

Tiam1 蛋白在喉癌中的表达及其临床意义

朱伟谕¹,王 爽²,李仕晟²,刘家佳²,杨新明²

(1. 国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院 头颈外科, 广东 深圳 518116; 2. 中南大学湘雅二医院 耳鼻咽喉头颈外科,湖南 长沙 410011)

摘 要: **目的** 检测 T 淋巴细胞侵袭转移诱导因子 1 (Tiam1) 蛋白在喉癌组织中的表达,并探讨其表达水平与喉癌临床病理特征和预后之间的关系。**方法** 采用免疫组织化学染色技术检测 Tiam1 蛋白在 98 例喉癌石蜡组织切片中的表达,并统计分析 Tiam1 蛋白表达水平与喉癌临床病理特征和预后之间的关系。**结果** Tiam1 蛋白的表达与喉癌的淋巴结转移 ($P < 0.001$)、临床分期 (I 期、II 期/III 期、IV 期) ($P = 0.027$)、组织病理学分级 ($P = 0.020$) 及复发 ($P = 0.003$) 密切相关;Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示 Tiam1 高表达组的 5 年无复发生存率 ($P = 0.001$) 和 5 年总生存率 ($P < 0.001$) 均明显低于 Tiam1 低表达组;而且通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析 Tiam1 蛋白表达和淋巴结转移情况与头颈鳞癌患者预后之间的关系,发现 Tiam1 高表达并有淋巴结转移组的 5 年无复发生存率和 5 年总生存率明显低于其它 (Tiam1 低表达或无淋巴结转移) 组 (P 均 < 0.001);多因素 Cox 比例风险回归模型进一步显示,淋巴结转移 ($P = 0.001$) 及 Tiam1 表达水平 ($P = 0.020$) 为喉癌的独立预后因素。**结论** Tiam1 在喉癌组织中表达显著升高,且其高表达与喉癌患者的淋巴结转移、复发及预后密切相关。Tiam1 可能在喉癌的发生、发展中起重要作用,其表达水平对喉癌的复发及预后具有评估价值。

关 键 词: 喉癌;Tiam1;转移;预后
中图分类号:R739.6

Expression and clinical significance of Tiam1 in laryngeal carcinoma

ZHU Wei-yu¹, WANG Shuang², LI Shi-sheng², LIU Jia-jia², YANG Xin-ming²

(1. Department of Head and Neck Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/ Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, China; 2. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the expression of T-lymphoma invasion and metastasis 1 (Tiam1) in tissue specimens of laryngeal carcinoma, and explore the correlation between Tiam1 expression and clinicopathological parameters as well as prognosis of laryngeal carcinoma. **Methods** Tiam1 expression in 98 primary laryngeal carcinoma tissue specimens was detected by immunohistochemistry. The correlations between Tiam1 expression and clinicopathological parameters as well as patients' survival were analyzed. **Results** Immunohistochemical staining revealed that Tiam1 was detected in all primary tumor samples. Moreover, Tiam1 overexpression was significantly correlated with lymph node metastasis ($P < 0.001$), clinical stage ($P = 0.027$), histological grade ($P = 0.020$), and recurrence ($P = 0.003$). Survival analysis demonstrated that high Tiam1 expression was significantly correlated with shorter disease-free survival ($P = 0.001$) and overall survival ($P < 0.001$). When combining the Tiam1 expression and lymph node status, Kaplan-Meier survival analysis showed that patients with Tiam1 overexpression/lymph node metastasis (+) had both shorter disease-free and overall survival than others (both $P < 0.001$). Multivariate Cox proportional hazards model analysis confirmed that lymph node metastasis ($P = 0.001$) and Tiam1 overexpression ($P = 0.020$) were statistically significant, independent predictors of prognosis for patients with laryngeal carcinoma. **Conclusions** The Tiam1 protein is obviously over-expressed

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81502662)。
作者简介:朱伟谕,男,住院医师。
通信作者:王 爽,Email:schnappijoy@163.com

in laryngeal carcinoma, which is associated with lymph node metastasis, recurrence, and poor prognosis of this tumor. Tiam1 may contribute to laryngeal carcinoma progression, and represent as a novel prognostic indicator as well as potential therapeutic target for laryngeal carcinoma.

Key words: Laryngeal carcinoma; Tiam1; Metastasis; Prognosis

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一。而影响喉癌患者预后的重要因素之一就是肿瘤的颈淋巴结转移。相关研究表明,T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1 (T lymphoma invasion and metastasis inducing factor 1, Tiam1) 在人类多种恶性肿瘤中呈高表达状态,而且与恶性肿瘤细胞的侵袭、转移等特性密切相关。目前,对 Tiam1 在喉癌中的研究颇为少见,因此,我们采用免疫组织化学技术检测 Tiam1 蛋白在喉癌石蜡组织切片中的表达,同时结合临床随访资料,探讨 Tiam1 蛋白表达对喉癌患者临床病理特征及预后的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 临床组织标本 所有喉癌石蜡标本均选自中南大学湘雅二医院病理科。全组病例共收集了 2005 年 1 月~2008 年 12 月在湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科手术切除的喉癌石蜡组织标本 98 例。所有石蜡组织标本均经病理 HE 染色证实为喉鳞癌组织。所有病例均为男性,年龄 37~80 岁,平均(57.82±10.249)岁。所有患者术前均未经放疗或化疗等其他治疗,亦无其它恶性肿瘤病史。按世界卫生组织(WHO)1998 年病理学分级:高分化 59 例,中分化 29 例,低分化 10 例;声门型 74 例,声门上型 24 例。根据国际抗癌协会(UICC)TNM(2002)喉癌分期方案进行临床分期: T1N0M0 14 例、T1N1M0 8 例、T1N2M0 2 例、T2N0M0 26 例、T2N1M0 4 例、T2N2M0 6 例、T3N0M0 22 例、T3N2M0 2 例、T4N0M0 14 例;其中, I 期 14 例、II 期 26 例、III 期 34 例、IV 期 24 例。22 例有颈部淋巴结转移。所有患者均无明显远处转移。所有 T4 期及颈淋巴结转移并有结外组织侵犯的患者术后均给予放射治疗。所有随访患者中,复发者 40 例,无复发者 54 例。所有患者临床病理特征详见表 1。

1.1.2 临床随访资料 生存时间自手术当日起开始计算。通过电话、信访、门诊及走访等方式进行随访。根据体格检查、纤维喉镜、B 型超声、CT 或 MRI 等影像学检查及病理学检查判定有无复发及转移。

表 1 98 例喉癌患者的临床病理特征 (例,%)

临床病理参数	例数	百分比
年龄(岁)		
<58	41	41.8
≥58	57	58.2
原发部位		
声门上型	24	24.5
声门型	74	75.5
T 分期		
T1	24	24.5
T2	36	36.7
T3	24	24.5
T4	14	14.3
淋巴结转移		
No	76	77.6
N1	12	12.2
N2	10	10.2
临床分期		
I	14	14.3
II	26	26.5
III	34	34.7
IV	24	24.5
组织病理学分级		
G1	59	60.2
G2	29	29.6
G3	10	10.2
复发 ^a		
是	40	42.6
否	54	57.4

注:^a 4 例患者失访

随访结束点是以患者死亡、最后一次随访时间(2013 年 12 月 31 日)或失访作为根据。全组患者中 94 例获得随访,随访率为 95.9%,术后有 4 例患者由于通讯地址或电话号码的改变而失访。随访时间的跨度为 6~60 个月,中位随访时间为(53.53±12.045)个月。

1.2 实验方法

1.2.1 免疫组织化学染色 免疫组织化学染色应用兔二步法免疫组化检测试剂盒(PV-6001)(北京中杉金桥生物技术有限公司)进行操作。将切片置于 0.01 M 枸橼酸钠缓冲溶液中进行抗原修复,滴加 3% H₂O₂ 溶液并置于 37℃ 恒温箱中孵育以阻断内源性过氧化物酶活性,滴加兔抗人 Tiam1 多克隆抗体(美国 Santa cruz 公司)(用 PBS 液按 1:50 稀释)后,4℃ 冰箱中孵育过夜,次日早晨使

其恢复至室温,滴加山羊抗兔 IgG 抗体-HRP 多聚体,37 ℃ 恒温箱中孵育,滴加 DAB 显色溶液,显微镜下控制显色时间,以阳性细胞着色而背景不着色为准,苏木素复染,自来水返蓝,1% 盐酸酒精分化;上行梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。

1.2.2 免疫组织化学结果判定 Tiam1 蛋白主要为肿瘤细胞胞浆及胞膜表达,以出现棕黄色染色为阳性染色。光镜下观察整个切片,随机观察 5 个高倍镜(10×40)视野,以阳性细胞百分率和染色强度作为判定标准,结果判定参考 Zhao 等^[1]报道,按染色的强弱:阴性为 0;淡黄色染色为弱阳性,计分为 1;中度黄色染色为中度阳性,计分为 2;棕黄色染色为强阳性,计分为 3。按阳性细胞百分比例划分为:0%、1%~5%、6%~25%、26%~50%、51%~75%、76%~100%。当染色的强度评分≥2 并且阳性细胞的比例≥50%时,被认定为 Tiam1 高表达组;当染色的强度评分<2 或阳性细胞的比例<50%时,被认定为 Tiam1 低表达组。

所有切片染色结果的判定均采用同一标准,并遵从双盲原则,由两位完全不知临床样本资料的病理科医师分别对实验结果进行评判计分。在评判计分出现异议时,由第三位医师阅片并经与前两位商议,统一意见后再给出最终结论。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 for windows 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料均采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法计算喉癌患者的无复发生存率

和总体生存率;Log-rank 法比较组间生存率的差异。用单因素及多因素 Cox 比例风险回归模型研究喉癌各临床病理参数及 Tiam1 表达水平对喉癌患者预后的影响。分别以 $P < 0.05$ 及 $P > 0.10$ 作为引入和剔除影响因素的筛选水平,确定影响喉癌患者预后的独立危险因素。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Tiam1 蛋白在喉癌组织标本中的表达

免疫组织化学技术检测显示:Tiam1 的表达主要定位于喉癌细胞的细胞质及细胞膜,为棕黄色染色(图 1)。用 PBS 代替一抗作为阴性对照(图 1A、E),Tiam1 的染色强度分为弱阳性染色(图 1B、F),中度阳性染色(图 1C、G),强阳性染色(图 1D、H)。再根据阳性细胞的百分比例共同评判 Tiam1 的表达水平,发现 Tiam1 高表达组为 32 例(32.7%),低表达组为 66 例(67.3%)。

2.2 Tiam1 蛋白表达与喉癌临床病理参数之间的关系

通过 χ^2 检验检测 Tiam1 与喉癌各临床病理参数之间的相关性,结果详见表 2。Tiam1 蛋白的表达与喉癌的淋巴结转移、临床分期、组织病理学分级及复发密切相关。而 Tiam1 蛋白的表达水平与年龄、肿瘤的原发部位及 T 分期之间无统计学意义。

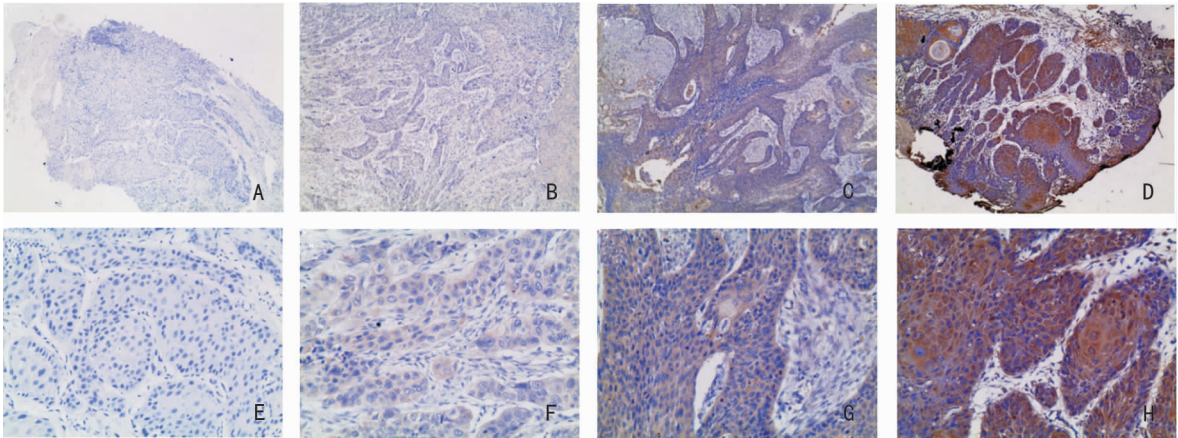


图 1 免疫组织化学技术检测 Tiam1 在人喉癌组织中的表达水平 A、E:阴性对照(用 PBS 代替一抗);B、F:Tiam1 在喉癌组织中呈弱阳性染色典型图片;C、G:Tiam1 在喉癌组织中呈中度阳性染色典型图片;D、H:Tiam1 在喉癌组织中呈强阳性染色典型图片 (A、B、C、D ×100;E、F、G、H ×400)

表 2 Tiam1 蛋白表达水平与喉癌患者临床病理参数之间的关系 (例)

临床病理参数	例数	Tiam1 表达		P
		低表达	高表达	
年龄(岁)				
<58	41	31	10	0.139
≥58	57	35	22	
原发部位				
声门上型	24	16	8	0.935
声门型	74	50	24	
T分期				
T1、T2	60	40	20	0.857
T3、T4	38	26	12	
淋巴结转移				
N0	76	58	18	<0.001 *
N1、N2、N3	22	8	14	
临床分期(TNM)				
I、II	40	32	8	0.027 *
III、IV	58	34	24	
组织病理学分级				
G1	59	45	14	0.020 *
G2、G3	39	21	18	
复发 ^a				
是	40	20	20	0.003 *
否	54	43	11	

注：^a 4 例患者失访；* $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义

2.3 Tiam1 蛋白表达与喉癌患者预后之间的关系

2.3.1 98 例喉癌患者总体生存情况 94 例喉癌患者术后获得随访,其中 4 例患者因为通讯地址及电话号码改变而失访。所有随访患者中 34 例患者在术后不同时间死亡,40 例患者术后出现肿瘤局部复发。Kaplan-Meier 法统计结果显示 5 年累积总生存

率为 63.8% (60/94),无复发生存率为 57.4% (54/94)。

2.3.2 Tiam1 蛋白表达水平与喉癌患者预后的关系 通过 Kaplan-Meier 法统计 Tiam1 蛋白高表达组和低表达组 5 年累积无复发生存率分别为 35.5% (11/31) 和 68.3% (43/63),5 年累积总生存率分别为 38.7% (12/31) 与 76.2% (48/63);Log-rank 检验进一步发现,差异在两组间均具有统计学意义($\chi^2 = 11.708, P = 0.001$,图 2A; $\chi^2 = 16.992, P < 0.001$,图 2B)。且 Tiam1 高表达组的患者与低表达组患者相比,局部复发更快,其中位复发时间 (39.903 ± 3.380) 个月 vs (52.397 ± 1.534) 个月;生存期更短,其中位生存期 (46.258 ± 2.814) 个月 vs (57.111 ± 0.963) 个月。

2.4 淋巴结转移情况与喉癌患者预后之间的关系

通过 Kaplan-Meier 法统计有淋巴结转移组(N1,N2,N3)和无淋巴结转移组(N0)5 年累积无复发生存率分别为 14.3% (3/21) 和 69.9% (51/73),5 年累积总生存率分别为 19.0% (4/21) 与 76.7% (56/73);Log-rank 检验进一步发现,差异在两组间均具有统计学意义($\chi^2 = 31.760, P < 0.001$,图 3A; $\chi^2 = 38.547, P < 0.001$,图 3B)。且有淋巴结转移组(N1,N2,N3)和无淋巴结转移组(N0)相比,复发更快,其中位复发时间 (33.571 ± 3.634) 个月 vs (52.507 ± 1.493) 个月,生存期更短,其中位生存期 (42.000 ± 3.232) 个月 vs (56.849 ± 1.027) 个月。

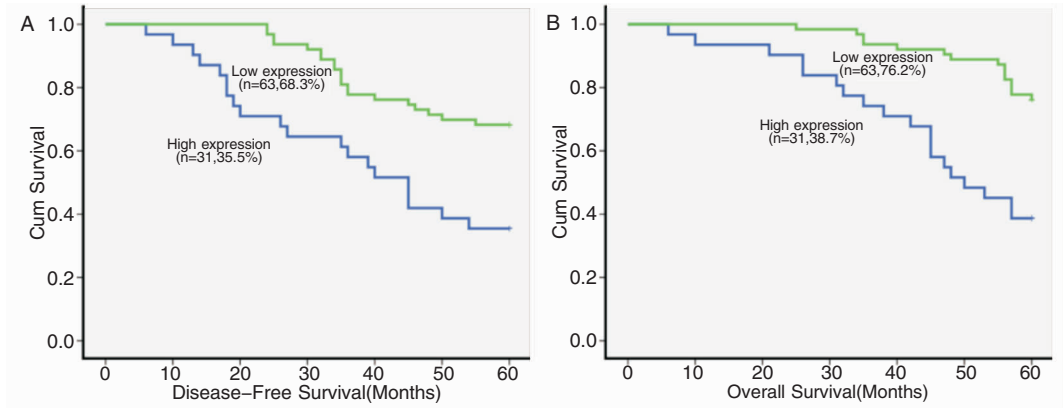


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线分析 Tiam1 的表达水平对喉癌患者预后的影响 A:Tiam1 高表达组喉癌患者的 5 年无复发生存率显著低于 Tiam1 低表达组 ($P = 0.001$);B:Tiam1 高表达组喉癌患者的 5 年总生存率亦显著低于 Tiam1 低表达组 ($P < 0.001$)

2.5 Tiam1 蛋白表达和淋巴结转移情况与喉癌患者预后之间的关系

通过 Kaplan-Meier 法统计 Tiam1 高表达并有淋巴结转移组和 Tiam1 低表达或无淋巴结转移组 5 年累积无复发生存率分别为 14.3% (2/14) 和 65.0% (52/80), 5 年累积总生存率分别为 14.3% (2/14) 与 72.5% (58/80); Log-rank 检验进一步发现, 差异在两组间均具有统计学意义 ($\chi^2 = 25.184, P < 0.001$, 图 4A; $\chi^2 = 37.649, P < 0.001$, 图 4B)。且 Tiam1 高表达并有淋巴结转移组和 Tiam1 低表达或无淋巴结转移组相比, 复发更快, 其中位复发时间 (30.357 ± 4.776) 个月 vs (51.413 ± 1.469) 个月; 生存期更短, 其中位生存期 (38.214 ± 4.177) 个月 vs

(56.213 ± 1.009) 个月。

2.6 Tiam1 表达水平在单因素及多因素分析中对喉癌患者预后的影响

以喉癌患者的 5 年累积总生存率为因变量 (Y), 以年龄、肿瘤原发部位、T 分期、淋巴结转移情况、临床分期、组织病理学分级及 Tiam1 蛋白表达水平 7 个因素为协变量 (X), 建立 Cox 回归模型进行单因素及多因素分析。单因素分析结果发现淋巴结转移情况、临床分期及 Tiam1 蛋白表达水平对喉癌患者预后的影响具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。多因素分析结果发现淋巴结转移情况及 Tiam1 蛋白表达水平是喉癌患者独立的预后因子, 具有统计学意义 (P 均 < 0.05), 结果详见表 3。

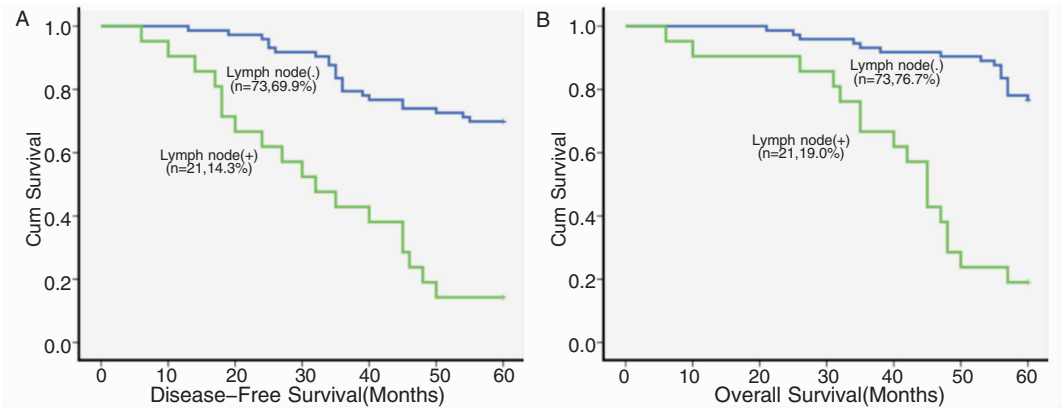


图 3 Kaplan-Meier 生存曲线分析淋巴结转移状态对喉癌患者预后的影响 A:有淋巴结转移组喉癌患者的 5 年无复发生存率显著低于无淋巴结转移组 ($P < 0.001$); B:有淋巴结转移组喉癌患者的 5 年总生存率亦显著低于无淋巴结转移组 ($P < 0.001$)

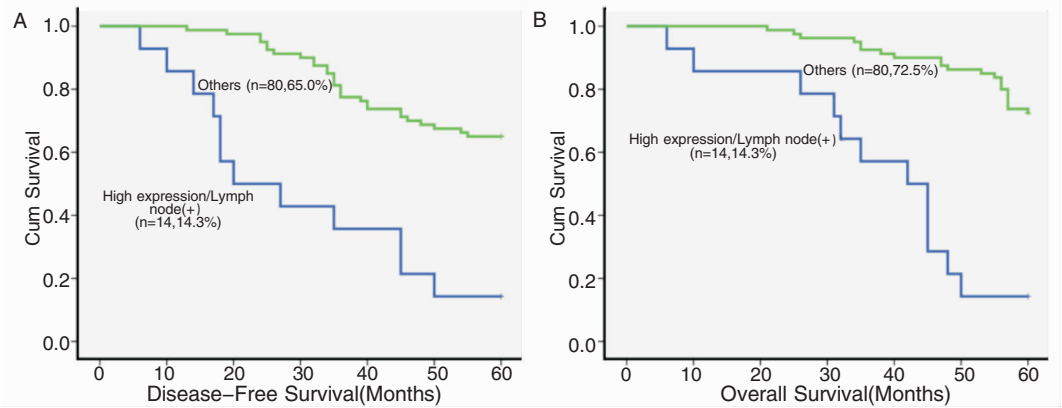


图 4 Kaplan-Meier 生存曲线分析 Tiam1 表达水平和淋巴结转移状态对喉癌患者预后的影响 A:Tiam1 高表达并有淋巴结转移组喉癌患者的 5 年无复发生存率显著低于其它组 ($P < 0.001$); B:Tiam1 高表达并有淋巴结转移组喉癌患者的 5 年总生存率亦显著低于其它组 ($P < 0.001$)

表 3 Cox 比例风险回归模型分析喉癌患者预后的危险因素

临床病理参数	单因素分析		多因素分析	
	Exp(B)	P	Exp(B)	P
年龄(岁)(<58/≥58)	1.746	0.129	0.624	0.300
原发部位(声门型/声门上型)	1.010	0.980	1.089	0.833
T分期(T1、T2/T3、T4)	0.489	0.066	3.424	0.142
淋巴结转移(N0/N+)	6.757	<0.001	29.241	0.001*
临床分期(I-II/III-IV)	1.315	0.044*	0.145	0.066
组织病理学分级(G1/G2、G3)	1.225	0.560	1.437	0.346
Tiam1 表达(高/低)	0.266	<0.001*	0.401	0.020*

注：* P < 0.05 为差异具有统计学意义

3 讨论

喉癌是世界上最常见的肿瘤之一,约占所有肿瘤的 6%。在全世界范围内,喉癌平均每年新增病例超过 500 000 例,每年新增死亡人数超过200 000 例^[2-3]。尽管喉癌手术、放疗及化疗方面的研究有大量的进展,但是喉癌患者的长期预后仍然不理想。肿瘤的局部复发、淋巴结转移和远处转移是影响喉癌患者预后的主要原因^[4-5]。肿瘤的恶性生物学行为需要多种特异性蛋白的激活以及失活,而这些特异性蛋白的表达和功能方面的调节就有可能阻止肿瘤细胞的恶性生物学行为。因此,寻找与肿瘤复发及转移密切相关的蛋白,从而采取有效的干预或预防措施是目前喉癌基础研究中的热点。

Tiam1 基因是由 Habets 等^[6]学者在 1994 年采用前病毒插入致突变的原理,由 BW5147 小鼠的 T 淋巴瘤细胞高侵袭变异株中分离鉴定而得到的。Tiam1 是调节 Rho 家族小 G 蛋白的因子中研究最多的一个。G 蛋白 Rho、Rac 和 Cdc42 都是 Rho 家族的成员。Rho 家族蛋白在非活化、GDP 结合状态和活化、GTP 结合状态之间循环。当结合到 GTP 时,G 蛋白就会发生构象的改变,从而允许它们结合到特异性的下游效应分子进而传导信号。所有的 G 蛋白均至少有一个能够使 GDP 和 GTP 之间的转换更加便捷的 GNEF。Tiam1 作为 Rho 家族中 Rac 的特异性 GNEF,可以特异性的激活 Tiam1-Rac 信号通路,从而对肿瘤细胞的粘附、侵袭及转移等特性有重要影响,其能显著影响肿瘤患者的预后^[7-8]。

有关 Tiam1 在头颈肿瘤中的表达,相关研究主要集中于鼻咽癌方面,还有少许在口腔癌及甲状腺癌中的研究,而在喉癌及下咽癌中则报道甚少^[9]。相关研究通过组织及细胞水平相关实验发现 Tiam1 在鼻咽癌组织中的表达要明显高于正常鼻咽部组

织,而且其高表达与鼻咽癌的增殖、侵袭及转移等特性明显相关^[10-13]。关于 Tiam1 在口腔癌中的研究,Lin 和 Song 等^[14-15]通过相关实验均证明 Tiam1 在口腔癌中有高表达,并且与口腔癌的侵袭和转移明显相关。而 Tiam1 在甲状腺癌中的研究发现 Tiam1 的低表达与肿瘤的病理类型、TNM 分期和远处转移密切相关^[16]。为了进一步探讨 Tiam1 在喉癌中的表达情况及其与喉癌患者临床病理特征及预后之间的关系,本研究通过免疫组织化学染色技术检测98 例喉癌石蜡组织切片中 Tiam1 的表达情况,并统计分析了其与临床病理特征及患者预后之间的关系。

我们发现 Tiam1 的表达水平与喉癌的临床分期、组织病理学分级以及肿瘤的复发等明显相关。而且随着喉癌肿瘤分化程度的降低、肿瘤临床分期的增加,Tiam1 表达水平呈增高趋势。这一研究结果与 Tiam1 在其他肿瘤中的研究结果基本一致^[17-23]。此外,我们的研究发现 Tiam1 的表达水平与喉癌的淋巴结转移密切相关,这与 Tiam1 在食管癌^[17]、膀胱癌^[19]及肾细胞癌^[1]等其他多种实体瘤中的报道一致。

我们通过 Kaplan-Meier 法分别计算 Tiam1 高表达和低表达组患者的 5 年总生存率及无肿瘤复发生存率并绘制生存曲线,结果证实 Tiam1 高表达组的 5 年总生存率及无肿瘤复发生存率均要低于 Tiam1 低表达组,表示 Tiam1 的表达升高与喉癌患者的生存率降低有关,Tiam1 表达升高可能预测喉癌的预后不良。目前多数学者已经公认淋巴结转移是影响喉癌预后的一个关键因子^[24]。因此,我们检测了淋巴结转移与喉癌患者生存率之间的关系。结果发现有颈淋巴结转移组的喉癌患者的 5 年总生存率及无肿瘤复发生存率均要低于无颈淋巴结转移组,表示颈淋巴结转移与喉癌患者的生存率降低有关,而且预测着喉癌患者预后不佳,这也表示我们的研究结果和前面所述的一致。在得到上述结论后,我们又将 Tiam1 的表达水平和颈淋巴结转移结合在一起,探讨与喉癌患者生存率之间的关系。结果发现 Tiam1 高表达并有淋巴结转移组的喉癌患者的 5 年总生存率及无肿瘤复发生存率明显低于 Tiam1 低表达或无淋巴结转移组,从而进一步证明 Tiam1 的表达升高及颈淋巴结转移均与喉癌患者的生存率降低相关,而且预测着喉癌的预后不良。

本研究中影响喉癌患者预后的因素包括喉癌患者的肿瘤临床分期、颈部淋巴结转移以及 Tiam1 的表达水平。在我们的单因素 Cox 分析中,颈部淋巴

结转移及 Tiam1 的表达水平与喉癌患者的预后均明显相关,这可能是因为如前所述的 Tiam1 表达水平与喉癌的淋巴结转移明显相关,而淋巴结转移则是相对公认的影响喉癌预后的因素^[24]。在我们的研究中,因为喉癌的 T 分期与预后无关,而颈淋巴结转移则与预后明显相关,根据收集的患者资料我们发现没有远处转移的病例出现,据此,我们认为在单变量 Cox 分析中喉癌的临床分期和预后的相关性主要是受颈淋巴结转移与预后关系的影响。

因为随着年龄的增大机体免疫力降低,随着 T 分期的增加肿瘤的增大,以及随着肿瘤分化程度的降低更容易发生侵袭转移等因素,可以使得喉癌病人的预后不理想^[25]。所以在进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析时,我们仍旧将全部的变量均纳入回归模型中进行进一步的分析。结果发现颈淋巴结转移及 Tiam1 的表达水平均可以作为喉癌患者预后的独立预测因子。这也表示着当有颈部淋巴结转移出现或经检测 Tiam1 处于高表达水平时,预示着喉癌患者的预后不好。

4 结论

Tiam1 蛋白在喉癌组织中有表达,并且与喉癌患者的临床分期、肿瘤组织病理学分级、淋巴结转移及复发等多项临床病理特征密切相关。Tiam1 蛋白高表达的喉癌患者术后复发率更高且生存期更短,而且 Tiam1 蛋白表达水平是喉癌患者的独立预后危险因素。由此可以推断,Tiam1 蛋白可能在喉癌的发生、发展中发挥了重要的作用,其有可能成为预测喉癌复发及预后情况的重要分子标志物及潜在治疗靶点。

参考文献:

- [1] Zhao L, Liu Y, Sun X, et al. Overexpression of T lymphoma invasion and metastasis 1 predict renal cell carcinoma metastasis and overall patient survival[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(3):393-398.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [4] Meng XY, Liu J, Lv F, et al. Study on the correlation between extracellular matrix protein-1 and the growth, metastasis and angiogenesis of laryngeal carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(6):2313-2316.
- [5] 周菱,邓世山,刘海. USP7 在喉癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2015, 21(1):27-30.
- [6] Zhou J, Deng SS, Liu H. Expression of USP7 in human laryngeal carcinoma and its significance[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2015, 21(1):27-30.
- [7] Habets GG, Scholtes EH, Zuydgeest D, et al. Identification of an invasion-inducing gene, Tiam-1, that encodes a protein with homology to GDP-GTP exchangers for Rho-like proteins[J]. Cell, 1994, 77(4):537-549.
- [8] Boissier P, Huynh-Do U. The guanine nucleotide exchange factor Tiam1: a Janus-faced molecule in cellular signaling[J]. Cell Signal, 2014, 26(3):483-491.
- [9] Minard ME, Kim LS, Price JE, et al. The role of the guanine nucleotide exchange factor Tiam1 in cellular migration, invasion, adhesion and tumor progression[J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 84(1):21-32.
- [10] Yang H, Cai YC, Cao Y, et al. The prognostic value of Tiam1 protein expression in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study[J]. Chin J Cancer, 2015, 34(12):614-621.
- [11] Ding Y, Chen B, Huang J, et al. Overexpression of Tiam1 is associated with malignant phenotypes of nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncol Rep, 2014, 32(2):607-618.
- [12] Liu N, Jiang N, Guo R, et al. MiR-451 inhibits cell growth and invasion by targeting MIF and is associated with survival in nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Cancer, 2013, 12(1):123.
- [13] Qi Y, Huang B, Yu L, et al. Prognostic value of Tiam1 and Rac1 overexpression in nasopharyngeal carcinoma[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2009, 71(3):163-171.
- [14] Liu N, Tang LL, Sun Y, et al. MiR-29c suppresses invasion and metastasis by targeting TIAM1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Lett, 2013, 329(2):181-188.
- [15] Lin L, You J, Qian Y, et al. The prognostic value of T-lymphoma invasion and metastasis 1 (TIAM1) expression in oral squamous cell carcinoma[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2017, 31(4): Epub 2016Nov9.
- [16] Song B, Wang LF, Fan XH, et al. Expression of T-lymphoma invasion and metastasis factor on the occurrence of oral squamous cell carcinoma[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(2):289-295.
- [17] Hsueh C, Lin JD, Yang CF, et al. Prognostic significance of Tiam1 expression in papillary thyroid carcinoma[J]. Virchows Arch, 2011, 459(6):587-593.
- [18] Liu H, Wang X, Shi G, et al. Tiam1 siRNA enhanced the sensitivity of sorafenib on esophageal squamous cell carcinoma in vivo[J]. Tumour Biol, 2014, 35(8):8249-8258.
- [19] Engers R, Mueller M, Walter A, et al. Prognostic relevance of Tiam1 protein expression in prostate carcinomas[J]. Br J Cancer, 2006, 95(8):1081-1086.
- [20] Du X, Wang S, Lu J, et al. Clinical value of Tiam1-Rac1 signaling in primary gallbladder carcinoma[J]. Med Oncol, 2012, 29(3):1873-1878.

[20] Vaughan L, Tan CT, Chapman A, et al. HUWE1 ubiquitylates and degrades the RAC activator TIAM1 promoting cell-cell adhesion disassembly, migration, and invasion[J]. Cell Rep, 2015, 10(1):88-102.

[21] Huang J, Ye X, Guan J, et al. Tiam1 is associated with hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Int J Cancer, 2013, 132(1):90-100.

[22] Yang W, Lv S, Liu X, et al. Up-regulation of Tiam1 and Rac1 correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(11):1053-1059.

[23] Wang B, Li W, Liu H, et al. miR-29b suppresses tumor growth and metastasis in colorectal cancer via downregulating Tiam1 expression and inhibiting epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Death Dis, 2014, 17(5):e1335.

[24] Wang YL, Li DS, Wang Y, et al. Lymph node ratio for postoperative staging of laryngeal squamous cell carcinoma with lymph node

metastasis[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e87037.

[25] 夏良平, 曾宗渊, 魏茂文, 等. 影响喉癌生存率的单因素和多因素分析[J]. 中国肿瘤, 2002, 11(11):655-657.

Xia LP, Zeng ZY, Wei MW, et al. The univariate and multivariate analysis of the factors affecting the survival rate of laryngeal carcinoma[J]. China Cancer, 2002, 11(11):655-657.

(收稿日期:2018-05-22)

本文引用格式:朱伟渝,王爽,李仕晟,等. Tiam1 蛋白在喉癌中的表达及其临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(1):47-54. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201901010

Cite this article as: ZHU Wei-yu, WANG Shuang, LI Shi-sheng, et al. Expression and clinical significance of Tiam1 in laryngeal carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019, 25(1):47-54. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201901010

读者 · 作者 · 编者

参考文献基本要求

参考文献须与文章内容密切相关,并且是作者自己亲自阅读过的,尽可能引用近 3~5 年文献。按 GB7714-87《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的前后顺序用阿拉伯数字加方括号标注。被引用的参考文献应为已在正式出版物上发表的,尽量避免引用教科书、摘要和综述。参考文献中的前 3 名作者全部列出,3 名以上者只列出前 3 名,后加“等”,或“et al”。英文参考文献如果引自杂志,其引用格式应与 Pubmed 上保持一致。引用文献为杂志,引用格式【作者. 文题. 刊名,年,卷(期):起-止页.】;如为专著引用格式【著作者(主编)名. 书名. 卷次,版次,出版地:出版者,年:起-止页.】。参考文献后面加相应的标识码,以表示引用文献的不同类型:专著[M]、期刊[J]、论文集[C]、学位论文[D]、网上期刊[J/OL]、联机网上数据库[DB/OL]。本刊要求凡中文文献要给出相应的英文对照文献。

常用参考文献范例:

[1] 李宏慧,张鹏飞,白艳霞,等. 54 例下颌下腺肿物切除手术的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016, 22(6):491-494.

英文对照:
Li HH, Zhang PF, Bai YX, et al. A clinical analysis of submandibular gland mass excision in 54 cases[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology - Skull Base Surgery, 2016, 22(6):491-494.

[2] Çağıl Gökdoğan, Gökdoğan O, Tutar H, et al. Speech Range Profile (SRP) Findings Before and After Mutational Falsetto (Puberphonia) [J]. J Voice, 2016, 30(4):448-451.

[3] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:10-20.

[4] Hirano M. Psycho-acoustic evaluation of voice: GRBAS scale for evaluating the hoarse voice[M]// Clinical examination of voice. Hirano M. Wien, New York: Springer-Verlag, 1981:81-84.

[5] 官笑梅,李小荣. 完全经口腔前庭内镜甲状腺切除术病例报道并现状分析[D]. 长沙:中南大学湘雅三医院, 2014.

[6] National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers Version v1. 2016[DB/OL]. 2016, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head_and_neck.pdf