维普资讯 http://www.cqvip.com

无一例有p53表达，说明p53和ER表达有负相关。4例p53过度表达者的C－erbB－2表达均为强阳性，说明p53与C－erbB－2过度表达有一致性。因此，我们提出联合检测p53、C－erbB－2和ER对宫内膜癌的诊断、治疗选择及预后判断有更高的价值。

参 考 文 献

1.Bigsby RM,et al. Obstet Gynocol 1992;79:95
2.Berchuck A,et al. AM J obstet Gynecol 1991;164:15
3.Enomoto T,et al. Cancer Rts, 1993;53:1883
4.Bur Me,et al. AM J Clin pathol 1992;98:81
5.Geisinger KR, et al. Cancer 1986;58:1518

(收稿日期 1997－05－15)

The expression and significance of p53, C－erbB－2 and ER in endometrial cancer

Leng Zhi, et al
Department of Pathology, The Second College of Clinical Medicine

Forty－four cases of endometrial cancer and ten cases of serious endometrial atypical hyperpalsia were studied for expression of p53, C－erbB－2 and ER with immunohistochemical method. The positive rates of p53, C－erbB－2 and ER in endometrial cancer were 47.7%, 95.5% and 88.6%,and in serious endometrial atypical hyperplasia were 0%,10% and 100%. The results showed that the C－erbB－2 is one of sueful indicators of the differential diagnosis between endometrial cancer and serious endometrial atypical hyperpalsia.The combination of p53, C－erbB－2 and ER will have important clinical value on the evaluation of prognosis and the treatment of endometrial cancer.

KEY WORDS Endometrial cancer; P53; C－erbB－2;ER

36-39 (13) R735.202

P53基因突变对浆膜浸润胃癌的预后影响

临床学院普外科 王子卫* 王严庆

提 要 为了评价P53基因突变与进展期胃癌预后的关系。我们选择161例浆膜浸润胃癌病理标本。用免疫组化法(Immunohistochemical staining IHC)检测P53蛋白。95例(59%)显示P53基因突变(＞10%细胞核染色阳性)，P53基因突变与已知的预后因子之间无明显相关性。P53染色阴性病人5年生存率为68.1%，这一数值高于P53阳性病人(43.3%，$P=0.024$)此外，P53基因突变对各亚群组的预后也有影响，在肿瘤直径大于5cm组($P=0.03$)、在低分化型肿瘤组($P=0.002$)、以及在淋巴结转移组($P=0.035$)。多因素分析时，P53基因突变仍与胃癌病人的不良预后有显著相关性($P=0.016$)。这些结果提示:P53基因突变可能浆膜浸润胃癌病人预后的一个重要的非依赖性因子。

关键词 胃癌; 浆膜浸润; P53基因突变; 预后
中图分类号 R753.2

胃肿瘤 基因突变

进展期胃癌伴随着高复发率及高死亡率，仍然是一个重要的医学难题，文献报告复发的危险因子有:肿瘤浸润深度、淋巴结转移和血管侵袭[1,2]。然而，仅仅依据临床病理因子评价胃癌术后病人预后善恶与否是不够的。

近年来，人类肿瘤生物学表现的大量研究显示P35基因是一个生长调节蛋白，作为肿瘤抑制因子，负性调节细胞增殖周期[3,4]。正常时，P53蛋

* 男，1957－12出生，讲师

维普资讯 http://www.cqvip.com



图1 应用IHC法浆膜浸润胃癌的P53染色。箭头所指为染色阳性的癌细胞×200

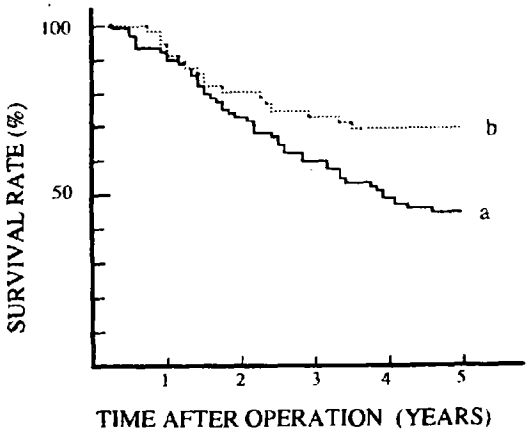


图2 Kaplan－meier生存曲线，a.P53染色阳性生存曲线。b.P53染色阴性生存曲线。二者间有显著性差异($P=0.024$)

白的半衰期非常短，以致不能被IHC检出。相反，突变P53基因具有较大的稳定性和延长的半衰期，能够在大多数人类肿瘤组织中被检测到[5,6]。胃癌也不例外，大约23～57.5%的胃癌能被检测出P53蛋白[7-9]。然而，关于这一基因突变与胃癌病人预后的关系，仍然是一个有争议的课题，一些研究没有发现P53基因突变与胃癌病人预后不良之间的关系，而另一些研究则证实二者有明显相关性。

本研究的目的是应用IHC检测方法，评价P53基因突变是否与预后不良有关及可否作为浆膜浸润胃癌病人的非依赖性预后因子。

1 病例和方法

病例 选择在1983年至1992年间。行根治性切除术的161例浆膜浸润胃癌病人作为研究对象。收集了临床病理参数和随访资料，手术时病人平均年龄63岁(31～91岁)，男女比例为1.4:1

病人平均随访时间为7.7年(3～10年)，72例死于胃癌相关疾病，其中，12、2、44、7和7例分别死于肝转移、肺转移、腹膜种植、淋巴结转移和残胃复发癌。20例死于其他原因而在生存率分析时被除外。

免疫染色：选用福尔马林固定、石蜡包埋肿瘤标本，依据Hsu等[10]所描述的免疫组织化学ABC法进行P53蛋白染色。使用的抗体是抗P53单克隆抗体(BP53－12，英国Novocastra化学有限公司产品)。简言之：脱蜡后的4μm切片在微波炉内(700w)加热10分钟以提取抗原，在甲醇、3%过氧化氢混合液中浸泡以灭活内源性过氧化物酶，然后滴入抗P53单克隆抗体、4℃下放置一夜，再应用生物素化兔抗鼠抗体及过氧化物酶标记链亲和素处理标本，室温下用DAB液显色，最后应用苏木素复染，固定后高倍光学显微镜下观察。应用PBS液取代抗体作为阴性对照。细胞核内出现黄褐色颗粒为阳性细胞，多于10%癌细胞IHC染色阳性定为P53基因突变(图1)。

统计分析：x^2检验及Fisher′s检验用于检测因子间的关系及发生率；应用Kaplen－Meier法分析累积生存曲线；

表1 P53基因突变与胃癌临床病理因子的关系

	n	P53阳性例(%)	P值*
年龄(岁)			
≤65	91	54(59.3)	0.95
>65	70	41(58.6)	
性 别			
女	66	37(56.1)	0.53
男	95	58(61.1)	
肿瘤直径(cm)			
≤5	47	29(61.7)	0.79
>5	114	66(57.9)	
组织类型			
分化型	45	28(62.2)	0.74
低分化型	116	67(57.8)	
区域淋巴结			
阴性	56	28(50.0)	0.13
阳性	105	67(63.8)	
血管侵袭			
阴性	43	22(51.2)	0.25
阳性	118	73(61.9)	
淋巴管侵袭			
阴性	47	24(51.1)	0.3
阳性	114	71(62.3)	

*：x^2检验或Fishdr′检验。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 文献报道胃癌预后与*P*53基因突变的关系

作 者	*n*	分期及浸润深度	抗体	阳性标准	阳性率	预后关系	*P*值	非依赖性
Martin(1992)	125	T2－T3	CM－1	－	57%	差	0.02	有
Starzynska(1992)	55	I－IV	CM－1	－	47.3%	差	0.001	－
Molojima(1994)	135	T1－T4	1801	－	27%	差	0.01	无
JoyPaul(1994)	206	I－IV	CM－1	－	46%	差	0.01	有
Schneider(1994)	131	I－IV	CM－1/1801	≥1%	47%	无	0.47	－
Gabbert(1995)	418	T1－T4	DO－1	≥1%	57.5%	无	0.43	－
Muller(1996)	120	T1－T4	DO－1	≥1%	43%	差	0.04	无
Victorzon(1996)	242	I－IV	DO－7	≥20%	39%	差	0.0005	无
Starzynska(1996)	200	T1－T4	CM－1	－	42.5%	差	0.001	有
Lim(1996)	116	T1－T4	DO－7	≥5%	23%	差	0.032	无
本研究	161	T3	BP53－12	≥10%	59%	差	0.024	有

应用C_{ox}模型作为多因子分析。*P*值小于0.05%被定为因子间有显著差异。

2 结果

161例胃癌标本中95例(59%)显示P53基因突变。与其他研究相同，染色密度的异质性存在于胃癌之间。在本研究，P53核染色无反应或微弱反应被认为是P53蛋白正常水平，IHC染色多于10%的癌细胞时，定为P53染色阳性。表1显示P53基因突变与已知临床病理参数之间没有相关性。

P53染色阴性胃癌病人的生存期较P53染色阳性病人明显延长($P=0.024$)，5年生存率分别为68.1%和43.3%(图2)。此外，按临床病理因子进一步分组分析时，P53基因突变对下列亚群组病人的生存率有影响，在肿瘤直径大于5cm组($P=0.03$)、低分化型肿瘤组($P=0.002$)和淋巴结转移肿瘤组($P=0.035$)。多因子分析显示，P35基因突变($P=0.016$)、年龄($P=0.019$)和肿瘤大小($P=0.023$)仍然与胃癌病人的预后有关，而淋巴结转移和血管浸润不是非依赖性预后因子($P=0.137$和$P=0.465$)。

3 讨论

近年来，在胃癌的分子生物学表现方面，大量研究探讨了P53基因突变与临床病理因子及胃癌病人预后的关系[11-14]。然而，实验结果是不一致的。一些研究认为P53基因突变是胃癌病人预后的一个标志物，而另一些研究则显示二者间没有明显关系。这一差异可以被解释为选择病例的不同、使用抗体及免疫染色程序不同以及评判P53染色阳性的标准不同(表2)

在本研究，我们选择浆膜浸润胃癌标本，应用IHC法检测P53基因突变，这是基于以下原因：首先，肿瘤浸润深度明显与胃癌病人的预后有关，浆膜浸润胃癌的5年生存率明显低于早期胃癌病人[2]。其次，文献报告P53基因突变与肿瘤浸润深度有关[12]。因此，当我们分析预后时，P53染色阴性病人的5年生存率势必高于P53染色阳性病人。我们的结果显示59%的胃癌病人P53基因突变，这一高值是乎可以用上述理由加以解释。

关于P53基因突变与胃癌病人预后的关系，尽管存在不同的结论，多数研究仍显示P53基因突变与预后不良有明显关系[8,9,15,16]。在本研究，我们发现P53染色阴性病人的5年生存率明显高于P53染色阳性病人($P=0.024$)。这与Starzynska等[16]的研究一致，他们认为进展期胃癌行根治性手术后，病人预后不良与P53基因突变有关。进一步分析显示，在肿瘤直径大于5cm组、低分化型肿瘤组及淋巴结转移组，P53基因突变对病人预后产生影响，这提示在浆膜浸润胃癌，P53基因突变对传统的预后不良因子产生一个协同作用，这一结论与Gabbert等[13]的研究不相符，他们没有发现P53基因突变对生存期的影响，无论是在淋巴结阳性

维普资讯 http://www.cqvip.com

组，还是在进展期胃癌组。除了前面提到的影响因素可以解释外，在分析胃癌病人预后时，我们除外了其他原因死亡病例，因此我们的结果是可信的。此外，多因素分析也显示在伴有P53基因突变的胃癌病例，有一个明显差的预后。综上所述，在浆膜浸润胃癌病例，施行根治性切除后，P53基因突变是影响其预后的一个非依赖性因子。

参 考 文 献

1.Moriguchi S, et al. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer Surg Oncol.1992;1:341
2.Machara Y, et al. Recurrence and related characteristies of gastric cancer. Br J Cancer 1996;74:975
3.Finlay CA, et al. The proto-oncogens P53 can act as a suppressor of trans-formation. Cell 1989;57:1083
4.Vogelstein B, et al. The multistep mature of cancer. Trends Genet 1993;9:138
5.Barlek J, et al. Aberrent expression of the P53 on coprotein is a common feature of a wide spectram of human malignancies. Oncogene 1991;6:1699
6.Hollstein M, et al. P53 mutations in human cancer. Science 1991;253:49
7.Lim BHG, et al. P53 accumulation and mutation are prognostic indicators of poor surrival in human gastric carcinoma. Int J Cancer 1996;69:200
8.Joypaul BV, et al. The prognostic significance of the accumulation of P53 tumor-suppressor gene protein in gastric adenocarcinoma. Br J Cancer 1994; 69:943
9.Martin HM, et al. P53 expressior and prognosis in gastric carcimoma. Int J Cancer 1992; 50:859
10.Hsu SM, et al. Use of anidin-biotin-peroxidase complex (ABC)in immunoperoxidase techniques:a comparision between ABC and umlabeled antibody (PAP)procedures. J Histochem cytochem 1981;29:577
11.Starzynska T, et al. Prognostic sigmificance of P53 overexpression in gastric and colorectal carcinoma. Br J Cancer 1992;66:558
12.Motojima K, et al. Expression of P53 protein in gastric carcinoma is not independently prognostic Surg 1994;116:890
13.Gabbert HE, et al. The relationship of P53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. Cancer 1995; 76:720
14.Victorzon M, et al. Expression of P53 protein as a prognostic factor in patients with gastric cancer. Eur J Cancer 1996; 32A(2):215
15.Müller W, et al. Prognostic influence of P53 expression in gastric cancer. J Pathol 1996;178:255
16.Starzynska T, et al. The clinical significance of P 53 accumulation in gastric carcinoma. Cancer 1996;77:2005

(收稿日期1997-07-02)

Prognostic influence of P53 mutation in gastric cancer invading serosa

Wang Ziwei, et al
Department of surgery, College of clinical medicine

To estimate the correlation of P53 mutation with progmosis of advance gastric carcinoma, we selected 161 patients with gastric carcinoma imvading serosa to detect the mutation of the P53 gene by means of immunohistochemistry (IHC).Ninety-five patients(59%) showed overexpression of P53 (>10%of cell nuclei staining positively). There was no significant correlation between P53 positive and known prognostic parameters. Five years survival rate of the patients with P53 negative was 68.1%, which was significantly higher than that of the patients with P53 positive (43.3%, $P=0.24$).Moreover, P53 mutation has an influence on suivival in the patients with tumor more than 5cm ($P=0.03$) and in the patients with undifferentiated carcinoma ($P=0.002$), as well as in the patients with tumor of lymph nodal mdtastases ($P=0.035$). In multivarite analyses, P53 mutation was still correlated with prognosis of patients of gastric cancer. The results suggested that mutation of the P53 gene may be still as an independent prognostic factor in the gastric cancers with serosa invasion.

KEY WORDS Gastric carcinoma; Serosal invasion; P53 mutation; Prognosis.