

# 三阴性乳腺癌放射治疗相关机制的研究进展

李冰馨<sup>1</sup> 综述 傅深<sup>2</sup> 审校

1. 上海交通大学附属第六人民医院肿瘤放疗科, 上海 200233 ;
2. 上海市质子重离子医院放射治疗科, 上海 201321

**[摘要]** 放射治疗是乳腺癌局部治疗的主要手段之一。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)作为乳腺癌分子亚型的一个分型,其分子及生物学行为具有多方面特殊性,并存在多个分子靶点的异常,这些异常分子靶点可通过不同机制影响肿瘤对电离辐射的反应,从而调节三阴性乳腺癌的放疗敏感性。现就TNBC的放射治疗及其放疗敏感性相关分子靶点的研究新进展予以综述。

**[关键词]** 三阴性乳腺癌;放射治疗;放疗敏感性;分子靶点

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.11.012

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)11-0865-06

**The related mechanism of radiotherapy in triple-negative breast cancer** LI Bing-xin<sup>1</sup>, FU Shen<sup>2</sup> (1. Department of Radiation Oncology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200032, China; 2. Department of Radiation Oncology, Shanghai Proton and Heavy Ion Center, Shanghai 201321, China)

Correspondence to: FU Shen E-mail: shen\_fu@hotmail.com

**[Abstract]** Radiotherapy is one of the main means of local treatment of breast cancer. Triple negative breast cancer (TNBC) as a molecular subtypes of breast cancer, its biological behavior is special and existing multiple molecular targets, these molecular targets influence the response of ionization radiation through different mechanisms and regulate radiotherapy sensitivity of TNBC This article reviewed the recent advances in radiotherapy and radiosensitivity related molecular targets of TNBC.

**[Key words]** Triple-negative breast cancer; Radiotherapy; Radiosensitivity; Biomarker

乳腺癌是一种生物学行为以及对治疗的反应和预后具有高度异质性的肿瘤,随着分子生物学技术的发展,对乳腺癌的分类已从传统的形态学分类转向分子分型。不同分子分型的乳腺癌其治疗方案以及预后均有较大差异,因此乳腺癌分子分型对于判断预后和指导临床治疗具有重要意义<sup>[1]</sup>。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(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, HER-2)均为阴性的乳腺癌,是具有特殊的分子及生物学特征的乳腺癌亚型,往往具有发病年龄轻、恶性生物学行为高、易

于转移、预后差等特点,约占乳腺癌患者总数的10%~20%<sup>[2]</sup>。尽管目前乳腺癌的总生存率有所提高,但仍有30%~40%的TNBC患者出现难以控制的局部复发和远处转移。放射治疗作为肿瘤综合治疗主要手段之一,能够有效改善局部控制率,且减少局部未控而导致的远处转移<sup>[3]</sup>,但TNBC存在固有的和(或)获得性的放疗阻抗,是导致放射治疗失败的重要原因。目前研究表明,许多细胞分子靶点与TNBC放疗阻抗相关,通过阐明这些分子靶点介导放疗阻抗的机制,可为临床放射治疗找到新的放疗增敏靶点。

## 1 乳腺癌的分型

根据基因表达谱的差异,乳腺癌的分子分型主要分为4类:腔面A型、腔面B型、HER-2过表

达型和基底样型(basal-like breast cancer, BLBC), 其中BLBC亚型多表现为ER、PR、HER-2阴性。由于基因表达谱分析技术对样本要求高、检测费用昂贵, 在临床难以广泛应用, 故在临床工作中多采用免疫组化的方法对乳腺癌进行分型。2011年, St.Gallen乳腺癌共识<sup>[4]</sup>对免疫组化方法和各分子亚型进行的大致对应: 腔面A型 [ER和(或)PR(+), HER-2(-), Ki-67低表达(<14%)]、腔面B型 [分为HER-2(+)和HER-2(-)。HER-2(-): ER和(或)PR(+), HER-2(-), Ki-67高表达( $\geq 14\%$ ); HER-2(+): ER和(或)PR(+), HER-2(+), Ki-67任何水平]、HER-2过表达型 [ER(-), PR(-), HER-2(+)]和三阴性型 [ER(-), PR(-), HER-2(-)]。

## 2 TNBC的分子及生物学特征

TNBC是根据免疫组化(immunohistochemistry, IHC)分析, ER、PR和HER-2表达均为阴性的乳腺癌, 其与BLBC在组织形态、免疫表型、临床表现方面有许多相似之处, 但两者并不等同: BLBC是根据基因芯片分析技术, 由肿瘤标志物以及分子特征完全一致的同质性肿瘤组成; 而TNBC的基因表达谱并不相同, 不单一属于任何一类分子亚型, 是一类异质性肿瘤。两者存在约80%的重叠, 约77%BLBC的免疫组化结果表现为三阴性, 而6%~29%BLBC表现为非三阴性, 包括ER/PR或HER-2阳性<sup>[4-7]</sup>。因此, TNBC与BLBC并不完全相同, 但由于临床分析往往没有足够的基因芯片数据, 从而通过免疫组化资料将研究集中于TNBC。

TNBC多见于伴有BRCA基因突变的年轻女性患者<sup>[8]</sup>, 具有许多独特的生物学行为特征。其侵袭性强、局部复发早、远处转移进展快, 且由于其分子特征的限制, 缺少相关的内分泌和靶向治疗靶点, 并存在许多可影响放射治疗敏感性的异常分子靶点, 导致其治疗手段有限、预后较差, 故此对这一亚型的研究具有重要的临床意义。

## 3 TNBC放射治疗的临床现状

### 3.1 放射治疗在TNBC临床控制中的作用

TNBC具有特殊的生物学行为, 侵袭性强, 局部复发早, 且缺乏内分泌及靶向治疗靶点, 目前主要以蒽环类为基础的化疗以及联合放射治疗为主。与其他类型的乳腺癌相比, 虽然TNBC对化疗的反应更好, 但其预后仍然不佳<sup>[9]</sup>。放射治疗是TNBC综合治疗的重要手段之一, 能提高TNBC局控率。加拿大学者Abdulkarim等<sup>[10]</sup>在JCO上发表了关于TNBC局部治疗手段选择的队列研究, 768例早期TNBC患者纳入分析, 平均随访7.2年, 结果显示, 保乳手术联合放射治疗、不行辅助放疗的改良根治术和行辅助放疗的改良根治术患者的5年无复发生存率分别为94%、85%和87%, 术后联合放射治疗能最大程度地降低TNBC局部复发的风险, 强调了放射治疗在TNBC局控中的地位。但与其他类型乳腺癌相比, 联合放射治疗在TNBC中是否有更高的局控率, 目前尚存在争议, 目前ASCO的最新教材将TNBC作为乳腺癌的一个亚型, 其局部治疗手段也并无特殊推荐。

在远处转移方面, 与其他类型的乳腺癌相比, TNBC远处转移发生早且转移率高, 无病生存率(disease-free survival, DFS)和总生存率(overall survival, OS)较低, 预后较差<sup>[11-12]</sup>。Dent等<sup>[8]</sup>的研究显示, 与非三阴性乳腺癌(non-TNBC)相比, TNBC的远处转移率明显升高(33.9% vs 22.4%), 且复发多发生在治疗后1~3年内。Haffty等<sup>[13]</sup>对482例行保乳手术联合放射治疗的乳腺癌患者(包括117例TNBC)进行了随访, 中位随访7.9年, 结果发现, TNBC的5年无远处转移生存率(distance metastasis-free rate)与其他类型乳腺癌相比明显降低(67% vs 82%)。虽然术后联合放射治疗能够有效改善TNBC的局控率, 减少包括远处转移在内的所有复发转移事件, 局控的优势可以一定比例转化为生存获益, 但联合放射治疗对TNBC远处转移以及特异的生存率方面的控制作用尚不明确。

### 3.2 TNBC存在放射抗拒性

虽然联合放射治疗能够改善TNBC的局部控制, 但仍有一部分TNBC患者对放射治疗存在抗拒性, 在接受手术联合放射治疗后发生局部复

发,是导致TNBC放射治疗效果不佳的重要原因。Kyndi等<sup>[14]</sup>对1 000例不同分子表型乳腺癌的研究分析发现,术后联合放射治疗能够降低乳腺癌的局部复发率,但其中TNBC的局部复发率高于他分子表型的乳腺癌,提示TNBC可能对放射治疗存在阻抗。近期研究发现TNBC存在多种固有的和(或)放射获得性的分子靶点和细胞信号通路异常,其中许多异常分子靶点证明与TNBC的放疗抵抗有关。发表于Nature的一项研究表明,TNBC中多种基因靶点的缺失或过表达最终都会激活PI3K/Akt通路,从而通过这一机制调节TNBC的放疗抵抗<sup>[15]</sup>。

#### 4 TNBC放射抵抗相关分子机制的研究

##### 4.1 细胞生长相关分子靶点

###### 4.1.1 表皮生长因子

超过60%的TNBC患者存在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的过表达,EGFR过度表达是TNBC特征之一<sup>[16]</sup>。研究发现,EGFR信号转导路径与肿瘤细胞放射敏感性密切相关,电离辐射可激活EGFR信号转导路径,诱导肿瘤细胞产生放疗敏感性。Li等<sup>[17]</sup>用EGFR和PI3K抑制剂处理TNBC细胞系MDA-MB-468细胞,流式细胞仪检测放疗敏感的细胞周期G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>比例明显上升,克隆形成实验证明细胞放疗敏感性增加(SP2=2.698),蛋白质印迹法(Western blot)结果表明,EGFR下游磷酸化Akt下调,证明TNBC细胞中EGFR可通过PI3K途径调节肿瘤细胞对放疗的敏感性。Corkery等<sup>[18]</sup>也报道下调EGFR可下调下游PI3K/Akt和Ras/MAPK路径。Akimoto等<sup>[19]</sup>对接种不同肿瘤细胞的动物模型进行放射治疗,对接种的9种肿瘤细胞(包括乳腺癌、鳞癌、肝癌、腺鳞癌等)进行EGFR表达分析,结果发现肿瘤细胞EGFR表达水平与肿瘤体积呈正相关,EGFR高表达的肿瘤存在放疗抵抗。然而临床研究显示,单一EGFR靶向治疗在TNBC中的治疗效果十分有限,联合其他治疗有助于提高治疗效果<sup>[20]</sup>。

###### 4.1.2 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)

几乎所有的实体肿瘤均表达VEGF。VEGF与血管内皮细胞表面的血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)结合,刺激内皮细胞的增殖、迁移,增加肿瘤血管生成和转移。目前许多研究表明,放射治疗能促进VEGF的分泌和释放,通过VEGFR信号转导通路介导肿瘤细胞的放疗抵抗。Linderholm等<sup>[21]</sup>对679例乳腺癌患者(包括87例TNBC)进行了免疫组化和临床生存率分析,结果发现TNBC患者VEGF表达量明显高于non-TNBC患者(8.2 pg/lg DNA vs 2.7 pg/lg DNA),且TNBC患者的无复发生存率、乳腺癌相关生存率和OS明显低于non-TNBC患者,证明TNBC患者VEGF的表达量高于其他类型乳腺癌,可能是其放疗抵抗及预后不良的原因之一。因此,VEGF有望成为TNBC放射治疗增敏新靶点。

##### 4.2 细胞外基质相关分子靶点

###### 4.2.1 细胞黏附分子

整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3是细胞黏附分子家族的重要成员之一,在包括TNBC在内的多种肿瘤细胞和肿瘤新生血管内皮细胞表面高表达,而在正常器官和血管内皮中不表达或低表达<sup>[22]</sup>。 $\alpha$ V $\beta$ 3通过与其细胞外基质配体结合作用于细胞信号转导,从而影响细胞的黏附、增殖、凋亡等生物学行为。最近研究表明,电离辐射可诱导肿瘤细胞 $\alpha$ V $\beta$ 3的表达增加, $\alpha$ V $\beta$ 3激活后上调PI3K/Akt信号转导通路,与肿瘤细胞固有的和(或)获得性的放疗抵抗相关<sup>[23-24]</sup>。另外,Hall等<sup>[25]</sup>发现, $\alpha$ V $\beta$ 3的配体L1Ig6在缺乏外源性VEGF时可使VEGFR-2磷酸化,从而激活VEGF信号调节通路,说明 $\alpha$ V $\beta$ 3对VEGF介导的肿瘤放疗抵抗存在协同作用。TNBC细胞同时存在 $\alpha$ V $\beta$ 3和VEGF的过表达,两者之间的多信号通路的协同调节可能为TNBC放疗抵抗的原因之一。Xu等<sup>[23]</sup>利用 $\alpha$ V $\beta$ 3的小分子抑制剂RGD下调黑色素瘤细胞固有的和(或)放疗诱导的 $\alpha$ V $\beta$ 3高表达状态,给予4 Gy 6 MV X线照射,流式细胞仪检

测凋亡细胞明显增加, 克隆形成实验证明细胞放射敏感性增加(SF2=1.35), 说明 $\alpha$ V $\beta$ 3是放疗增敏的有效靶点之一。虽然乳腺癌细胞中普遍存在 $\alpha$ V $\beta$ 3的过表达, 但目前以 $\alpha$ V $\beta$ 3作为放疗增敏靶点作用于TNBC治疗尚无临床报道。

#### 4.2.2 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)

MMP是降解细胞外基质最重要的蛋白水解酶之一, 能够特异性的与细胞外各种基质结合, 通过降解细胞外基质在肿瘤黏附转移的过程中发挥重要作用。近期研究发现, MMP不仅与肿瘤细胞侵袭转移能力相关, 还在放射诱导的放疗阻抗中发挥重要作用。Paquette等<sup>[26]</sup>的体外细胞研究发现, 电离辐射可以诱导人TNBC细胞系MDA-MB-231细胞MMP-2的表达上调, 并下调组织金属蛋白酶抑制因子TIMP-2的表达, 从而增强细胞的侵袭转移能力, 并介导TNBC细胞的放疗阻抗。Zhao等<sup>[27]</sup>的研究发现, TNBC患者MMP-9的表达量与患者无进展生存期和OS相关, 高表达MMP-9的患者预后较差。Zhang等<sup>[28]</sup>用MMP抑制剂EGCG联合放射治疗TNBC患者, 结果发现相对于单纯放射治疗患者, EGCG可降低患者MMP的表达, 提高生存率; 体外细胞实验也证明, EGCG可降低TNBC细胞株MDA-MB-231中MMP的表达量, 提高放疗介导的细胞凋亡率, 提高TNBC细胞的放疗敏感性。

#### 4.3 细胞侵袭转移相关分子靶点

##### 4.3.1 趋化因子受体(chemokine receptor, CXCR)

CXCR4与其配体基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)所构成的SDF-1/CXCR4生物信号转导通路在多种肿瘤的侵袭转移中都发挥重要作用, 且与肿瘤细胞的放射敏感性密切相关。CXCR4在TNBC中呈高表达, 且与其预后不佳有关。Correa等<sup>[29]</sup>的研究发现, 放射诱导肿瘤细胞CXCR4基因表达水平升高, 高水平的CXCR4可激活其下游的PI3K/Akt信号转导通路, 从而介导放疗抵抗。另一项研究显示, 肿瘤乏氧微环境可介导SDF-1水平升高, 并通过与CXCR4相结合产生放疗阻抗效

应, 而联合应用CXCR4抑制药物AMD3100(普乐沙福)可增加放疗敏感性<sup>[30]</sup>。Chu等<sup>[31]</sup>分析了151例乳腺癌患者的CXCR4表达情况, 发现其中TNBC患者的CXCR4的表达率明显高于non-TNBC患者, 且CXCR4高表达者局部复发率和死亡率均高于低表达者。另外, Rahimi等<sup>[32]</sup>的研究发现, 表皮生长因子EGFR是CXCR4基因的下游基因表达产物, 两者存在信号通路的交叉, EGFR过表达可通过PI3K-Akt、MAPK等途径在转录及翻译水平上提高CXCR4的表达。两者之间的协同作用可能为TNBC放化疗抵抗的机制之一。

##### 4.3.2 环氧合酶(cyclooxygenase, COX)

COX又称前列腺素内过氧化物合成酶, 属诱导型限速酶。COX-2在TNBC中高表达, 表现为广泛的促炎及促肿瘤活性, 选择性COX-2抑制剂可通过直接作用于肿瘤细胞和间接影响肿瘤血管生成来达到放疗增敏的目的。Raju等<sup>[33]</sup>发现用选择性COX-2抑制剂sc-236加单次照射可消除细胞存活曲线上的肩区, 说明联合选择性COX-2抑制剂sc-236可以降低放射损伤的修复, 且发现这种效应呈剂量依赖性; 而用分次照射(3 Gy/次)重复实验也同样明确了sc-236有阻碍亚致死性损伤修复从而增加放疗敏感性的作用。Petersen等<sup>[34]</sup>在试验中发现, COX-2抑制剂是通过调节细胞周期素和细胞周期素依赖性激酶而使细胞停留在放疗敏感的G<sub>2</sub>/M期。牛国梁等<sup>[35]</sup>用COX-2抑制剂作用于人TNBC细胞株MDA-MB-231细胞, Western blot实验证实COX-2的表达量被抑制, 克隆形成实验证实COX-2抑制剂对MDA-MB-231细胞有明显的放射增敏作用, 且成剂量依赖性。

## 5 展望

随着保乳手术的广泛开展, 放射治疗作为肿瘤综合治疗的重要手段在TNBC治疗中地位日益凸显。寻找新的放射治疗增敏靶点, 克服TNBC固有的和(或)放射诱导的放射阻抗, 提高放射治疗的局部和全身疗效, 具有重要的临床意义。TNBC细胞具有多靶点、多信号转导途径异常的特征, 而这些信号转导通路往往存在相

互调节构成信号转导网络,共同介导TNBC的放疗阻抗,阐明这些分子靶点及其介导的信号通路引起放疗阻抗的机制,有助于找到新的放疗增敏靶点,为提高临床放射治疗疗效提供理论依据。目前放疗增敏靶点的研究往往局限于单路径或单靶点,未来可从多靶点联合角度进行放疗增敏研究,为临床TNBC的放疗增敏治疗提供理论基础。

### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] 周淑玲, 杨文涛. 三阴性乳腺癌的临床病理特征及分子研究进展 [ J ] . 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 603-608.
- [ 2 ] VALENTIN M D, DASILVA S D, PRIVAT M, et al. Molecular insights on basal-like breast cancer [ J ] . Breast Cancer Res Treat, 2012, 134(1): 21-30.
- [ 3 ] ABDULKARIM B S, CUARTERO J, HANSON J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub> triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy [ J ] . J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2852-2858.
- [ 4 ] GOLDBIRSCHE A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St.Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [ J ] . Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [ 5 ] OAKMAN C, VIALE G, DI LEO A. Management of triple negative breast cancer [ J ] . Breast, 2010, 19(5): 312-321.
- [ 6 ] GAZINSKA P, GRIGORIADIS A, BROWN J P, et al. Comparison of basal-like triple-negative breast cancer defined by morphology, immunohistochemistry and transcriptional profiles [ J ] . Mod Pathol, 2013, 26: 955-966.
- [ 7 ] NIELSEN T O, HSU F D, JENSEN K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma [ J ] . Clin Cancer Res, 2004, 10(16): 5367-5374.
- [ 8 ] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD K I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and pattern of recurrence [ J ] . Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 1): 4429-4434.
- [ 9 ] DE GIORGI U, ROSTI G, FRASSINETI L, et al. High-dose chemotherapy for triple negative breast cancer [ J ] . Ann Oncol, 2007, 18(1): 202-203.
- [ 10 ] ABDULKARIM B S, CUARTERO J, HANSON J, et al. Increased risk of locoregional recurrence for women with T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub> triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. [ J ] J Clin Oncol, 2011, 29(21): 2852-2858.
- [ 11 ] GUIU S, MICHIELS S, ANDRE F, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement [ J ] . Ann Oncol, 2012, 23(12): 2997-3006.
- [ 12 ] FOULKES W D, SMITH I E, REIS FILHO J S. Triple-negative breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2010, 363(20): 1938-1948.
- [ 13 ] HAFFTY B G, YANG Q, REISS M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2006, 24(36): 5652-5657.
- [ 14 ] KYNDI M, SORENSEN F B, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group [ J ] . J Clin Oncol, 2008, 26(9): 1419-1426.
- [ 15 ] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors [ J ] . Nature, 2012, 490(7418): 61-70.
- [ 16 ] ANDERS C, CAREY L A. Understanding and treating triple-negative breast cancer [ J ] . Oncology (Williston Park, NY), 2008, 22(11): 1233-9.
- [ 17 ] LI P, ZHANG Q, TOROSSIAN A, et al. Simultaneous inhibition of EGFR and PI3K enhances radiosensitivity in human breast cancer [ J ] . Radiat Oncol Bio Phys, 2012, 83(3): e391-397.
- [ 18 ] CORKERY B, CROWN J, CLYNES M, et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer [ J ] . Ann Oncol, 2009, 20(5): 862-867.
- [ 19 ] AKIMOTO T, HUNTER N R, BUCHMILLER L, et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas [ J ] . Clin Cancer Res, 1999, 5(10): 2884-2890.
- [ 20 ] CAREY L A, RUGO H S, MARCOM P K, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer. [ J ] . Clin Oncol, 30(21): 2615-2623.
- [ 21 ] LINDERHOLM B K, HELLBORG H, JOHANSSON U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer [ J ] . Ann Oncol, 2009, 20(10): 1639-1646.
- [ 22 ] KUPHAL S, BAUER R, BOSSERHOFF A K, et al. Integrin signaling in malignant melanoma [ J ] . Cancer Metastasis Rev, 2005, 24(2): 195-222.
- [ 23 ] XU W, LUO T, LI P, et al. RGD-conjugated gold nanorods induce radiosensitization in melanoma cancer cells by downregulating  $\alpha v \beta 3$  expression [ J ] . Int J Nanomedicine, 2012, 7: 915.
- [ 24 ] WNIPFF P J, HIN B. Integrins and the activation of latent transforming growth factor beta1 - an intimate relationship

- [ J ] . *Eur J Cell Biol*, 2008, 87(8): 601–615.
- [ 25 ] HALL H, HUBBELL J A. Matrix-bound sixth Ig-like domain of cell adhesion molecule L1 acts as an angiogenic factor by ligating  $\alpha v \beta 3$ -integrin and activating VEGF-R2 [ J ] . *Microvasc Res*, 2004, 68(3): 169–178.
- [ 26 ] PAQUETTE B, THERRIAULT H, DESMARAIS G, et al. Radiation-enhancement of MDA-MB-231 breast cancer cell invasion prevented by a cyclooxygenase-2 inhibitor [ J ] . *Br J Cancer*, 2011, 105(4): 534–541.
- [ 27 ] ZHAO S, MA W, ZHANG M, et al. High expression of CD147 and MMP-9 is correlated with poor prognosis of triple-negative breast cancer (TNBC) patients [ J ] . *Med Oncol*, 2013, 30(1): 1–8.
- [ 28 ] ZHANG G, WANG Y, ZHANG Y, et al. Anti-cancer activities of tea epigallocatechin-3-gallate in breast cancer patients under radiotherapy [ J ] . *Curr Mol Med*, 2012, 12(2): 163–176.
- [ 29 ] CORREA C R, CHEUNG V G. Genetic variation in radiation-induced expression phenotypes [ J ] . *Am J Hum Genet*, 2004, 75(5): 885–890.
- [ 30 ] TSENG D, VASQUEZ MEDRANO D A, BROWN J M, et al. Targeting SDF-1/CXCR4 to inhibit tumour vasculature for treatment of glioblastomas [ J ] . *Br J Cancer*, 2011, 104(12): 1805–1809.
- [ 31 ] CHU Q D, PANU L, HOLM N T, et al. High chemokine receptor CXCR4 level in triple negative breast cancer specimens predicts poor clinical outcome [ J ] . *J Surg Res*, 2010, 159(2): 689–695.
- [ 32 ] RAHIMI M, GEORGE J, TANG C, et al. EGFR variant-mediated invasion by enhanced CXCR4 expression through transcriptional and post-translational mechanisms [ J ] . *Int J Cancer*, 2010, 126(8): 1850–1860.
- [ 33 ] RAJU U, NAKATA E, YANG P, et al. In vitro enhancement of tumor cell radiosensitivity by a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme: mechanistic considerations [ J ] . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54(3): 886–894.
- [ 34 ] PETERSEN C, PETERSEN S, MILAS L, et al. Enhancement of intrinsic tumor cell radiosensitivity induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2000, 6(6): 2513–2520.
- [ 35 ] 牛国梁, 王辉, 谢荣俊, 等. 选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布对乳腺癌的放疗增敏作用及其机制研究 [ J ] . *肿瘤学杂志*, 2011, 3(17): 172–176.

(收稿日期: 2014-06-14 修回日期: 2014-09-23)