

· 实验研究 ·

血管内皮生长因子-C 及其受体 Flt4 表达与乳腺癌临床病理状态及预后相关性研究

郝晓甍 张瑾

【摘要】 目的 研究血管内皮生长因子-C (VEGF-C) 及其受体 Flt4 在乳腺癌中的表达及其表达程度与肿瘤临床病理特征及预后的关系。**方法** 收集手术切除后行石蜡包埋的乳腺癌标本 60 例, 制作成 4 μm 厚的连续切片, 经免疫组织化学染色后观察乳腺癌组织中 VEGF-C、Flt4 的表达情况。**结果** (1) 乳腺癌细胞 VEGF-C 与其受体 Flt4 表达呈正相关 ($P < 0.01$); (2) VEGF-C 与 PCNA 表达显著相关 ($P < 0.01$); (3) Flt4 与增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达显著相关 ($P < 0.01$); (4) 淋巴结转移组乳腺癌细胞 VEGF-C/Flt4 阳性指数明显高于未转移组 ($P < 0.05$); (5) VEGF-C 与患者年龄、肿瘤大小、组织学分级、ER、PR 及病理类型无统计学关系 (均 $P > 0.05$); (6) VEGF-C 与预后无统计学关系。**结论** VEGF-C/Flt4 调控系统在乳腺癌细胞增殖中起一定的促进作用; VEGF-C/Flt4 可能通过某种机制促进淋巴结转移; VEGF-C 不能作为判断乳腺癌预后的独立指标。

【关键词】 乳腺癌; 血管内皮生长因子-C; Flt4; 淋巴结转移

【中图法分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Analysis of the correlation between VEGF-C and its receptor Flt4 expressions and clinicopathological status and prognosis of breast cancer HAO Xiao-meng, ZHANG Jin.

Department of Breast Cancer, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300060, China

【Abstract】 Objective To clarify the expressions of VEGF-C and Flt4 in breast cancer and their relationship to clinicopathological status and prognosis of tumour. **Methods**

Samples of 60 cases of breast cancer were collected after operation, then embedded with paraffin, sectioned in 4 μm thickness, and stained immunohistochemically to observe the expressions of VEGF and its receptor Flt4 in breast cancer tissues. **Results** There was a positive correlation in the expression between VEGF-C and Flt4 ($P < 0.01$), VEGF-C and proliferating cell nuclear antigen (PCNA, $P < 0.01$), and Flt4 and PCNA ($P < 0.01$). The positive index of VEGF-C/Flt4 of breast cancer in the metastatic lymph node group was higher than that in the non-metastatic lymph node group ($P < 0.05$). No statistical relationship was found between the VEGF-C level and age, tumor size, histology grading, ER, PR and pathological types of breast cancer patients ($P > 0.05$ respectively). There was a statistical correlation between the outcome and the tumor size, lymph node metastasis, histology grading, ER, and PR in breast cancer patients ($P < 0.05$). VEGF-C was not

作者单位: 300060 天津, 天津医科大学附属肿瘤医院乳腺科

通讯作者: 张瑾, E-mail: davidz9132002@yahoo.com

statistically correlated with the outcome. **Conclusion** There is a strong positive relationship between VEGF-C expression and its receptor Flt4. VEGF-C/Flt4 promotes the proliferation of breast cancer cells. VEGF-C/Flt4 may accelerate lymph node metastasis through some ways, but is not correlated statistically with other clinicopathological characteristics like tumor size, histology grading, ER, PR and pathological types. Tumor size, lymph node metastasis, histology grading, ER and PR all have statistical correlation with the prognosis of breast cancer, so can be taken as indexes of predicting the prognosis of breast cancer. However, VEGF-C can not be used as an independent index in judging the prognosis of breast cancer.

【Key words】 Breast neoplasms; VEGF-C; Flt4; Lymph node metastasis

乳腺癌是世界范围内的严重危害女性健康的恶性肿瘤^[1]。研究乳腺癌淋巴转移的机制、早期检测和控制已成为乳腺癌防治的一个重要环节。血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)是 1996 年 Joukov 等^[2]从人类前列腺肿瘤细胞中分离、纯化出来的,可通过自分泌或旁分泌的形式,与其受体 KDR(VEGFR2)和 Flt4(VEGFR3)结合而发挥作用。当 VEGF-C 与受体结合后,可激活酪氨酸激酶信号转导通路,诱导血管和淋巴管的生成。体外实验证明:VEGF-C 可刺激血管和淋巴管内皮细胞分裂、增殖、游走、管腔形成、诱导细胞骨架重构和增强内皮细胞的通透^[3-4];VEGF-C 可与 VEGF 形成异源二聚体,增强 VEGF 的促血管增殖作用^[5];在部分肿瘤中,其表达强度与淋巴结转移密切相关。这表明肿瘤细胞可能通过 VEGF-C 的分泌作用,上调其受体 Flt4 表达,进而促进肿瘤细胞增殖和肿瘤血管及淋巴管生成,促进肿瘤转移。VEGF-C 及其受体 Flt4 是目前为止发现的唯一一组调节胚胎组织淋巴管生成和成熟个体淋巴管生理功能的调节因子^[6]。本研究采用免疫组织化学的方法,观察 VEGF-C/Flt4 在人类乳腺癌组织中的表达情况,以及其表达与乳腺癌淋巴结转移的关系,探讨 VEGF-C/Flt4 调控系统在人类乳腺癌增殖及转移中的作用和意义。

1 材料与方法

1.1 标本选择

本组 60 例标本选自 1999 ~ 2003 年天津医科大学附属肿瘤医院经病理检查证实且有随访和预后资料的女性乳腺癌患者的肿瘤组织。所有病例在诊断时无远处转移证据并给予手术治疗及化学治疗。患者均为女性,年龄 33 ~ 72 岁,中位年龄 48.2 岁。根据 1989 年中国乳腺癌诊断标准进行病理分型,60 例中浸润性非特殊型 58 例,浸润性特殊型 2 例。其中单纯癌 36 例,髓样癌 9 例,浸润性导管癌 8 例,其他类型 7 例。组织学分级 I 级:3 例;II 级:32 例;III 级:25 例。60 例病例中 31 例 5 年之内出现复发或转移,其中已死亡病例为 17 例。

1.2 治疗情况

60 例患者均在天津医科大学附属肿瘤医院行手术治疗。手术方式为:改良根治Ⅰ式术 15 例,行全乳切除,保留胸大肌、胸小肌,加腋窝淋巴结清扫;改良根治Ⅱ式术 10 例,行全乳切除,保留胸大肌,切除胸小肌,加腋窝淋巴结清扫;根治术 35 例,行全乳切除,切除胸大肌、胸小肌,加腋窝淋巴结清扫。检出淋巴结数目为 8~47 枚,平均 24.9 枚。化疗采用含蒽环的常规辅助化疗方案,其中含紫杉类药物化疗 9 例。术后接受放射治疗者 42 例。内分泌治疗:除雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progestogen receptor, PR)均阴性的患者外,均服用他莫昔芬 10 mg,每日 2 次。

1.3 石蜡标本的制备

将切取的组织经 4% 甲醛固定,洗去多余固定液后,用乙醇脱水:从 70% 的乙醇开始,依次到纯乙醇结束,使组织内水分被乙醇替代。再用二甲苯除去组织标本中的乙醇。最后将组织标本置于熔化的石蜡中浸蜡。浸蜡后的组织标本经冷却即形成蜡块,用于制作切片。

1.4 组化试剂

ER 的一抗为鼠抗人单克隆抗体,克隆系为 1D5, Ig 分类为 IgG1; PR 的一抗为兔抗人单克隆抗体,克隆系为 SP2, Ig 分类为兔 IgG; VEGF-C 一抗为兔抗人 VEGF-C(H-190)多克隆抗体; Flt4 一抗为兔抗人 Flt4(sc-120)多克隆抗体; 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)一抗为鼠抗人 PCNA(MAB-0145); 二抗为生物素标记的羊抗鼠的通用型抗体 IgG, 三抗为第 2 代辣根酶标记链霉卵白素工作液。以上试剂均购自北京中山生物技术有限公司。

1.5 染色步骤

1.5.1 HE 染色:切片常规用二甲苯脱蜡,经各级乙醇至水洗涤:二甲苯(I)5 min→二甲苯(Ⅱ)5 min→100% 乙醇 2 min→95% 的乙醇 1 min→80% 乙醇 1 min→75% 乙醇 1 min→蒸馏水洗涤 2 min。苏木素染色 5 min, 自来水冲洗。盐酸乙醇分化 30 s(提插数次)。自来水浸泡 15 min 或温水(约 50℃)5 min。置入伊红液中 2 min。常规脱水,透明,封片:95% 乙醇(I)1 min→95% 乙醇(Ⅱ)1 min→100% 乙醇(I)1 min→100% 乙醇(Ⅱ)1 min→二甲苯石炭酸(3:1)1 min→二甲苯(I)1 min→二甲苯(Ⅱ)1 min→中性树脂封固。

1.5.2 免疫组织化学:石蜡切片在 60℃ 恒温箱中烘烤 20 min。二甲苯脱蜡至纯乙醇,3% 过氧化氢浸泡 10 min; 梯度乙醇脱水; PBS 缓冲液冲洗 2 次,每次 5 min; 酶消化:0.4% 胃蛋白酶液浸泡置于 37℃ 温箱,时间为 30 min; PBS 缓冲液冲洗 3 次; 抗原热修复:EDTA(pH = 8.0)工作液浸泡切片,置于医用微波炉

高火加热 10 min 后,中火维持 10 min,自然彻底冷却。滴加一抗 50 μ l,37 $^{\circ}$ C 温室静置 1.5 h,PBS 缓冲液冲洗 3 次,每次 5 min。滴加生物素标记二抗工作液 50 μ l,37 $^{\circ}$ C 室温静置 30 min,PBS 缓冲液冲洗 3 次。滴加第 2 代辣根酶标记链霉卵白素工作液 50 μ l,37 $^{\circ}$ C 室温静置 30 min,PBS 缓冲液冲洗 3 次。DBA 显色,水洗,复染,脱水,透明,封固。

ER、PR、VEGF-C、Flt4 及 PCNA 的免疫组织化学过程相同,只是一抗不同(一抗在组化试剂中已详述)。

1.6 评定标准

由免疫组织化学室的病理医师在不知任何临床和病理资料的情况下对免疫组织化学染色结果进行评估(在低倍镜下选取 VEGF-C 阳性的癌细胞最密集区,然后在 100 倍视野下计数 5 个视野中的 1000 个肿瘤细胞),根据肿瘤细胞质染色程度以及阳性细胞所占百分比进行综合评分(图 1,2)。

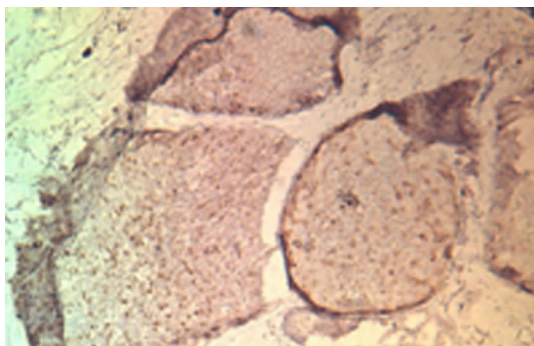


图 1 VEGF 免疫组织化学染色阳性结果(HE \times 100)

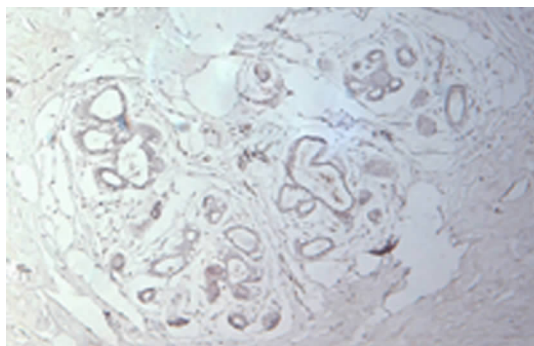


图 2 VEGF 免疫组织化学染色阴性结果(HE \times 100)

VEGF-C 阳性细胞比例和染色强度的分级方法如下:(1)按阳性细胞比例分为 0 级,无棕黄色颗粒出现或染色范围 $<1\%$;1 级,染色范围 $1\% \sim 25\%$;2 级,染色范围 $26\% \sim 50\%$;3 级,染色范围 $51\% \sim 75\%$;4 级,染色范围 $>75\%$ 。(2)按染色强度分为 0 级,无棕黄色颗粒出现;1 级,可辨认的淡黄色;2 级,亮黄色;3 级,棕黄色。(3)将每张切片的染色强度和阳性范围的分级相加分为

(-) 0 或 1; (+) 2 或 3; (++) 4 或 5; (+++) 6 或 7。

1.7 统计学处理

用 SPSS (Ver 12.0) 统计软件进行统计分析。采用 χ^2 检验进行数据差异性分析, 采用多元逐步回归及 Logistic 回归方法进行多因素分析计算。Kaplan-Meier 法描述无病生存曲线, log-rank 法进行组间显著性检验。

2 结果

2.1 乳腺癌组织中 VEGF-C、Flt4 的表达及相关性

60 例乳腺癌组织中, VEGF-C 阳性者 53 例 (88.3%), Flt4 阳性者 49 例 (81.7%), Flt4 阳性细胞 VEGF-C 均为阳性, 两者表达呈正相关 ($r=0.726, P<0.01$, 表 1)。

2.2 VEGF-C 与 PCNA 的相关性

随着 VEGF-C 表达强度的增加, 肿瘤细胞增殖活性也不断增强, VEGF-C 与 PCNA 表达呈正相关 ($r=0.715, P<0.01$, 表 1)。

表 1 VEGF-C 与 Flt4、PCNA 的相关性分析

因素	VEGF-C(+) (例)	VEGF-C(-) (例)	P 值
Flt4(+) (例)	49	0	$P<0.01$
Flt4(-) (例)	4	7	
PCNA(+) (例)	42	2	$P<0.01$
PCNA(-) (例)	11	5	

VEGF-C: 血管内皮生长因子-C; PCNA: 增殖细胞核抗原; Flt4: 血管内皮生长因子受体 3

2.3 Flt4 与 PCNA 的相关性

随着 Flt4 表达的增强, 肿瘤细胞的增殖活性也不断增强, Flt4 与 PCNA 的表达呈正相关 ($r=0.731, P<0.01$, 表 2)。

表 2 Flt4 与 PCNA 的相关性分析

因素	Flt4(+) (例)	Flt4(-) (例)	P 值
PCNA(+) (例)	40	4	$P<0.01$
PCNA(-) (例)	9	7	

Flt4: 血管内皮生长因子受体 3; PCNA: 增殖细胞核抗原

2.4 VEGF-C 的表达和淋巴结转移的关系

VEGF-C 阳性指数在乳腺癌淋巴结转移组明显高于未转移组, 差异有统计学意义 (表 3)。

表 3 乳腺癌细胞 VEGF-C 阳性指数与淋巴结转移的关系

组别	例数	阳性指数 ($\bar{x} \pm s$)
有淋巴结转移	38	38.32 ± 23.32^a
无淋巴结转移	22	9.27 ± 15.90

a: $P < 0.05$, 与无淋巴结转移组比较; VEGF-C: 血管内皮生长因子-C

2.5 VEGF-C 的表达强度与临床病理特征的关系

VEGF-C 的表达强度与患者年龄、肿瘤大小、组织学分级、ER、PR、病理类型等临床病理指标无统计学关系($P > 0.05$, 表 4)。

2.6 VEGF-C 与无瘤生存时间的关系

VEGF-C 与乳腺癌无病生存时间无关($P = 0.118$, 图 3)。

表 4 乳腺癌 VEGF-C 表达强度与临床病理特征的比较

临床病理特征	n	VEGF-C				P 值
		-	+	++	+++	
年龄(岁)						
≤35	3	1	2	0	0	0.863
35 ~55	47	5	22	8	12	
>55	10	1	2	4	3	
肿瘤大小(cm)						
≤2	12	2	7	2	1	0.372
2~5	30	2	13	8	7	
>5	18	3	6	2	7	
组织学分级						
I	3	0	2	1	0	0.673
II	32	4	17	6	5	
III	25	3	7	5	10	
ER、PR						
+ / +	18	3	12	1	2	0.443
+ / -	1	0	0	1	0	
- / +	0	0	0	0	0	
- / -	41	4	14	10	13	
组织学类型						
浸润性非特殊型	58	8	24	12	14	0.936
浸润性特殊型	2	0	1	0	1	

VEGF-C: 血管内皮生长因子-C

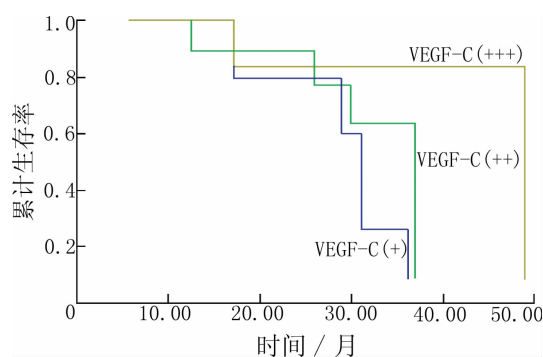


图 3 VEGF-C 与无病生存时间的关系

3 讨论

3.1 VEGF-C 及其受体 Flt4 在乳腺癌中表达的意义

乳腺癌早期主要经淋巴道转移, 淋巴结受累程度是一个关键的预后指标。

很多学者对乳腺癌组织中的淋巴管及其与预后的关系进行了大量的研究,发现大量新的通过淋巴管内皮发挥作用的生长因子、受体、细胞表面蛋白及转录因子,如 VEGF-C、VEGF-D、VEGFR-3、LYVE-1、podoplanin 和 Prox-1^[7],为观察组织内淋巴管的情况提供了工具。VEGF-C 是内皮细胞特异性增殖因子,当其与受体 Flt4 结合后,可使相关黏附局灶酪氨酸激酶(related adhesion focal tyrosine kinase, RAFTK)酪氨酸酶磷酸化,活化细胞骨架蛋白 paxillin,促进内皮细胞的迁移,同时还可激活 Ras/MAPK 信号转导通路或 c-jun 氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)通路,诱导淋巴管内皮细胞肌动蛋白重组,刺激其增殖、迁徙,并形成淋巴管^[8]。VEGF-C 在许多正常组织都有表达,包括心肌、骨骼肌、肺脏、肾脏^[9]。故近年来对淋巴管的研究日渐增多,发现肿瘤组织中存在淋巴管生成。VEGF-C 与肿瘤组织中淋巴管生成之间的关系在各种研究中的结果趋向一致,但 VEGF-C 与肿瘤预后关系的结论并不完全统一。淋巴结转移是乳腺癌的主要的扩散方式,是导致乳腺癌患者预后差的主要因素。VEGF-C 作为乳腺癌淋巴管生成与转移之间的分子联系如果被证实,可通过阻断 VEGF-C 与其受体的相互作用而抑制乳腺癌细胞的生长和转移,此效应在于通过抑制新生淋巴管内皮细胞增殖、阻断肿瘤淋巴管形成来实现。这种抗淋巴管生成疗法的策略与抗血管生成疗法的策略一样比化疗具有诸多优点:(1)克服了以肿瘤细胞为靶的化疗药物不易进入肿瘤组织或肿瘤细胞发挥有效杀伤作用的缺点;(2)毒副作用低,重复应用不易产生耐药性;(3)具有应用的广泛性^[10]。一种抗肿瘤淋巴管形成的阻断剂可应用于多种肿瘤的治疗。如果将抗肿瘤血管形成的单克隆抗体与抗肿瘤淋巴管形成的单克隆抗体,再与直接杀伤肿瘤细胞的化疗药物联合应用,将会显著地提高治疗肿瘤和防止其转移的疗效。已有研究表明,阻断 VEGF-C 和 VEGFR-3 的结合可抑制 VEGF-C 促进肿瘤细胞通过淋巴管转移的作用^[11]。

本实验研究 VEGF-C 及其受体 Flt4 在肿瘤间质血管内皮细胞中表达的情况时,发现乳腺癌细胞也有 VEGF-C/Flt4 的表达。免疫组织化学检测结果表明,VEGF-C 表达于乳腺癌细胞,主要为胞质着色,在正常乳腺组织及基质成分则不表达。60 例乳腺癌组织中有 53 例(88.3%)癌细胞表达 VEGF-C 蛋白,49 例(81.7%)癌细胞同时表达 Flt4 蛋白。统计分析表明乳腺癌细胞 VEGF-C 与其受体 Flt4 表达呈正相关($P < 0.01$),结果与在非小细胞肺癌^[12]、胃癌^[13]、食道癌^[14]中 VEGF-C mRNA 与 Flt4 mRNA 检测结果相同。肿瘤细胞增殖活性检测表明,随着乳腺癌细胞 VEGF-C 表达强度增加,肿瘤细胞的增殖活性明显增强。相关分析表明,VEGF-C 与 PCNA 表达显著相关($P < 0.01$),提示 VEGF-C/Flt4 调控系统在乳腺癌细胞增殖中起一定的促进作用。乳腺癌

细胞过度增殖可导致癌巢中央张力增大,使肿瘤细胞易侵入肿瘤间质血管,发生远处转移。本研究结果显示,淋巴结转移组乳腺癌细胞 VEGF-C 阳性指数明显高于未转移组($P < 0.05$),这和相关文献的报道相似^[15],提示 VEGF-C/Flt4 的表达与淋巴结转移呈正性相关。VEGF-C 与患者年龄、肿瘤大小、组织学分级、病理类型、ER 及 PR 无统计学相关。Iovino 等^[16]的研究也获得相似结果。

3.2 预后不良因素

本实验所选 60 例病例均为病理证实且有随访和预后资料的女性乳腺癌患者。所有病例在诊断时无远处转移证据并给予手术治疗及化学治疗。国际上公认的肿瘤大小、淋巴结转移数目、ER、PR 和组织学分级均可作为乳腺癌的独立预后因素。本研究结果提示 VEGF-C 不能作为一个独立的预测乳腺癌预后的指标($P > 0.05$),但其和淋巴结转移密切相关($P < 0.05$),而淋巴结转移却是预测乳腺癌预后的明确指标,所以 VEGF-C 可以作为间接预测乳腺癌预后的一个指标。

总之,VEGF-C 通过介导淋巴管内皮细胞及淋巴管增殖促进乳腺癌淋巴转移的发生^[17],VEGF-C 检测可间接作为预测乳腺癌淋巴道转移及预后判断的指标之一。但是,肿瘤淋巴转移的发生是一个多因素参与的复杂过程和多因素协同作用的结果。本研究仅从乳腺癌 VEGF-C 及其受体 Flt4 观察,其结果不能完全反映导致肿瘤淋巴转移的原因。且不同的肿瘤可能有不同的淋巴转移机理,准确机理的阐明仍需进一步的临床及基础实验的证实。

参考文献

- [1] 董守义,吴祥德. 乳腺疾病诊治. 北京:人民卫生出版社,2000: 234,272-273.
- [2] Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, *et al.* A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J*,1996,15:290-298.
- [3] Thielemann A, Kopczyński Z, Filas V, *et al.* The Determination of VEGF and MVD, among patients with primary breast cancer. *Pathol Oncol Res*,2008,14:137-144.
- [4] Oh S J, Jeltsch M M, Birkenhäger R, *et al.* VEGF and VEGF-C: specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane. *Dev Biol*,1997,188:96-109.
- [5] Yihai Cao, Linden P, Farnes J, *et al.* Vascular endothelial growth factor C induces angiogenesis *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*,1998,14:389-394.
- [6] Garvin S, Dabrosin C. *In vivo* measurement of tumor estradiol and vascular endothelial growth factor in breast cancer patients. *BMC Cancer*,2008,8:73-77.
- [7] 古立诚,肖焕擎,徐波,等. VEGF-C 短发夹 RNA 抑制乳腺癌细胞增殖及侵袭能力的实验研究. 中华乳腺病杂志(电子版),2008,2:55-62.
- [8] Mimura T, Amano S, Usui T, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 3 in corneal lymphangiogenesis. *Exp Eye Res*,2001,72:71-78.
- [9] Eggert A, Ikegaki N, Kwiatkowski J, *et al.* High-level expression of angiogenic factors is associated with advanced tumor stage in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res*,2000,6:1900-1908.
- [10] Skobe M, Brown L F, Tognazzi K, *et al.* Vascular endothelial growth factor-C and its receptor KDR and Flt4 are expressed

- in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol*, 1999, 113:1047 – 1053.
- [11] Li E X, Shi F, Wu Y Y, *et al.* The relationship between lymphatic metastasis and serum vascular endothelial growth factor C and cyclooxygenase 2 expression in breast cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88:88 – 91.
- [12] Kajita T, Ohta Y, Kimura K, *et al.* The expression of vascular endothelial growth factor C and its receptors in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 2001, 85:255 – 260.
- [13] Ionemura Y, Endo Y, Fujjito H, *et al.* Role of vascular endothelial growth factor C expression in the development of lymph node metastasis in gastric cancer. *Clin Cancer Res*, 1999, 5:1823 – 1829.
- [14] Kitadai Y, Amioka T, Haruma K, *et al.* Clinicopathological significance of vascular endothelial growth factor (VEGF) – C in human esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Cancer*, 2001, 93:662 – 666.
- [15] 孟令华, 刘巍, 宋丽楠, 等. BCSG1、C-erbB-2、VEGF 表达与乳腺癌临床病理因素相关性研究. 中华乳腺病杂志(电子版), 2007, 1:85 – 91.
- [16] Iovino F, Ferraraccio F, Oditura M, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels correlate with tumor VEGF and p53 overexpression in endocrine positive primary breast cancer. *Cancer Invest*, 2008, 26:250 – 255.
- [17] Byrne G J, McDowell G, Agarawal R. Serum vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Anticancer Res*, 2007, 27:3481 – 3487.

(收稿日期:2007-12-14)

(本文编辑:范林军)

郝晓蕊, 张瑾. 血管内皮生长因子-C 及其受体 Flt4 表达与乳腺癌临床病理状态及预后相关性研究 [J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2008, 2(4):443 – 451.