

文章编号:1005-6947(2011)05-0541-05

· 文献综述 ·

乳腺癌靶向治疗的研究进展及未来方向

朱克鹏 综述 杨光伦 审校

(重庆医科大学附属第一医院 普通外科, 重庆 400016)

摘要: Her2 被证实是一个有效的分子靶向治疗的靶标, 笔者就目前以 Her2 为靶点的抗肿瘤研究进展进行综述, 主要包括该基因的生物学功能及其与乳腺癌的发生、发展和侵袭转移的关系, 并探讨乳腺癌治疗新策略。

[中国普通外科杂志, 2011, 20(5): 541-545]

关键词: 乳腺肿瘤/药物治疗; Her2; 抗-Her2 药物; 曲妥珠单抗, 拉帕替尼

中图分类号: R 737.9

文献标识码: A

当前随着分子生物学的迅速发展, 对原癌基因人表皮生长因子受体 2 (Her2) 的相关研究已越来越受到重视。研究发现 Her2 基因在 25% ~ 30% 乳腺癌患者中扩增, 其过度表达对乳腺癌的发生发展有着重要影响^[1-2]。针对乳腺癌以 Her2 为靶点的分子靶向治疗是近年来出现的有效的治疗途径, 本文予以综述如下。

1 Her2 简介

1.1 Her2 结构和功能

Her2 基因亦称 c-neu 或 C-erbB2 基因。Slamon 等^[3]在 1987 年首先报道乳腺癌癌细胞有该基因的表达。它定位于人类染色体 17q21, 编码 1 个由 1 255 个氨基酸残基组成、分子质量为 185kD 的跨膜糖蛋白 p185。Her2 由细胞外区 (ECD)、亲脂性的跨膜区 (TM) 和细胞内区 (ICD) 三部分组成。Her2 的 ECD 有 4 个亚结构域 (I, II, III, IV)。亚结构域 I (L1) 和 III (L2) 是配体结合域, 介导受体配体结合; 亚结构域 II (S1) 和 IV (S2) 富含半胱氨酸, 对受体的二聚化过程起着重要作用^[4]。亚结构域 II 含有二聚化臂, 二聚化臂是一短环形发夹样结构, 认为其是二聚化的主要作用者, 能与 HER 家族其他成员结合形成二聚体。

1.2 Her2 基因的生物学功能

Her 家族成员以单体形式存在时并无活性而只有彼此形成同、异二聚体后才能介导相关信号转导。目前尚未发现与 Her2 直接结合的配体。由于 Her2-ECD 结构的特殊性, L1 和 L2 紧密结合, 导致 S1 和 S2 外展形成二聚化的环形结构。其有形成同源二聚体或与活化的 EGFR 受体形成异源二聚体的趋势。Her2 特别是与 Her1 和 Her3 形成的异源二聚体是诱发肿瘤的主要原因。这些活化的二聚体受体, 参与胞内的多种信号传导途径, 主要包括促丝裂原活化蛋白激酶 (Ras/MAPK), 磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI-3K), 丝-苏氨酸激酶 (AKT) 以及磷脂酶 C- γ (PLC γ) 等途径。

2 Her2 与肿瘤的发生、发展及转移的关系

Her2 基因扩增介导 MMP-2 和 MMP-9 在乳腺癌中的表达水平, 促进肿瘤的浸润、转移^[5]。环氧化酶-2 (COX-2) 与乳腺癌的侵袭、转移有密切联系, 其活化信号控制着细胞增殖、转移、凋亡和血管生成^[6]。Her2 通过 Ras/MAPK 和 PI3K/AKT 等信号转导途径上调 COX-2 的表达, 调控炎症、转移和血管内皮生长, 以此增强肿瘤的恶性程度^[7]。体内试验证实, 核因子- κ B (NF- κ B) 持续活化能促进 Her2 诱导乳腺的肿瘤发生和血管生成^[8]。相关研究证实 Her2 可能是乳腺癌血管生成的启动因子, 过表达的 Her2 可通过 PI3K/Akt, APK, src 等途径增加缺氧诱导因子 α (HIF- α) 蛋白质水平的合成, 调节血管内皮生长因子 (VEGF) 的阳性表达, 间接促进乳腺癌血管生成。

收稿日期: 2010-12-20; **修订日期:** 2011-04-25。

作者简介: 朱克鹏, 重庆医科大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事乳腺、甲状腺、胰腺疾病的早期诊断及治疗方面的研究。

通讯作者: 杨光伦 E-mail: guanglunyang@163.com

Her2 调节人类干细胞群促使肿瘤血管生成和侵袭。Her2 可降低上皮细胞钙黏蛋白等黏附分子的表达,促进肿瘤的转移^[9]。张超杰等^[10]在早期乳腺癌中,通过联合检测 Pirh2 mRNA, Her2 等标记物,证实它们是 I, II 期乳腺癌的独立预后因素,此为及早发现生物学行为劣性的乳腺癌提供新的参考依据,从而更有利的对乳腺癌进行综合治疗。

3 针对 Her2 的乳腺癌靶向治疗

3.1 单克隆抗体

Herceptin™ (CA) 是一种人鼠嵌合型的重组单克隆抗体 (Mab4D5), 可选择性地与 Her2 (ECD IV 区) 结合, 调控细胞表面 p185 糖蛋白, 降低 Her2 浓度, 避免形成同源二聚体或异源二聚体, 阻止信号传导。herceptin 通过抑制 MAPK 和 PI3K/AKT 等多条信号通路, 促进细胞周期的停留和细胞凋亡; 经 herceptin 处理后的肿瘤细胞, 多数停留在 G₁ 期; 伴随着细胞增殖的降低, 上调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 p27 (p27Kip1), 下调细胞周期蛋白 (cyclinD1) 的表达水平。herceptin 激活磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN), 造成 PI3K/Akt/mTOR 去磷酸酶化, 抑制细胞增殖。前期临床研究证实, herceptin 可降低微血管的密度, 导致脉管系统的正常化; 但这仅发生在 herceptin 与化疗药物合用的基础上^[11]。herceptin 能结合并激活免疫淋巴细胞和自然杀伤 (NK) 细胞的 Fc 受体表达, 引起人体免疫反应, 产生抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC)^[12]。herceptin 还通过降低一种抗细胞凋亡蛋白 Mc-1 的水平, 增加 Her2 过表达的乳腺癌细胞系对细胞毒治疗的敏感性, 促进细胞死亡。研究表明, 单独使用 herceptin 的有效率为 12% ~ 34%, 多数患者在 1 年内获得耐药。herceptin 耐药系一重要临床问题, 因此临床多采取 herceptin 联合化疗方案以提高患者疗效。研究显示 Her2(+) 乳腺癌转移性中枢神经系统疾病 (mCNS) 应持续使用 herceptin 提高患者生存率^[13]。

帕妥珠单抗 (pertuzumab) 是第一种 Her2 单克隆抗体, 可与 Her2 ECD 亚结构域 II 的二聚化臂结合, 阻止 Her2 与 Her 家族其他成员形成异二聚体, 阻止之后的信号转导通路。帕妥珠单抗可抑制 Her2 低表达的乳腺癌。III 期试验显示两药协同治疗可显著提高抗肿瘤的有效性^[14]。一项 III 期试验评估多西他赛联合 trastuzumab, 用或不

用 pertuzumab, 对 Her2(+) 转移性乳腺癌 (MBC) 的疗效在进行中, 一项 II 期试验评估 capecitabine 联合 trastuzumab 用或不用 pertuzumab 的疗效也在进行中。

3.2 酪氨酸激酶抑制剂

拉帕替尼 (lapatinib) 是继 herceptin 后的第 2 个用于乳腺癌分子的靶向药物, 可同时选择性抑制 EGFR 和 Her2 酪氨酸激酶活性, 在动物和体外实验中均能抑制 Her2 过表达所导致的肿瘤细胞生长, 有效地提高疾病控制率和早晚期乳腺癌患者的生存率。lapatinib 能透过血脑屏障, 极大的预防和治理乳腺癌的脑转移。一项全球拉帕替尼研究项目 (LEAP) 评估 lapatinib 抑制乳腺癌患者中枢神经系统疾病 (CNS) 进展的结果显示是有效的^[15]。一项三期实验正在评价 lapatinib 联合 trastuzumab 在 Her2 阳性乳腺癌早期阶段的治疗有效性^[16]。研究证实, 应用 lapatinib 联合卡培他滨 (capecitabine) 治疗对 trastuzumab 耐药的 Her2 阳性 MBC 患者, 能有效提高长期生存率; 应用 lapatinib 联合来曲唑 (letrozole) 可提高无进展生存期; lapatinib 联合 trastuzumab 极大提高转移性乳腺癌妇女总体生存率。当前美国正联合使用 lapatinib 和 capecitabine 治疗既往用过蒽环类药物、紫杉类、和 trastuzumab 的 Her2 阳性 MBC 患者; lapatinib 联合来曲唑治疗绝经后激素受体 (+) 和 Her2 过表达的乳腺癌患者^[17]。

来那替尼 (neratinib), 是一种口服不可逆的泛 ErbB 受体抑制剂。一项开放, 多中心临床 II 期研究评估 neratinib 联合 trastuzumab 治疗进展期乳腺癌, 显示出很好的临床效应^[18]。韩惠珍等^[19]将包括上述药物在内的分子靶向治疗药物及研究现状进行了详细的总结, 为肿瘤的预防、治疗提供了一个良好平台。

3.3 靶向融合蛋白

Mahmud 等^[20]应用基因工程将凋亡诱导因子去顶片段 (AIF_{Δ100}) 与抗 Her2-scFV 片段融合, 所产生的融合蛋白能靶向于肿瘤细胞表面过表达的 Her2 受体, 并进入细胞质, 表现为强有力的杀细胞活性。抗 Her2 抗体同样可被内皮抑素白细胞介素 12 (IL-12), caspase-3 所融合, 用于 Her2 阳性肿瘤的治疗。Robinson 等^[21]构建的双特异性抗体, A5-linker-ML3.9 bs-scFv (ALM), 能靶向于 ErbB2/ErbB3 异二聚体, 促进靶向选择性的提高。体外实验中, ALM 能抑制 ErbB2(+) / ErbB3(+) 肿瘤细胞的生长, 引导抗体选择性作用于

肿瘤相关抗原,增强融合蛋白对肿瘤细胞的选择性和有效性。由于 trastuzumab 单一用药的局限性,因此相关抗体的耦合药物(ADC)随之产生,最成功的 ADC 是 trastuzumab-DM1 (T-DM1)^[22]。T-DM1 介导细胞和有丝分裂以抑制肿瘤细胞生长^[23]。Lewis 等^[24]证实通过硫醚键耦联的 trastuzumab-MCC-DM1 在体内体外均可诱导 Her2 过表达对曲妥珠单抗耐药乳腺癌细胞凋亡,证实 T-DM1 对 trastuzumab 敏感的和 trastuzumab 不敏感的异体模型均有效。新出现的硫代 T-DM1 进一步提高人类 Her2(+)乳腺癌治疗指标^[25]。I/II 期临床试验证实,T-DM1 在 Her2 阳性 MBC 中有一定的作用,并且无特异性心脏毒性被发现,III 期临床试验正在进行中^[26-27]。Miller 等^[28]进行的 Ib/II 期试验,联合 pertuzuma 和 T-DM1 临床耐受性及安全性良好。

3.4 热休克蛋白 90 (HSP 90)

HSP90 是一分子伴侣,主要调节 Her2, Akt, Ber-Abl, c-Kit, EGFR 等客户蛋白,利用客户蛋白结合的重复周期和 ATP 的水解作用,调节客户蛋白的活性和稳定性。HSP90 可结合于 Her2 的 ICD,使 Her2 成熟并稳定。抑制 HSP 90 可有效地关闭 MAPK 和 PI3K/AKT 等多条信号转导通路。另一方面,HSP 90 抑制剂可抵抗突变耐药性的产生。目前有 14 种相关药物进入临床试验阶段^[29]。17-AAG, 17-DMAG 和 IPI-504 是 HSP90 抑制剂,已证明其具有抑制 HSP90 和减少 Her2 过表达的功能。Modi 等^[30]进行的首次 II 期临床试验,证实经静脉注射 17-AAG,每周 1 次(剂量为 450 mg/m²),联用曲妥珠单抗治疗已经曲妥珠单抗治疗过的 Her2(+)转移性乳腺癌患者,有极高的疗效。

3.5 疫苗

在 Her2 过度表达的肿瘤患者中,不同的研究证实在疾病发展的早期阶段,细胞和/或体液免疫反应阻止肿瘤的生长。当前,有多种抗 Her2 免疫应答的疫苗正在临床试验过程中,主要包括基于肿瘤的同种异体或自体的细胞疫苗、DNA 疫苗、肽疫苗、蛋白疫苗等^[31]。I/II 期临床试验证实利用疫苗靶向于 Her2 的细胞内和/或细胞外区,特异性 Her2 疫苗产生持久的 T 细胞抗 Her2 免疫力,对正常组织无毒性或自身免疫性^[32],以此诱导免疫反应,可抑制肿瘤的扩散、复发。在 Her2 阳性 MBC 中自体抗原呈现细胞疫苗导致免疫反应和抗肿瘤活性^[33]。最近证实,抗 Her2 疫

苗可以联合 trastuzumab 或 lapatinib 抑制 Her2 的信号传导。

4 其他 Her2 治疗

4.1 PI3K/AKT/mTOR 通路

这一通路在许多肿瘤细胞增殖、分化、生长和代谢过程中起着重要作用。其下游产物 mTOR 是蛋白质翻译过程中的一个重要位点。everolimus (RAD001)是一种新的 mTOR 抑制剂。一个随机的 III 期试验评估 everolimus 联合 trastuzumab 和长春瑞滨治疗经 trastuzumab 处理的 Her2 过表达乳腺癌患者疗效正在进行中^[34]。PI3K/AKT/mTOR 通路通常与雌激素受体交联,RAD001 联合 tamoxifen 和来曲唑可以增加肿瘤细胞凋亡。PI-103 及 NVP-BEZ235 是 PI3K 和 mTOR 双重抑制剂,两者均能抑制因基因突变而导致的 PI3K/AKT/mTOR 途径过度活化^[35]。但 Serra 等^[36]发现在 Her2 过表达乳腺癌中 PI3K 抑制剂诱导细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化并增强 HER 信号,认为 PI3K 抑制剂应联合抗 Her2 药物或 MEK 抑制剂使用。Wu 等^[37]证实 trastuzumab 通过再活化 FOXO1A 因子抑制 PI3K/AKT 途径,可抑制 Her2 过表达乳腺癌细胞增殖。新一代 PI3K/AKT 抑制剂,PX-866, PKI587, AT7876 等对多种肿瘤有抑制作用,已经进入 I 或 II 期临床试验阶段。

4.2 RNA 干涉

利用 RNA 干涉(RNAi)治疗人类基因疾病是一新的并极具潜力的方法^[38]。siRNA 在激发 RNAi 过程中起重要作用,利用 siRNA 介导的 RNAi 治疗肿瘤,可作用于肿瘤内皮细胞,阻止肿瘤血管生成,抑制肿瘤生长。Kunigal 等^[39]证实由 siRNA 下调 STAT3 表达抑制人乳腺癌细胞生长,并诱导细胞凋亡。体内试验表明,siRNA 可沉默 MMPs, COX-2 等作用于癌肿的蛋白,抑制肿瘤细胞的生长,但相关临床试验报道极少^[40]。体外实验证实,将 siRNA 导入 Her2 阳性的肿瘤细胞系,细胞表面 Her2 表达大大减少。

综上所述,针对 Her2 新的靶向治疗药物越来越多地进入临床中^[41],但仍有许多问题尚需解决,如 Her2 靶向治疗与放疗、化疗及内分泌治疗的相关性,靶向药物的耐药性、心脏毒性等。随着生物工程及基因技术的发展未来将会促进新的抗 Her2 药物的出现,将为乳腺癌的治疗提供进一步的选择和前景。

参考文献:

- [1] Baselga J. Treatment of Her2-overexpressing breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (Suppl 7): vii36 - vii40.
- [2] Alvarez RH. Present and future evolution of advanced breast cancer therapy[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12 (Suppl 2): S1.
- [3] Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene [J]. *Science*, 1987, 235 (4785): 177 - 182.
- [4] Suter R, Marcum JA. The molecular genetics of breast cancer and targeted therapy[J]. *Biologics*, 2007, 1 (3): 241 - 258.
- [5] Stankovic S, Konjevic G, Gopcevic K, *et al.* Activity of MMP-2 and MMP-9 in sera of breast cancer patients[J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206 (4): 241 - 247.
- [6] Muraki C, Ohga N, Hida Y, *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibition causes antiangiogenic effects on tumor endothelial and vascular progenitor cells[J]. *Int J Cancer*, 2011, doi: 10.1002/ijc.25976.
- [7] Wang KH, Kao AP, Chang CC, *et al.* Increasing CD44 + / CD24 (-) tumor stem cells, and upregulation of COX-2 and HDAC6, as major functions of Her2 in breast tumorigenesis[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 288.
- [8] Liu M, Ju X, Willmarth NE, *et al.* Nuclear factor-kappaB enhances ErbB2-induced mammary tumorigenesis and neoangiogenesis in vivo[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174 (5): 1910 - 1920.
- [9] Gross JC, Schreiner A, Engels K, *et al.* E-cadherin surface levels in epithelial growth factor-stimulated cells depend on adherens junction protein shrew-1 [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20 (15): 3598 - 3607.
- [10] 张超杰, 唐利立, 欧阳慧英, 等. Pirh2 mRNA, Her-2, VEGF, MVD 及 TNF- α 对 I, II 期乳腺癌预后的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18 (5): 447 - 453.
- [11] Wen XF, Yang G, Mao W, *et al.* Her2 signaling modulates the equilibrium between pro- and antiangiogenic factors via distinct pathways: implications for Her2-targeted antibody therapy[J]. *Oncogene*, 2006, 25 (52): 6986 - 6996.
- [12] Lantz E, Cunningham I, Higa GM. Targeting Her2 in breast cancer: overview of long-term experience[J]. *Int J Womens Health*, 2010, 1: 155 - 171.
- [13] Pieńkowski T, Zielinski CC. Trastuzumab treatment in patients with breast cancer and metastatic CNS disease[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 (5): 917 - 924.
- [14] Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: a phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for Her2-positive metastatic breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10 (6): 489 - 491.
- [15] Sutherland S, Ashley S, Miles D, *et al.* Treatment of Her2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases—the UK experience[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102 (6): 995 - 1002.
- [16] Tomasello G, de Azambuja E, Dinh P, *et al.* Jumping higher: is it still possible? The ALTO trial challenge[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8 (12): 1883 - 1890.
- [17] Moreira C, Kaklamani V. Lapatinib and breast cancer: current indications and outlook for the future[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10 (8): 1171 - 1182.
- [18] Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, *et al.* Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (8): 1301 - 1307.
- [19] 韩慧珍, 邹庞, 郭宝良. 分子靶向治疗药物的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19 (12): 1342 - 1346.
- [20] Mahmud H, Dälken B, Wels WS. Induction of programmed cell death in ErbB2/Her2-expressing cancer cells by targeted delivery of apoptosis-inducing factor[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8 (6): 1526 - 1535.
- [21] Robinson MK, Hodge KM, Horak E, *et al.* Targeting ErbB2 and ErbB3 with a bispecific single-chain Fv enhances targeting selectivity and induces a therapeutic effect in vitro[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99 (9): 1415 - 1425.
- [22] Isakoff SJ, Baselga J. Trastuzumab-DM1: building a chemotherapy-free road in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (4): 351 - 354.
- [23] Barok M, Tanner M, Koninki K, *et al.* Trastuzumab-DM1 causes tumor growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13 (2): R46.
- [24] Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, *et al.* Targeting Her2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (22): 9280 - 9290.
- [25] Junutula JR, Flagella KM, Graham RA, *et al.* Engineered thio-trastuzumab-DM1 conjugate with an improved therapeutic index to target human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16 (19): 4769 - 4778.
- [26] Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, *et al.* Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (Her2)-positive breast cancer after prior Her2-directed therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (4): 398 - 405.
- [27] Krop IE, Beeram M, Modi S, *et al.* Phase I study of trastuzumab-DM1, an Her2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with Her2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (16): 2698 - 2704.
- [28] Miller k, Gianni L, Andre F, *et al.* A phase Ib/II trial of trastuzumab-DM1 (T-DM1) with pertuzumab (P) for women with Her2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer (BC) who were previously treated with trastuzumab (T) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (suppl; abstr 1012): 117s.
- [29] Porter JR, Fritz CC, Depew KM. Discovery and development of Hsp90 inhibitors: a promising pathway for cancer therapy[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2010, 14 (3): 412 - 420.
- [30] Modi S, Stopeck AT, Linden HM, *et al.* HSP90 Inhibition is Effective in Breast Cancer: A Phase 2 Trial of Tanespimycin (17AAG) plus Trastuzumab in Patients with Her2-Positive Metastatic Breast Cancer Progressing on Trastuzumab[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 10: Epub ahead of print.
- [31] Ladjezi MZ, Jacot W, Chardès T, *et al.* Anti-Her2 vaccines: new prospects for breast cancer therapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59 (9): 1295 - 1312.
- [32] Baxevanis CN, Voutsas IF, Gritzapis AD, *et al.* HER-2/neu as a target for cancer vaccines [J]. *Immunotherapy*, 2010, 2 (2): 213 - 226.

文章编号:1005-6947(2011)05-0545-03

· 临床报道 ·

甲状腺再手术 35 例临床分析及入路探讨

陆显斌, 梁振潮

(广州医学院附属广佛医院 普通外科, 广东 南海 528251)

摘要:**目的** 分析甲状腺再手术的原因,探讨甲状腺再手术的适应证及安全的手术入路。**方法** 对 2000 年 8 月—2008 年 1 月收治的 35 例甲状腺再手术患者的临床资料进行临床分析。**结果** 有 3 例于术后第 2~4 天出现短暂的声音嘶哑,经静脉滴注地塞米松,2 d 后声音恢复。2 例于术后第 4~5 天出现一过性甲状旁腺功能减低,给予静脉注射 10% 葡萄糖酸钙后症状消失。无死亡及其他并发症发生。**结论** 甲状腺再手术采用经原切口入路与侧入路结合的方法,并于甲状腺包膜下切除甲状腺组织是安全可行的。针对甲状腺再手术的原因,我们认为做好甲状腺首次手术至关重要,对于甲状腺单发的实性结节,术中应常规行冷冻切片检查。

[中国普通外科杂志,2011,20(5):545-547]

关键词: 甲状腺疾病/外科学;再手术/方法
中图分类号: R 653.2 **文献标识码:** B

甲状腺手术是外科常见的手术之一,但由于某些原因,部分病例需再次手术,而再次手术会增加手术的难度及风险,并发症的发生率高。我院自 2000 年 8 月—2008 年 1 月共行甲状腺再手术 35 例,术后恢复良好,未出现永久或严重并发症,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

35 例中男 1 例,女 34 例;年龄 21~62(平均 45.34)岁。距首次手术时间平均 10.60(6 d 至 21 年)。首次手术 6 例在外院进行,29 例在我院完成。首次手术的病种及术式见表 1。再手术原因:1 例为右叶甲状腺单个结节,术前针吸细胞学检查为甲状腺腺瘤,单纯行甲状腺腺瘤切除术,术后常规病理切片报告为甲状腺乳头状癌而于术后第 6 天再行甲状腺癌根治术;20 例为结节性甲状腺

收稿日期:2010-10-12; **修订日期:**2011-04-20。
作者简介:陆显斌,广州医学院附属广佛医院副主任医师,主要从事普外的甲状腺及乳腺疾病等方面的研究。
通讯作者:陆显斌 E-mail:lub@163.com

[33] Park JW, Neve RM, Szollosi J, *et al.* Unraveling the biologic and clinical complexities of Her2 [J]. Clin Breast Cancer, 2008, 8(5):392-401.

[34] Jerusalem G, Fasolo A, Dieras V, *et al.* Phase I trial of oral mTOR inhibitor everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in pre-treated patients with Her2-overexpressing metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 125(2):447-455.

[35] Serra V, Markman B, Scaltriti M, *et al.* NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations [J]. Cancer Res, 2008, 68(19):8022-8030.

[36] Serra V, Scaltriti M, Prudkin L, *et al.* PI3K inhibition results in enhanced HER signaling and acquired ERK dependency in Her2-overexpressing breast cancer [J]. Oncogene, 2011, 31:Epub ahead of print.

[37] Wu Y, Shang X, Sarkissyan M, *et al.* FOXO1A is a target for Her2-overexpressing breast tumors [J]. Cancer Res, 2010, 70(13):5475-5485.

[38] Seyhan AA. RNAi: a potential new class of therapeutic for human genetic disease [J]. Hum Genet, 2011, 3:Epub ahead of print.

[39] Kunigal S, Lakka SS, Sodadasu PK, *et al.* Stat3-siRNA induces Fas-mediated apoptosis in vitro and in vivo in breast cancer [J]. Int J Oncol, 2009, 34(5):1209-1220.

[40] Chen SH, Zhaori G. Potential clinical applications of siRNA technique: benefits and limitations [J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(2), 221-232.

[41] Bischoff J, Ignatov A. The Role of Targeted Agents in the Treatment of Metastatic Breast Cancer [J]. Breast Care (Basel), 2010, 5(3):134-141.