

· 实验研究 ·

p53 基因突变和蛋白表达改变在食管癌预后作用中的 Meta 分析

王小利 张春梅 施侣元 余红平 徐顺清

【摘要】 目的 探讨 p53 基因突变及 P53 蛋白表达改变对食管癌预后的影响。方法 应用 Meta 分析方法 Dersimonian-Laird 模型对有关 p53 改变与食管癌预后的文献进行定量综合分析,共入选 27 篇文献,累计病例 2174 例,p53 阳性 1150 例,阳性率 52.9%。结果 对入选 27 篇文献一致性检验 q 值为 59.88, $P < 0.005$,文献具有异质性,合并相对危险比为 2.07,95% 可信区间为 1.58~2.70。结论 p53 改变可能是食管癌患者不良预后的一个生物标志物,有利于食管癌的治疗决策。

【关键词】 食管肿瘤;基因 p53;相对危险比;预后;Meta 分析

Significance of p53 gene mutation and P53 protein expression abnormality on the prognosis of esophageal cancer: a Meta-analysis study WANG Xiao-li*, ZHANG Chun-mei, SHI Lv-yuan, YU Hong-ping, XU Shun-qing. *Institute of Environment Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】 Objective To evaluate the prognostic significance of p53 mutation and P53 protein expression abnormality among esophageal cancer. **Methods** The results of 27 random controlled trials from 1990 to 2003 were analyzed by Meta-analysis method. The overall positive rate of p53 was 52.9% among the cumulative 2174 cases. Relative hazard (RH) was applied to evaluate the risk of disease and all data were analyzed by Dersimonian-Laird method. **Results** The analysis for homogeneity (q statistics test) showed that all eligible studies were with heterogeneity ($q = 59.88, P < 0.005$). The combined RH was 2.07 and 95% confidence interval was 1.58-2.70. **Conclusion** Findings showed that p53 was a poor prognosis biomarker for esophageal cancer gene diagnosis but might benefit to the strategy of treatment.

【Key words】 Esophageal neoplasm; Gene, p53; Relative hazard; Prognosis; Meta-analysis

尽管近年来食管癌的诊断方法、治疗技术和手术水平等方面有很大的提高,但是患者预后仍很差。因此,寻找食管癌预后影响因素对治疗方案的选择和提高患者生存率都有很大的意义。p53 基因可能是影响预后的主要生物标志物之一。目前,许多研究关注 p53 异常和食管癌预后的关系,但研究结论却存在较大争议。有些研究报道 p53 突变的食管癌患者预后较差,有些报道 p53 突变与否不影响预后,甚至有报道 p53 异常患者预后较佳的结果^[1,2]。由于实验方法差异、小样本量和研究人群的不一致性,单一样本的研究结果难以推广到整个人群。为了减少研究间的偏倚和差异,我们运用 Meta 分析方法对以往研究结果进行综合定量评价,观察 p53 基因

突变或(和)P53 蛋白异常在食管癌预后中的作用。

资料与方法

1. 文献检索:本研究以“esophageal cancer”或“esophageal neoplasm”、“prognosis”、“p53”为检索词,检索 1990 年 1 月至 2003 年 6 月在 Medline 数据库、Elsevier 数据库、Proquest 数据库和 PNAS 杂志、EBM 杂志等公开发表的文献,检索语种为英语。以“食管癌”、“p53”、“预后”为检索词,检索 1994 年 1 月至 2003 年 6 月在 CNKI 全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库公开发表的文献,检索语种为汉语(注:未检索到相关文献)。各文献有用的参考文献亦作为本研究入选文献。

2. 文献剔除标准:动物研究(如大鼠等);食管癌细胞系的研究;非原发性食管癌的研究,如转移癌或复发癌;消化系统其他部位的癌,如胃癌、肠道癌等研究;食管癌癌前病变及原位癌的研究。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39990570)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学环境医学研究所(王小利、余红平、徐顺清);华中科技大学同济医院皮肤病科(张春梅);华中科技大学同济医学院流行病学教研室(施侣元)

3. 文献纳入标准:食管原发癌由市级及以上医院确诊,研究 p53 改变和食管癌预后的关系,随机病例研究;有关患者预后的指标,如生存率、生存曲线等。对于单一研究结果多次报道文献,本文仅采用最新或最完整报道。本研究纳入文献均为全文,仅限于已公开发表的文献,所有数据均从原文获得。

4. 统计学方法:阅读检索到的文献,据排除、纳入标准,参考 Lichtenstein 等^[3]提供的文献质量评价标准筛选文献,获取有用数据,建立数据库,整理分析数据,对数据进行适当转换,进行统计学分析。

不同文献采取不同评价预后的指标,主要有三种,如生存率、生存曲线及相对危险比(relative hazard, RH)。本文以 RH 为效应统计量来评价 p53 异常在食管癌预后中的作用。对于没有提供 RH 指标的文献,据生存率按下列公式求得: $RH = [p_0 / (1 - p_0)] / [p_1 / (1 - p_1)]$,式中 p_0 为 p53 阴性组 5 年生存率, p_1 为 p53 阳性组的 5 年生存率。对于二者均没有提供的文献, RH 由生存曲线求得^[4]。

本文采用 Meta 分析的 Derdimonian-Laird 模型进行分析^[5]。据 $W_i = 1/V_i$, $V_i = 1/a_i + 1/b_i + 1/c_i + 1/d_i$, 或 $V_i = [\ln(RH_i/RH_{Li}) / 1.96]^2$ 或 $V_i = [\ln(RH_{Ui}/RH_i) / 1.96]^2$ 求出 W_i , 据 $RH_{MH} = \exp[\sum(W_i \times \ln RH_i) / \sum W_i]$, 求得 RH_{MH} , $Q = \sum W_i (\ln RH_i - \ln RH_{MH})^2$ 求得 Q , Q 服从于自由度为 $k-1$ 的 χ^2 检验,查 χ^2 界值表,若 $P < 0.05$, 则 W_i 取 W_i^* , $W_i^* = 1 / [D + (1/W_i)]$, $D = [Q - (k-1)] / \sum W_i / (\sum W_i)^2 - \sum (W_i)^2$, $RH_{DL} = \exp[\sum(W_i^* \times \ln RH_i) / \sum W_i^*]$; $95\% CI = \exp(\ln RH_{DL} \pm 1.96 / \sqrt{\sum W_i^*})$, 式中 RH_{Li} 、 RH_{Ui} 为各研究 $95\% CI$ 的下限和上限, V_i 为各个研究的方差, RH_i 为各个研究所对应的相对危险比, Q 为异质性检验统计量, k 为纳入合并分析的文献个数, D 为校正系数, W_i 、 W_i^* 为各个研究校正前后的权重, RH_{MH} 为校正前求得的合并 RH , RH_{DL} 为 D-L 法计算的合并 RH 。

发表性偏倚采用漏斗图分析和失效安全数法来评价。失效安全数法据公式 $m > [k \times \ln(RH_{MH}) / 1.96] / \bar{W} - k$ 分析, k 为入选研究数, m 为使得合并效应量出现无统计学意义的最少未发表文献数, \bar{W} 为 k 个文献的平均权重。

异质性检验采用 Q 统计量法,所有数据均为双

测检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

结 果

1. 文献筛选与特征:共检索到 108 篇文献,剔除与 p53 突变和食管癌预后无关的文献,剩余 37 篇,这些文献均报道了 p53 基因突变或(和)P53 蛋白表达异常在食管癌预后中的作用,其中有 2 篇为食管癌细胞系的研究^[6,7],在分析中被剔除,剩余 35 篇,有 8 篇^[8-15]没有 RH 相关指标,在 RH 合并分析中被剔除。最后依据纳入和剔除标准,对 27 篇文献进行统计学分析。

食管癌预后受多种因素影响,治疗方案、肿瘤分级、肿瘤转移、病理分级及其他生物标志都有可能成为预后相关因素,或在 p53 预后作用的研究中成为混杂因素。多数入选文献都提供了研究对象的相关信息,对其进行均衡性评价,结果表明各文献具有可比性。入选文献特点见表 1。

在入选的 27 篇文献中,共有 2174 例患者,其中来自亚洲 1242 例、欧洲 452 例、北美洲 276 例、大洋洲 204 例,p53 总阳性率为 52.9%。27 篇入选文献研究了多种食管癌预后相关因素,如 p53 异常、淋巴结转移、手术方案、肿瘤分级、Rb 和 P21 等其他生物标志物,在本研究分析中,尽可能采用多变量分析指标以排除其他预后相关因素对 p53 作用的混杂效应。

在合并分析的 27 篇文献中,有的研究 p53 基因突变与食管癌预后的关系(6 篇),有的研究 P53 蛋白表达情况与食管癌预后的关系(16 篇),有的二者均研究(5 篇),据以往研究结果显示,p53 基因突变与 P53 蛋白的改变并非完全一致,有研究报告约有 20%~30% 的 p53 基因突变用免疫组化方法无法检测到,尤其是无效突变、无意义突变等形式的突变^[43]。在进行 p53 基因突变的研究中,多采用多聚酶链反应(PCR)-单链构象多态性(SSCP)方法,再进行测序,或采用酵母功能分析,或流式细胞术检测基因突变类型和功能改变情况。P53 蛋白改变的研究多采用免疫组化或免疫印迹法。p53 基因的研究比蛋白研究更直接、精确,因此在本研究以 p53 基因研究结果为优先选择指标。

在合并分析的 27 篇文献中,有 10 篇文献提供了 RH ,有 9 篇 RH 由生存率求得,有 8 篇文献从生存曲线求得。在 RH 合并分析中,若文献提供了多变量分析和单变量分析结果的 RH ,取多变量分

表1 入选文献特点

参考文献	发表年份	病例来源	样本量 (n)	肿瘤分级 TNM	组织类型	转移 (无/有)	治疗方案	p53 对生存影响	其他生存相关因素
16	2001	日本	89	I ~ IV	ESCC	70/19	手术	NS	-
17	1997	日本	94	0 ~ IV	ESCC	41/53	手术	NS	淋巴结转移, 手术方案 S, Ki67 指数 NS
18	2001	日本	57	I ~ IV	ESCC	20/37	手术	NS	-
19	1999	日本	40	0 ~ IV	ESCC	14/26	手术	NS	EGFR, E-cadherine NS
20	1998	美国	92	I ~ IV	EACC	-	手术, 术前放化疗	NS	分级, 17p, 18q 等位缺失 SS
21	2003	德国	53	I ~ IV	ESCC	27/26	手术	NS	P16, INK4a, Rb, P21CIP/Bax, Cyclin D1, S, Bcl-2 NS
22	1998	加拿大	61	I ~ IV	EACC ESCC	-	手术	S	-
23	2001	德国	59	I ~ IV	ESCC	-	手术	S	-
24	1997	意大利	74	II ~ IV	EACC ESCC	-	手术	NS	-
25	1998	美国	44	0 ~ IV	EACC ESCC	-	手术, 术前放化疗	S	-
26	1997	中国	70	I ~ IV	ESCC	-	手术	NS	手术方案, 分级, 肿瘤直径 S
27	1999	日本	53	I ~ IV	ESCC	-	手术	S	淋巴结转移, Ki-67 S, Cyclin D1 NS
28	1998	新西兰	69	I ~ IV	EACC ESCC	-	放疗	S	-
29	1999	日本	42	II ~ III	ESCC	-	手术	NS	-
30	1999	澳大利亚	135	I ~ III	EACC	51/21	各种治疗	NS	转移 S
31	1999	日本	116	I ~ IV	ESCC	91/25	手术	NS	pN, 性别, Cyclin D1, 细胞再生力, EGFR S
32	1994	德国	204	-	ESCC	-	手术	NS	-
33	1993	日本	71	0 ~ IV	ESCC	-	手术	S	-
34	1993	日本	105	I ~ IV	ESCC	33/72	手术	S	-
35	2000	美国	37	-	EACC	7/30	手术	S	-
36	1995	美国	42	-	EACC	14/28	手术, 术前后放化疗	NS	Cerb B2 S
37	1994	中国	100	-	ESCC	70/30	手术	S	-
38	1995	泰国	80	II ~ IV	ESCC	-	手术	S	分级, 浸润深度, 淋巴结转移 S
39	1999	日本	239	I ~ III	ESCC	108/131	手术	NS	-
40	1997	印度	46	I ~ III	EACC	-	手术和非手术	S	nm23 S
41	2001	日本	40	-	ESCC	29/11	放化疗	NS	-
42	1994	法国	62	I ~ IV	EACC	30/31	手术	NS	-

NS: 无显著性意义; S: 有显著性意义; EACC: 食管腺癌; ESCC: 食管鳞状细胞癌; - 原文无相关内容

析的 RH 因为多变量分析考虑到混杂因素, 较单变量分析精确。

2. 文献一致性检验: 以 Q 为异质性检验统计量, 按照材料与方法所述公式, 对各分析进行一致性检验(表 2)。表 2 中数据表明仅在研究 p53 基因突变影响效应时, 入选文献具有同质性 ($P > 0.100$), 其余分析的文献均具有显著异质性 ($P < 0.005$), 故在合并分析中用校正的 W_i^* 。

表2 入选文献 Meta 分析结果

影响因素	文献份数	q 值	P 值	RH 值(95% CI)
p53 基因突变	11	12.80	>0.100	1.93(1.40~2.65)
P53 蛋白表达异常	18	49.19	<0.005	2.17*(1.54~3.07)
P53 蛋白表达异常**	17	38.81	<0.005	1.95*(1.42~2.68)
二者合并	27	59.88	<0.005	2.07*(1.58~2.70)
二者合并**	26	49.70	<0.005	1.92*(1.50~2.46)

* 校正 RH; ** 合并分析时剔除文献 [27]

3. Meta 分析结果: 入选 27 篇文献, 有 12 篇报道 p53 变化是食管癌预后的危险因素, 患者为 819 例, 有 15 篇报道二者无显著性关联, 患者为 1355 例。

入选文献采用 Dersimonian-Laird 模型分析^[5],

结果见表 2。表明无论是采用 p53 基因突变还是 P53 蛋白表达异常或二者的联合指标分析, p53 对食管癌预后的影响, 其 RH 值均在 1.9 以上, 95% CI 均不包括 1, 这表明 p53 改变可能是食管癌预后的一个生物标志物(表 3)。

4. 发表性偏倚评价: 以各文献 RH 为横坐标, 样本量为纵坐标绘制漏斗图(图 1)。由图 1 得知, 除一点(RH = 23.11)偏差较大外, 其余各点基本上呈漏斗状排列, 表明发表性偏倚对本研究影响较小。进一步进行失效安全数法分析, 计算结果表明至少要增加 399 个无统计学意义的研究, 才能使得合并效应无统计学意义, 这进一步说明本研究受发表性偏倚影响程度较小, 结论较可靠。

5. 敏感性分析: 在合并分析的 27 篇文献中, 文献 RH 的值 0.74 ~ 23.11, 约 96.3% (26/27) 集中在 0.74 ~ 14.00, 剔除 RH 值为 23.11 偏差较大的文献 [27], 再进行合并分析, 得出 q 值为 49.70, $P < 0.005$, 表明入选文献仍具有异质性, 合并 RH 值为 1.92, 95% CI: 1.50 ~ 2.46, 与未剔除文献 [27] 前的合并 RH 2.07 (95% CI: 1.58 ~ 2.70) 相比, 结果非常接近, 说明本研究的合并结果稳定性好, 基本可

靠。

表3 p53 改变对食管癌预后影响的 Meta 分析结果

参考文献	实验方法	病例数	p53 阳性率 (%)	RH 值(95% CI)
16	IHC-DO-7	89	55.1	0.93(0.395~2.193)
17	IHC-DO-7	94	53.2	1.212(1.098~1.338)
18	PCR-SSCP	57	75.0	0.888(0.254~3.112)
19	IHC-DO-7	40	52.5	1.930(0.546~6.824)
20	IHC-DO-7	92	57.1	1.200(0.700~2.000)
21	PCR-SSCP	53	22.6	1.185(0.596~2.359)
22	PCR-SSCP IHC-DO-7	61	59.0	3.124(1.213~8.046)
23	PCR-SSCP IHC-DO-7	59	44.1	2.470(1.130~5.340)
24	PCR-SSCP IHC-PAb1801	74	52.7	2.098(0.672~6.548)
25	PCR-SSCP IHC-DO-7	44	45.2	6.000(1.480~24.328)
26	PCR-SSCP IHC-DO-7	70	44.0	4.927(0.395~34.910)
27	IHC-DO-7	53	71.7	23.113(4.527~118.004)
28	IHC-DO-7	69	54.0	1.960(1.150~3.310)
29	PCR-SSCP	42	33.3	1.875(0.500~7.023)
30	PCR-SSCP	135	36.0	1.150(0.520~2.510)
31	IHC-DO-7	116	43.1	1.690(0.530~3.010)
32	IHC-DO-7	204	67.2	2.841(0.694~11.165)
33	IHC-DO-7	71	33.8	12.173(1.889~78.449)
34	IHC-PAb1801	105	53.0	4.636(1.839~11.687)
35	PCR-SSCP	37	48.6	8.070(1.570~41.478)
36	IHC-PAb1801	42	79.0	4.892(0.915~26.170)
37	IHC-PAb1801	100	65.0	5.378(2.115~13.678)
38	IHC-DO-7	80	50.0	1.400(1.100~1.900)
39	IHC-RSP53	239	48.1	1.020(0.640~1.610)
40	IHC-DO-7	46	70.0	13.178(2.697~64.383)
41	PCR-SSCP	40	60.0	1.973(0.348~10.790)
42	IHC-DO-7	62	66.1	0.739(0.245~2.227)
合计		2174	52.9	2.110(1.590~2.830)

注: IHC 免疫组化方法, DO-7, PAb1801, RSP53 为抗体

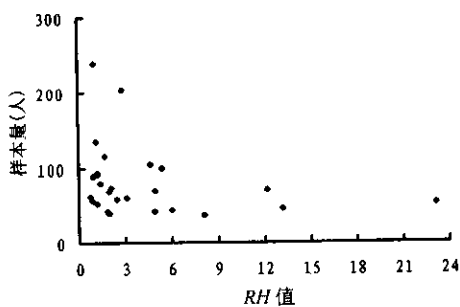


图1 文献发表偏倚漏斗分析

讨 论

目前,多数研究显示 p53 抑癌基因突变或蛋白表达异常与食管癌发生和进展密切相关,但是其在食管癌预后中的地位存在较大分歧。本文按照经典

的 Meta 分析方法对相关文献进行统计分析,结论表明 p53 改变可能是食管癌预后的危险因素。

本研究合并 RH 值为 2.07(95% CI: 1.58~2.70),提示 p53 改变可能是食管癌预后的危险因素。但由表 3 入选文献中可见,大样本量的文献结论均为 p53 和食管癌预后无显著性关系,与本研究结论似乎有矛盾。但该结果还显示各研究的 RH 值几乎都 >1,95% CI 多数区域在 1 之上,而且剔除偏差较大的值,进行敏感度分析,两者结果相近;分别研究 p53 基因突变和 P53 蛋白表达异常对食管癌预后的影响,结果差别不大,这均表明该结果稳定性好,具有一定的可靠性。

当今,基因疗法成为临床治疗的新领域,将 p53 作为食管癌基因治疗的靶位点,可能对提高食管癌患者的生存率有较大的意义。而且,有研究表明, P53 表达存在差异的患者,对治疗方案的反应亦不相同^[28,41]。因此,根据 p53 改变情况,选择制定最佳治疗方案,有助于改善食管癌患者的预后。

由于影响食管癌预后的因素较多,已经肯定的因素有肿瘤临床分期和治疗方案。但由于数据仅从原文获得,无法得到原始数据,从而无法以临床分期、治疗方案等可能混杂因素作为分层因素来分析研究 p53 改变和食管癌预后的关系,因此,本研究的结论还需要更多,更翔实的数据来证实。

Meta 分析是建立在前人研究成果上的一种量化分析方法,受前人研究资料质量的影响较大。本文参考 Lichtenstein 等^[3]文献质量评价标准,剔除了质量差、重复报告和少量信息的文献。但由于 Meta 分析本身的局限性,在分析过程中仍存在各种偏倚。最常见的偏倚为发表偏倚,有统计学意义的研究结果较无统计学意义的研究结果发表的可能性大,或提供的信息较详细。而且本研究剔除的 8 篇文献,有 7 篇无统计学意义,均对 Meta 分析结果有影响。另外,本研究仅搜索期刊杂志中的文献,不含学位论文和学术报告等资料,缩小了数据来源,搜索语种仅限于英语和汉语,而其他语种如日语、德语等资料未包括在内,这均影响了资料的全面性。发表偏倚评价结果表明本研究受发表性偏倚影响程度较小,结论较可靠。

技术偏倚是本研究中另一重要偏倚。p53 变化包括基因突变和蛋白质异常。在 p53 基因突变的研究中,多集中在 5~9 外显子突变的研究,而有研究表明^[44],约 17% 的突变发生在 5~9 外显子之外。

p53 蛋白的检测也存在极大差异,本文文献多数采用免疫组化方法,少数为 ELISA 或免疫印迹。此外,所用抗体也不同(DO-7、PAb1801、RSP53),且免疫组化分级标准也极不一致,因此需要一个统一的适用的标准来规范化 p53 改变的研究,从而减少技术带来的偏倚。本文分别进行了 p53 基因突变和蛋白异常对预后影响的分析,二者结果基本一致,且与总合并结果亦相差不大,表明本结果受技术偏倚影响较小,结果较可信。

参 考 文 献

- Muro K, Ohtsu A, Boku N, et al. Association of p53 protein expression with responses and survival patients with locally advanced esophageal cancer treated with chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 1996, 26:65-69.
- Sauter ER, Keller SM, Emer SM. p53 correlates with improved survival in patients with esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*, 1995, 58:269-273.
- Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case control studies. *J Chron Dis*, 1987, 40:893-903.
- Parmar MKB, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints. *Statist Med*, 1998, 17:2815-2834.
- Dersimonian R, Laird NM. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials*, 1986, 7:177-188.
- Shimada Y, Maeda M, Watanabe G, et al. Cell culture in esophageal squamous cell carcinoma and the association with molecular markers. *Clin Cancer Res*, 2003, 9:243-249.
- Uchida S, Shimada Y, Watanabe G, et al. In oesophageal squamous cell carcinoma vascular endothelial growth factor is associated with p53 mutation, advanced stage and poor prognosis. *Br J Cancer*, 1998, 77:1704-1709.
- Bian YS, Osterheld MC, Bosman FT, et al. p53 gene mutation and protein accumulation during neoplastic progression in Barrett's esophagus. *Mod Pathol*, 2001, 14:397-403.
- Michel P, Magois K, Robert V, et al. Prognostic value of TP53 transcriptional activity on p21 and BAX in patients with esophageal squamous cell carcinomas treated by definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2002, 54:379-385.
- Shimada Y, Imamura M, Shibagaki I, et al. Genetic alterations in patients with esophageal cancer with short-and long-term survival rates after curative esophagectomy. *Ann Surg*, 1997, 226:162-168.
- Wang LS, Chow KC, Chi KH, et al. Prognosis of esophageal squamous cell carcinoma: analysis of clinicopathological and biological factors. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94:1933-1940.
- Tanaka M, Nonogaki S, Alberti VN, et al. p53 in epidermoid cancer of the esophagus. *Hepato Gastroenterol*, 1999, 46:1765-1768.
- Maesawa C, Tamura G, Suzuki Y, et al. Aberrations of tumour-suppressor genes (p53, apc, cc and Rb) in oesophageal squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer*, 1994, 57:21-25.
- Vijeyasingam R, Darnton SJ, Jenner K, et al. Expression of p53 protein in oesophageal carcinoma: clinicopathological correlation and prognostic significance. *Br J Surg*, 1994, 81:1623-1626.
- Osugi H, Morimura K, Okuda E, et al. p53 null mutations detected by a p53 yeast functional assay predict a poor outcome in young esophageal carcinoma patients. *Int J Oncol*, 2002, 21:637-641.
- Hiroyuki Katoa, Minako Yoshikawaa, Tatsuya Miyazaki, et al. Expression of p53 protein related to smoking and alcoholic beverage drinking habits in patients with esophageal cancers. *Cancer Lett*, 2001, 167:65-72.
- Ikeguchi M, Saito H, Katano K, et al. Clinicopathologic significance of the expression of mutated p53 protein and the proliferative activity of cancer cells in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Am Coll Surg*, 1997, 185:398-403.
- Okuda E, Osugi H, Morimura K, et al. Detection of p53 gene mutations in human esophageal squamous cell carcinomas using a p53 yeast functional assay: possible difference in esophageal carcinogenesis between the young and the elderly group. *Clin Cancer Res*, 2001, 7:600-606.
- Inada S, Koto T, Futami K, et al. Evaluation of malignancy and the prognosis of esophageal cancer based on an immunohistochemical study (p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor). *Surg Today Jpn J Surg*, 1999, 29:493-503.
- Wu TT, Watanabe T, Heitmiller R, et al. Genetic alterations in Barrett esophagus and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction region. *Am J Pathol*, 1998, 153:287-294.
- Guner D, Sturm I, Hemmati P, et al. Multigene analysis of Rb pathway and apoptosis control in esophageal squamous cell carcinoma identifies patients with good prognosis. *Int J Cancer*, 2003, 103:445-454.
- Casson AG, Tammemagi M, Eskandarian S, et al. p53 alterations in oesophageal cancer: association with clinicopathological features, risk factors and survival. *J Clin Pathol Mol Pathol*, 1998, 51:71-79.
- Schneider PM, Stoeltzing O, Roth JA, et al. p53 mutational status improves estimation of prognosis in patients with curatively resected adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Clin Cancer Res*, 2000, 6:3153-3458.
- Coggi G, Bosari S, Roncalli M, et al. p53 protein accumulation and p53 gene mutation in esophageal carcinoma. *Cancer*, 1997, 79:425-432.
- Ribeiro Jr, Finkelstein D, Safatle-Ribeiro V. p53 sequence analysis predicts treatment response and outcome of patients with esophageal carcinoma. *Cancer*, 1998, 83:7-18.
- Lam KY, Tsao SW, Zhang DK, et al. Prevalance and predictive value of p53 mutation in patients with oesophageal squamous cell carcinomas: a prospective clinico-pathological study and survival analysis of 70 patients. *Int J Cancer (Pred Oncol)*, 1997, 74:212-219.
- Ikeda G, Isaji S, Das BC, et al. Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*, 1999,

86:1396-1405.

28 Pompa J, Davelaarb J, Blomc. Radiotherapy for oesophagus carcinoma : the impact of p53 on treatment outcome. Radio Oncol, 1998, 46:179-184.

29 Kobayashi S, Koide Y, Endo M. The p53 gene mutation is of prognostic value in esophageal squamous cell carcinoma patients in unified stages of curability. Am J Surg, 1999, 177: 497-502.

30 Soontrapornchai P, Elsaheh H, Goseph D et al. TP53 gene mutation status in pretreatment biopsies of oesophageal adenocarcinoma has no prognostic value. Eur J Cancer, 1999, 35:1683-1687.

31 Shimada Y, Imamura M, Watanabe G et al. Prognostic factors of oesophageal squamous cell carcinoma from the perspective of molecular biology. Br J Cancer, 1999, 80:1281-1288.

32 Sarbia M, Porschen R, Borchard F et al. p53 protein expression and prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer, 1994, 74:2218-2223.

33 Furihata M, Ohtsuki Y, Ogoshi S et al. Prognostic significance of human papillomavirus genome (type-16, 18) and aberrant expression of p53 protein in human esophageal cancer. Int J Cancer, 1993, 54:226-230.

34 Shimaya K, Shiozaki H, Inoue M, et al. Significance of p53 expression as a prognostic factor in oesophageal squamous cell carcinoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol, 1993, 422: 271-276.

35 Adrian P, Darryl K, Para C, et al. Clinical significance of p53 mutations in adenocarcinoma of the esophagus and cardia. Ann Surg, 2000, 231:179-187.

36 Duhaylongsod FG, Gottfried MR, Iglehart JD, et al. The significance of c-erb B-2 and p53 immunoreactivity in patients with adenocarcinoma of the esophagus. Ann. Surg, 1995, 221: 677-683.

37 Wang DY, Xiang YY, Tanaka M, et al. High prevalence of p53 protein overexpression in patients with esophageal cancer in Linxian, China and its relation-ship to progression and prognosis. Cancer, 1994, 74:3089-3096.

38 Chanvitan A, Nekarda H, Casson AG. Prognostic value of DNA index s-phase fraction and p53 protein accumulation after surgical resection of esophageal squamous-cell carcinomas in Thailand. Int J Cancer, 1995, 63:381-386.

39 Kanamoto A, Kato H, Tachimori Y et al. No prognostic significance of p53 expression in esophageal squamous cell carcinoma. J Surg Oncol, 1999, 72:94-98.

40 Patel DD, Bhatavdekar JM, Chikhlikar PR, et al. Clinical signi- ficance of p53, nm23, and bcl-2 in T3-4N1M0 oesophageal carcinoma : an immunohistochemical approach. J Surg Oncol, 1997, 65:111-116.

41 Ito T, Kaneko K, Makino R, et al. Prognostic value of p53 mutations in patients with locally advanced esophageal carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. J Gastroenterol, 2001, 36:303-311.

42 Flejou JF, Paraf F, Potet F, et al. p53 protein expression in Barrett's adenocarcinoma : a frequent event with no prognostic significance. Histopathology, 1994, 24:487-489.

43 Bodner SM, Minna JD, Jensen SM. Expression of mutant p53 sequence analysis in primary lung cancer using an oligonucleotide probe array. Proc Natl Acad Sci, USA, 1999, 96:7382-7387.

44 Casey G, Lopez ME, Ramos JC et al. Ras mutations in patients with colorectal cancer : the multicenter " RASCAL " study. J Natl Cancer Inst, 1999, 90:675-684.

(收稿日期 2003-09-02)
(本文编辑 张林东)

· 征稿通知 ·

艾滋病流行病学高层研讨会征稿通知

为更好地贯彻落实《中国遏止与防治艾滋病行动计划(2001~2005 年)》科学、客观地评价现有艾滋病性病监测系统、政策法规、干预措施以及防治现状,为制定艾滋病防治的策略和措施提供建议,中华预防医学会流行病学分会和中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心定于 2004 年 10 月 28~29 日在江苏省南京市召开艾滋病流行病学高层研讨会。现征集会议稿件。

1. 征稿内容 ①国内外艾滋病性病流行现状、趋势及其影响因素;②艾滋病性病流行造成的生物、心理和社会影响;③艾滋病性病监测、检测、防治等技术进展及其应用;④艾滋病性病监测、干预、防治及其效果评价。

2. 投稿要求 ①格式按照中华流行病学杂志稿约(2004 年第 25 卷第 91 页)要求;②来稿请注明作者姓名、出生年、性别、单位、学位、职称、主要研究方向及通讯方式;③稿件经会议学术组审定,优秀者将选择在《中华流行病学杂志》刊出,已发表或不发表的稿件请注明“只交流不刊出”字样;④稿件邮寄地址:030001 山西太原新建南路 86 号 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室 曲成毅教授 E-mail: qcy-y@public.ty.sx.cn 电话:0351-4135267 传真:0351-4072559