

Bmi-1 对肺鳞癌患者 60 例的预后价值分析

Prognostic Value of Bmi-1 Expression in 60 Cases with Pulmonary Squamous Cell Carcinoma

TANG Xiao-mei, LIU Tan-tan, YANG Lin-dong

唐晓梅¹, 刘坦坦², 杨林东¹

(1. 宝鸡市人民医院, 陕西 宝鸡 721000; 2. 空军军医大学附属西京医院, 陕西 西安 710032)

摘要: [目的] 探讨细胞特异性莫洛鼠白血病病毒插入位点(Bmi-1)对肺鳞癌患者的预后价值。[方法] 2011年1月至2014年12月期间收治因I~III期肺鳞癌行手术切除的患者60例。采用免疫组织化学(IHC)检测组织标本Bmi-1的表达。[结果] 30例肺鳞癌患者(50%)为Bmi-1阳性。Bmi-1表达与患者临床病理因素(年龄、性别、淋巴结受累、肿瘤分期等)无相关性($P>0.05$)。Bmi-1阳性组患者的生存率高于Bmi-1阴性组(66.8% vs 45.5%, $P<0.05$)。[结论] Bmi-1表达与肺鳞癌患者预后较好相关, 可作为肺鳞癌患者的预后因素。

关键词: Bmi-1; 肺鳞癌; 预后

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)09-0928-02

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B017

非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的85%。目前对于肺腺癌的突变驱动研究较为深入, 已知的有EGFR突变、EML4-ALK重排、RET重排等^[1]。细胞特异性莫洛鼠白血病病毒插入位点(Bmi-1)基因是多梳基因(PcG)家族的成员之一, 其表达水平与肿瘤的发生、发展、侵袭和预后相关。该基因在多种恶性肿瘤, 如乳腺癌、胃癌等肿瘤中阳性表达, 并可作为一种不良预后因素^[2-4]。本研究通过检测Bmi-1在I~III期肺鳞癌患者的表达, 探讨Bmi-1表达与其临床病理特征的相关性及其对患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2011年1月至2014年12月我院收治因I~III期肺鳞癌行手术切除的患者60例。其中男性42例, 女性18例, 平均年龄(65.8±16.5)岁。UICC/TNM分期I期17例, II期17例, III期26例。所有患者术前均未接受化疗或放疗。

1.2 Bmi-1 蛋白检测

肺癌组织标本4μm连续切片, 二甲苯脱蜡, 按照免疫组化试剂盒盒进行操作。用一抗稀释液代替一抗作为阴性对照。高倍镜下(×400)随机选取4个视野, 计数细胞总数及核阳性数, 按阳性细胞所占的百分比计分: <10%为1分, 10%~50%为2分, 50%~

75%为3分, >75%为4分; 同时根据染色的强弱程度计分: 阴性1分, 弱染色2分, 中等程度染色3分, 强染色4分。以两者乘积判断结果: 1~8分为阴性; 8~16分为阳性。

1.3 观察指标

比较Bmi-1阳性和Bmi-1阴性患者的年龄、性别、吸烟指数(每天吸烟的香烟数量×吸烟年数)、肿瘤大小、淋巴结转移的差别。比较两组患者无病生存率、疾病相关生存率和总生存率。

1.4 统计学处理

应用SPSS19.0软件进行分析, 患者一般资料比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher精确检验; 无病生存率、疾病相关生存率、总生存率采用Kaplan-Meier分析并Log-rank检验; Cox回归模型分析影响无病生存率、总生存率的相关因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

60例患者中30例患者检出Bmi-1阳性表达。Bmi-1阳性表达与年龄、性别、吸烟指数、淋巴结受累及肿瘤分期等无统计学意义相关性($P>0.05$) (Table 1)。

2.2 Bmi-1 表达对无病生存率等的影响

通过电话或门诊完成12~24个月随访。中位随访时间18个月, 无患者失访。Bmi-1阳性患者无病生存率(DFS)、总生存率好于Bmi-1阴性患者(78.4%

通讯作者: 唐晓梅, 主治医师, 学士; 宝鸡市人民医院病理科, 陕西省宝鸡市渭滨区新华巷24号(721000); E-mail: tangxiaomei_197812@medicinepaper.cn

收稿日期: 2017-07-25; **修回日期:** 2017-09-13

Table 1 The clinicopathological feature in 60 cases

Characteristics	Bmi-1 positive	Bmi-1 negative	P
Cases(male/female)	30(23/7)	30(19/11)	0.260
Age(years old)	<65	10	0.426
	≥65	20	
Smoking index	<400	17	0.598
	≥400	13	
pT	1	11	0.796
	2	7	
	3	8	
	4	4	
pN	0	7	0.774
	1	4	
	2	10	
	3	9	
Stage	I	9	0.548
	II	10	
	III	11	

vs 63.8%;66.8% vs 45.5%, $P<0.05$)。两组患者疾病相关生存率无统计学差异($P>0.05$)(Table 2)。

2.3 Cox 回归分析预后影响因素

Cox 回归模单变量和多变量分析表明, 吸烟指数、肿瘤原发灶、淋巴结受累及 Bmi-1 表达均为影响患者预后的危险因素($P<0.05$)(Table 3)。

Table 2 The DFS, OS of 60 cases with pulmonary squamous cell carcinoma

Item	Bmi-1positive	Bmi-1negative	P
Disease-free survival	78.4%	63.8%	0.045
Disease-specific survival	71.2%	57.4%	0.080
Overall survival	66.8%	45.6%	0.040

Table 3 Prognostic factor of pulmonany squamous cell carcinoma

Characteristics	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Age	0.91(0.71~1.37)	0.640	1.07(0.61~1.73)	0.820
Smoking index	3.60(1.70~9.20)	0.034	5.49(1.31~22.3)	0.020
T factor	1.32 (0.82~2.11)	0.260	1.84(1.01~3.20)	0.036
Node status	2.02(1.34~3.10)	0.001	1.80(1.03~3.19)	0.045
Bmi-1	0.55(0.31~0.97)	0.040	0.56(0.27~1.16)	0.120

3 讨论

Bmi-1 基因是多梳基因(PcG)家族的成员之一, 可与另一种致癌基因 c-myc 共同导致 B 细胞非霍奇金淋巴瘤, 在肿瘤的发生发展有重要作用^[5]。已有文献报道, 在多种恶性肿瘤, 如乳腺癌、胃癌、结直肠癌、鼻咽癌等均发现 Bmi-1 异常表达。Bmi-1 可通过

抑制抑癌基因的表达参与肿瘤进展的上皮间质转化(EMT), EMT 导致 E-钙黏着蛋白减少或丢失, 细胞外基质成分重塑, 多种生长因子激活, 最终促进癌细胞迁移和转移^[6]。Song 等^[7]证实 Bmi-1 阳性的鼻咽癌患者 5 年生存率低于 Bmi-1 阴性者, 其表达上调是鼻咽癌患者预后不良的标志。也有报道认为 Bmi-1 可能是乳腺癌的有利预后因素, Bmi-1 阳性的乳腺癌患者预后显著性好于 Bmi-1 阴性者^[8]。因此, Bmi-1 的表达与其他肿瘤(肺鳞癌)的预后关系有待研究。

本研究中, 我们通过免疫组织化学对肺鳞癌患者 Bmi-1 的表达进行检测, 结果表明, Bmi-1 阳性表达与肿瘤分期等无相关性($P>0.05$)。这与刘顺林^[9]的研究并不一致, 这可能与 Bmi-1 分布, 阳性细胞密度不同有关。多变量分析结果表明吸烟指数、肿瘤原发灶和淋巴结受累对总生存率有预测价值($P<0.05$)。此外, Bmi-1 表达与无病生存率相关, 但与疾病相关生存率弱相关。Bmi-1 可能是导致癌变的关键基因, 应对其进行大样本研究。

参考文献:

- [1] Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.
- [2] Peng HX, Liu XD, Luo ZY, et al. Upregulation of the proto-oncogene Bmi-1 predicts a poor prognosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 76.
- [3] Lundberg M, Renkonen S, Haglund C, et al. Association of BMI-1 and p16 as prognostic factors for head and neck carcinomas[J]. Acta Otolaryngol, 2016, 136(5): 501-505.
- [4] Yi C, Li BB, Zhou CX. Bmi-1 expression predicts prognosis in salivary adenoid cystic carcinoma and correlates with epithelial-mesenchymal transition-related factors [J]. Ann Diagn Pathol, 2016, 22: 38-44.
- [5] Guo WJ, Datta S, Band V, et al. Mel-18, a polycomb group protein, regulates cell proliferation and senescence via transcriptional repression of Bmi-1 and c-Myc oncoproteins[J]. Mol Biol Cell, 2007, 18(2): 536-546.
- [6] Song LB, Li J, Liao WT, et al. The polycomb group protein Bmi-1 represses the tumor suppressor PTEN and induces epithelial-mesenchymal transition in human nasopharyngeal epithelial cells[J]. J Clin Invest, 2009, 119(12): 3626-3636.
- [7] Song LB, Zeng MS, Liao WT, et al. Bmi-1 is a novel molecular marker of nasopharyngeal carcinoma progression and immortalizes primary human nasopharyngeal epithelial cells[J]. Cancer Res, 2006, 66(12): 6225-6232.
- [8] Choi YJ, Choi YL, Cho EY, et al. Expression of Bmi-1 protein in tumor tissues is associated with favorable prognosis in breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(1): 83-93.
- [9] Liu Shun-lin. The expression and significance of Bmi-1 in human non-small cell lung cancer [D]. Suzhou: Soochow University, 2010. [刘顺林. 原癌基因 Bmi-1 在肺癌中的表达及意义[D]. 苏州: 苏州大学, 2010.]