

P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 与鼻咽癌放射敏感性的相关性研究 *

敖帆 廖瑜露
(江西省肿瘤医院 南昌 330029)

摘要:目的:分析鼻咽癌组织中 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 的表达与鼻咽癌患者放射敏感性的相关性。方法:应用免疫组化方法检测 200 例放疗前鼻咽活检组织中 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 的表达。结果:200 例鼻咽癌组织中,Bcl-2 和 EGFR 的表达与鼻咽癌放射敏感性成负相关($P<0.05$),Ki-67 的表达与放射敏感性成正相关($P<0.05$),P53 与放疗敏感性无关($P>0.05$)。结论:Bcl-2、Ki-67 和 EGFR 的表达可以反映鼻咽癌放射敏感性,可做为预测鼻咽癌放疗效果的重要指标,而 P53 则不能预测放疗敏感性。

关键词:鼻咽癌;P53;Ki-67;Bcl-2;EGFR;放疗敏感性

Abstract:Objective:To explore the association between the expression of P53, Ki-67, Bcl-2 and EGFR and the radiosensitivity of nasopharyngeal cancer.Methods:Using immunohistochemistry, the expression of P53, Ki-67, Bcl-2 and EGFR were evaluated on tumor tissues from 200 nasopharyngeal cancer patients.Results:A statistically significant correlation was observed between overexpression of Bcl-2 and EGFR and radioresistance ($P<0.05$). Ki-67 positivity was significantly associated with radiosensitivity ($P<0.05$). The expression of P53 was not associated with radiosensitivity ($P>0.05$).Conclusion:The expression of Bcl-2, Ki-67 and EGFR could be predictive factors of radiosensitivity, while the expression of P53 was not associated with radiosensitivity.

Key words: nasopharyngeal cancer; P53; Ki-67; Bcl-2; EGFR; radiosensitivity

中图分类号:R 739.63 文献标识码:B doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2010.04.002

鼻咽癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。由于肿瘤位置深在、隐蔽,无法外科大块切除,因此放射治疗是鼻咽癌的首选治疗方案。临床上常见同期别鼻咽癌患者采用相同的放射治疗技术、相同的放射治疗剂量,仍有 20%~40%出现照射野内复发,其主要原因考虑与肿瘤内在放射敏感性相关。因此,放疗前如何准确预测不同鼻咽癌患者的放射敏感性,为患者制定更合理的放射治疗方案显得尤为重要。目前研究发现多种生物标记物可能与放射敏感性相关。本实验采用免疫组化染色技术测定鼻咽癌组织中 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 的含量,并分析其与鼻咽癌患者放射敏感性的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2003 年 1 月~2008 年 6 月共收治经病理组织学确诊的初治鼻咽癌患者 200 例,其中男性 139 例,女性 61 例;年龄 22~72 岁,中位年龄 52 岁;卡氏评分 ≥ 80 分。病理类型均为低分化鳞癌。按 1992 年福州分期标准:I 期 11 例,II 期 34 例,III 期 96 例,IVa 期 59 例。

1.2 放射治疗 全部患者均接受 6MV X 射线常规分次外照射。鼻咽 DT 70~76Gy。颈部根据有无颈淋巴结转移情况按常规行根治性放疗或预防性放疗,剂量为 DT 50~70 Gy。

1.3 免疫组织化学染色 每个病例的放疗前鼻咽活检组织蜡块标本制成 5 μ m 厚度的切片,采用 SP 法行 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 免疫组织化学染色,由专人严格按照 SP 法试剂盒说明书操作及常规 HE 染色。Ki-67、P53 定义在细胞核内,Bcl-2、EGFR 定义在细胞浆内,出现棕色颗粒为阳性细胞,蓝色

为阴性细胞。采用双盲法,在高倍镜下,每个切片选取 5 个视野,计数 400 个肿瘤细胞,计算阳性细胞所占的百分率。Ki-67 以 20%为界,大于 20%为+,低于 20%为-;EGFR 以 25%为界,大于 25%为+,低于 25%为-;P53、Bcl-2 以 10%为界,大于 10%为+,低于 10%及阴性为-。

1.4 统计方法 应用 SPSS 13.0 统计软件包,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 放疗结果 以治疗结束时鼻咽病灶及颈部淋巴结完全消退(电子鼻咽镜检查并影像学检查)为放射敏感,共 92 例;放射治疗结束时肿瘤残留为放射低敏感,共 108 例。

2.2 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 在鼻咽癌组织中的表达 200 例鼻咽癌患者中,P53 阳性 143 例(71.5%),Ki-67 阳性 74 例(37.0%),Bcl-2 阳性 160 例(80.0%),EGFR 阳性 123 例(61.5%)。见表 1。

表 1 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 在鼻咽癌组织中的表达 例				
表达情况	P53	Ki-67	Bcl-2	EGFR
+	143	74	160	123
-	57	126	40	77

2.3 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 在鼻咽癌组织中的表达与放疗效果的关系 92 例放射敏感鼻咽癌组织中 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 阳性分别为:62 例(67.4%)、53 例(57.6%)、59 例(64.1%)、48 例(52.2%)。108 例放射抗拒鼻咽癌组织中 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 阳性分别为:81 例(75.0%)、21 例(19.4%)、101 例(93.5%)、75 例(69.4%)。见表 2。

表 2 P53、Ki-67、Bcl-2、EGFR 与鼻咽癌放疗效果的关系 例													
放疗效果	n	P53		P	Ki-67		P	Bcl-2		P	EGFR		P
		-	+		-	+		-	+		-	+	
敏感	92	30	62	0.235	39	53	0.000	33	59	0.000	44	48	0.012
抗拒	108	27	81		87	21		7	101		33	75	

* 江西省卫生厅科研基金资助项目(编号 20021025)

3 讨论

放射治疗是鼻咽癌的主要治疗方法。肿瘤放射敏感性直接影响肿瘤的放疗效果,很多因素能影响肿瘤细胞放射敏感性。目前有许多关于生物标志物与放射敏感性关系的研究,但由于对放射敏感性的定义不同,研究方法不一致,导致研究结果各不相同。

野生型 P53 基因是一种抑癌基因,能激活修复基因,如细胞不能修复,则促进其凋亡;突变型 P53 能促进肿瘤增殖。钟伟铭等观察结果显示,159 例鼻咽癌根治性放疗后鼻咽及颈部淋巴结 CR、PR 与 P53 表达强度无统计学意义^[1]。莫浩元等研究显示,鼻咽癌放疗(3 600cGy)后肿瘤消退情况与 P53 表达强度无统计学意义^[2]。叶伟军等研究显示,鼻咽癌 P53 高表达放射敏感性低^[3]。本研究结果显示,P53 表达与放射敏感性无关($P>0.05$)。

Ki-67 是与细胞增殖密切相关的核抗原,在所有处于增殖期的细胞核中表达,反映肿瘤的增殖活性,是一种细胞增殖标记物。叶伟军等研究显示,Ki-67 与放疗敏感性无关^[3]。韩露等研究显示,Ki-67 与鼻咽癌颈淋巴结转移灶的放射敏感性呈正相关^[4]。本研究结果显示,Ki-67 的表达与放射敏感性成正相关($P<0.05$)。

Bcl-2 是 Bcl-2 原癌基因的编码产物,能阻止细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质,抑制细胞凋亡。袁健等研究显示,具有放射抗拒潜能的 S1 细胞株及具有放射敏感性潜能的 H5 细胞株放射敏感性不同的原因与 Bcl-2 基因表达有关,且 H5 细胞的各个照射剂量组 Bcl-2 表达随照射剂量的增加而递减^[5]。Hara 等研究显示,Bcl-2 基因表达可使放射敏感性降低^[6]。本研究结果显示,Bcl-2 蛋白的表达与鼻咽癌放射敏感性成负相关($P<0.05$),和上述结果基本一致。

EGFR 是原癌基因 C-erbB-1 的表达产物,它在人类组织中大量存在,在恶性肿瘤中表达水平升高^[7]。它的激活能抑制肿瘤细胞的凋亡,从而降低肿瘤

的放射敏感性。Akimoto 等在不同鼠类肿瘤体内模型中发现 EGFR 的表达水平与放射敏感性呈负相关^[8]。Ang 等研究显示,EGFR 的表达水平在头颈部肿瘤中与放射敏感性呈负相关^[9]。杨春妮等研究显示,EGFR 与鼻咽癌放射敏感性呈负相关^[10]。本研究结果显示,EGFR 的表达与鼻咽癌放射敏感性成负相关($P<0.05$)。

影响放射敏感性的因素有很多,包括肿瘤大小,肿瘤是否有液化、坏死、囊变,肿瘤乏氧细胞的多少,患者自身的身体状况等。本研究结果显示 Bcl-2、Ki-67、EGFR 与鼻咽癌放射敏感性有一定相关性,可做为预测鼻咽癌放疗效果的重要指标,而 P53 则不能预测放疗敏感性。当然这些结论还需更多的统一标准实验来验证。

参考文献

[1]钟伟铭,马丽萍,蔡永林,等.P53 蛋白表达与鼻咽癌放射敏感性关系的研究[J].广西医学,2009,31(4):471-473
[2]莫浩元,张昌卿,冯凯淘,等.鼻咽癌组织中 P53 和 PCNA 表达与临床分期、VCA/IgA、EA/ IgA、放射敏感性和预后的关系[J].实用肿瘤杂志,2004,23(11):1 551-1 554
[3]叶伟军,闵华庆,曹新平,等.P53 蛋白、血管内皮生长因子等生物分子指标与鼻咽癌放射敏感性的关系[J].癌症,2006,25 (9):1 168-1 172
[4]韩露,李光,张晓萌,等.PCNA、Ki-67、P53 与鼻咽癌颈淋巴结转移灶放射敏感性的相关关系 [J]. 中华放射肿瘤学杂志,2002,11(1):32-33
[5]袁健,孙宁,王丽京,等.Bcl-2 预测鼻咽癌放射敏感性异质性的实验研究[J].广东药学院学报,2007,23(1):82-83
[6]Hara T,Omura-M Nam Isawa M,Chao C,et al.Bcl-2 inhibitors potentiate the cytotoxic effects of radiation in Bcl-2 overexpressing radioresistant tumor cell [J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2005,61(2):517
[7]Gorgoulis V,Aninos D,Mikou P,et al.Expression of EGF,TGF-2 and EGFR in squamous Cell lung Carcinoma [J].Anti Can Cers,1992,12 (4):1 183-1 187
[8]Akimoto T,Humter NR,Buchmiller L,et al.Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas[J].Clin Cancer Res,1995,5(10):2 884-2 890
[9]Ang KK,Berket BA,Tu X,et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas[J].Cancer Res,2002,62(24):7 350-7 356
[10]杨春妮,杨一兵,艾毅钦,等.EGFR 及 NF-κ B 与鼻咽癌放射敏感性的相关性研究 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,23(1):678-681

(收稿日期:2010-04-19)

会议征文

全国第十次中西医结合防治心血管病学术会议暨全省第五次中西医结合心血管病学术会议征文通知
中国中西医结合学会心血管病专业委员会拟于 2010 年 11 月在江西省南昌市召开“第十次全国中西医结合心血管病学术会议暨心血管病新进展学习班”。征文内容:现代医学与传统医学的结合;心血管方面的基因研究、病因研究及冠心病、高血压、心肌炎、心肌病、心律失常、血脂异常、代谢综合

征、介入心脏病等心血管常见病、多发病的预防、诊断、治疗、护理、药方、康复及学科建设等相关研究新进展;心血管领域新理论、新概念、新技术、新方法;中医药与循征医学研究等。截稿日期:2010 年 7 月 1 日。联系方式:南昌大学第一附属医院心内科李宾公(南昌市永外正街 17 号,330006),E-mail:libingong08 @yahoo.com.cn,电话:13479102736。