前,传统的 TNM 分期的方法判断食管癌预后有时并不准确。因此,进一步了解影响食管癌预后的

分子因素以及其与临床病理的关系,这将有助于加深我们对食管癌这种疾病的认识,筛选出有效的判断食管癌预后的独立因子。目前,随着基因芯片以及更加准确的 LCM(激光捕捉细胞切割)技术的使用,可以精确的对食管癌细胞的多种基因改变同时分析,这将极大提高筛选食管癌预后基因的速度。相信在生物技术迅猛发展的时代,一套科学的判定食管癌患者预后的体系最终将会被建立,其对临床诊治以及预防食管癌疾病将产生深远的影响,具有广阔的应用前景。但基因敲除技术是否可改善食管癌预后仍未可知,其与众多的 ESCC 预后因素之间的关系及其与临床病理的关系以及应用,仍需进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Cao XF, He XT, Ji L, et al. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Dis Esophagus, 2009,22(6):477-481
- [2] Lv J, Cao XF, Zhu B, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(39):4962-4968
- [3] Kuwano H, Kato H, Miyazaki T, et al. Genetic alterations in esophageal cancer[J]. Surg Today, 2005, 35(1):7-18
- [4] Mizushima T, Nakagawa H, Kamberov YG, et al. Wnt-1 but not epidermal growth factor induces β -catenin/T-cell factor-dependent transcription in esophageal cancer cells [J]. Cancer Res, 2002, 62(1): 277-282
- [5] Ji L, Cao XF, Wang HM, et al.. Expression level of beta-catenin is associated with prognosis of esophageal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(18): 2622-2625
- [6] Paul S, Dey A.. Wnt signaling and cancer development: therapeutic implication[J]. Nat Rev Genet, 2008, 5(3):165-176
- [7] Herbst A, Kolligs FT. Wnt signaling as a therapeutic target for cancer [J]. Methods Mol Biol, 2007, 361:63-91
- [8] In-Kyung Park, Sean J. Morrison, Michael F. Clarke. Bmi1, stem cells, and senescence regulation[J]. J Clin Invest, 2004, 113(2): 175-179
- [9] Haupt Y., Alexander W.S., Barri G., et al. Novel zinc finger gene implicated as myc collaborator by retrovirally accelerated lymphomagenesis in E mu-myc transgenic mice[J]. Cell, 1991, 65(5):753-763
- [10] Haupt Y, Bath ML, Harris AW, et al .Bmi1 transgene induces lymphomas and collaborates with myc in tumorigenesis [J]. Oncogene, 1993, 8(11):316-314
- [11] Jacobs J. J., Kieboom K., Marino S., et al. The oncogene and Polycomb-group gene bmi-1 regulates cell proliferation and senescence through the ink4a locus[J]. Nature (Lond.), 1999, 397(6715):164-168
- [12] Molofsky AV, He S, Bydon M, et al. Bmi-1 promotes neural stem cell self-renewal and neural development but not mouse growth and survival by repressing the p16Ink4a and p19Arf senescence pathways [J]. Genes Dev, 2005, 19(12):1432-1437
- [13] Xiao-Ting He, Xiu-Feng Cao, Lv Ji, et al. Association between Bmi1 and clinicopathologic status of esophageal squamous cell carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(19): 2389-2394
- [14] Yanagisawa J, Yanagi Y, Masuhire Y. Convergence of transforming growth factor- α and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators[J]. Science, 1999, 283(5406):1317-1321
- [15] Hahn SA, Schutt M, Hogue AT. DPC4: a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1 [J]. Science, 1996, 271(5247): 350-353
- [16] Hayes SA, Zarnegar M, Sharma M, et al. Smad3 Represses androgen receptor-mediated transcription [J]. Cancer Res, 2007, 61(5): 2212-2218
- [17] Kim JY, Park DY, Kim GH, et al. Smad4 expression in gastric adenoma and adenocarcinoma: frequent loss of expression in diffuse type of gastric carcinoma[J]. Histol Histopathol, 2005, 20(2): 543-549
- [18] Shoji Natsugoe, Che Xiangming, Masataka Matsumoto, et al. Smad4 and Transforming Growth Factor β 1 Expression in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus [J]. Clinical Cancer Research, 2002, 8(6):1838-1842
- [19] 黄晓丹, 张发明, 季国忠. Smad4 在肿瘤侵袭和转移中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(9): 849-853
Xiao-Dan Huang, Fa-Ming Zhang, Guo-Zhong Ji. Role of Smad4 in cancer invasion and metastasis[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2009, 17(9): 849-853
- [20] Miller JR, Hocking AM, Brown JD, et al. Mechanism and function of signal transduction by the Wnt/ β -catenin and Wnt/Ca²⁺ pathways [J]. Oncogene, 1999, 18(55):7860-7872
- [21] Ke-Neng Chen, Zhen-Dong Gu, Yang Ke, et al. Expression of 11 HOX Genes Is Deregulated in Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. Clinical Cancer Research, 2005, 11(3), 1044-1049
- [22] Takahashi O, Hamada J, Abe M, et al. Dysregulated expression of HOX and ParaHOX genes in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2007, 17(4):753-760
- [23] Li LW, Yu XY, Yang Y, et al.. Expression of esophageal cancer related gene 4 (ECRG4), a novel tumor suppressor gene, in esophageal cancer and its inhibitory effect on the tumor growth in vitro and in vivo [J]. Int J Cancer, 2009, 125(7):1505-1513
- [24] Xu XC. Risk factors and gene expression in esophageal cancer [J]. Methods Mol Biol, 2009, 471:335-360
- [25] Gul AE, Keser SH, Barisik NO, et al. The relationship of cerb B 2 expression with estrogen receptor and progesterone receptor and prognostic parameters in endometrial carcinomas [J]. Diagn Pathol, 2010, 18;5(1):13
- [26] Wang SC, Hung MC. Nuclear translocation of the epidermal growth factor receptor family membrane tyrosine kinase receptors [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(21):6484-6489
- [27] Moghal N, Sternberg PW. Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGF-receptor[J]. Curr Opin Cell Biol, 1999, 11(2): 190-196
- [28] Delektorskaya VV, Chemeris GY, Kononets PV, et al. Clinical significance of hyperexpression of epidermal growth factor receptors (EGFR and HER-2) in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Bull Exp Biol Med, 2009, 148(2):241-245
- [29] Ku GY, Ilson DH. Esophagogastric cancer: Targeted agents [J]. Cancer Treat Rev, 2010, 36(3):235-248
- [30] Br cher BL, Keller G, Werner M, et al. Using Q-RT-PCR to measure cyclin D1, TS, TP, DPD, and Her-2/neu as predictors for response, survival, and recurrence in patients with esophageal squamous cell carcinoma following radiochemotherapy [J]. Int J Colorectal Dis, 2009, 24(1):69-77

- [31] Carneiro A, Isinger A, Karlsson A, et al. Prognostic impact of array-based genomic profiles in esophageal squamous cell cancer[J]. BMC Cancer, 2008, 11(8):98
- [32] Blanchard P, Quero L, Hennequin C. Prognostic and predictive factors of oesophageal carcinoma[J]. Bull Cancer, 2009, 96(4):379-389
- [33] Seethala RR, Gooding WE, Handler PN, et al. Immunohistochemical analysis of phosphotyrosine signal transducer and activator of transcription 3 and epidermal growth factor receptor autocrine signaling pathways in head and neck cancers and metastatic lymph nodes[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(5):1303-1309
- [34] Jørgensen JT. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer[J]. Oncology, 2010, 78(1):26-33
- [35] Morgan S, Grandis JR. ErbB receptors in the biology and pathology of the aerodigestive tract[J]. Exp Cell Res, 2009, 315(4):572-582
- [36] Sato-Kuwabara Y, Neves JI, Fregnani JH, et al. Evaluation of gene amplification and protein expression of HER-2/neu in esophageal squamous cell carcinoma using Fluorescence in situ Hybridization (FISH) and immunohistochemistry[J]. BMC Cancer, 2009, 7(9):6
- [37] Ohashi S, Natsuizaka M, Wong GS, et al. Epidermal Growth Factor Receptor and Mutant p53 Expand an Esophageal Cellular Subpopulation Capable of Epithelial-to-Mesenchymal Transition through ZEB Transcription Factors[J]. Cancer Res, 2010, 15(70(10):4174-4184
- [38] Lopes AB, Müller LB, Reichert R, et al. Detecting p53 immunorepression in esophageal mucosa with exfoliative cytology in individuals at risk for squamous cell carcinoma of the esophagus[J]. Acta Cytol, 2010, 54(1):31-38
- [39] Leeuwenburgh I, Gerrits MM, Capello A, et al. Expression of p53 as predictor for the development of esophageal cancer in achalasia patients[J]. Dis Esophagus, 2010, 23(6):506-511
- [40] Taghavi N, Biramijamal F, Sotoudeh M, et al. p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. BMC Cancer, 2010, 10(1):138
- [41] Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome[J]. Nature, 1992, 358(6381):15-16
- [42] Yang W, Qi Q, Zhang H, et al. p21 Waf1/Cip1 polymorphisms and risk of esophageal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(5):1453-1458
- [43] Vallböhmer D, Lenz HJ. Predictive and prognostic molecular markers in outcome of esophageal cancer [J]. Dis Esophagus, 2006, 19(6):425-432
- [44] Han U, Can OI, Han S, et al. Expressions of p53, VEGF C, p21: could they be used in preoperative evaluation of lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma[J]? Dis Esophagus, 2007, 20(5):379-385
- [45] Kato H, Yoshikawa M, Fukai Y, et al. An immunohistochemical study of p16, pRb, p21 and p53 proteins in human esophageal cancers [J]. Anticancer Res, 2000, 20(1A):345-349
- [46] von Brevern MC, Hollstein MC, Cawley HM, et al. Circulating anti-p53 antibodies in esophageal cancer patients are found predominantly in individuals with p53 core domain mutations in their tumors[J]. Cancer Res, 2002, 56(21):4917-4921
- [47] Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, et al. Prognostic significance of serum p53 antibody in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. Surgery, 2002, 132(1):41-47
- [48] Kaghad M, Bonnet H, Yang A, et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers[J]. Cell, 2004, 90(4):809-819
- [49] Mathew R, Arora S, Khanna R, et al. Alterations in p53 and pRb pathways and their prognostic significance in oesophageal cancer[J]. European Journal of Cancer, 2002, 38(6):832-841
- [50] Shih CH, Ozawa S, Ando N, et al. Vascular endothelial growth factor expression predicts outcome and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(3):1161-1168
- [51] Mukherjee T, Kumar A, Mathur M, et al. Ets-1 and VEGF expression correlates with tumor angiogenesis, lymph node metastasis, and patient survival in esophageal squamous cell carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2003, 129(7):430-436
- [52] Ohashi K, Nemoto T, Nakamura K, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase 7 and 9 and membrane type 1-matrix metalloproteinase in esophageal squamous cell carcinomas. Cancer[J]. 2000, 88(10):2201-2209
- [53] Miyazaki T, Kato H, Nakajima M, et al. An immunohistochemical study of TIMP-3 expression in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. British Journal of Cancer, 2004, 91(8):1556-1560
- [54] Brock MV, Gou M, Akiyama Y, et al. Prognostic importance of promoter hypermethylation of multiple genes in esophageal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(8):2912-2919