

XRCC2 蛋白表达与直肠癌术前放疗敏感性的相关性研究

祝敏¹ 董银英¹ 李宏² 于丽¹ 何信佳¹ 邢晓明² 姜鹏³ 李伟³ 董彬³ 赵圆圆¹

(青岛大学附属医院, 山东 青岛 266003 1 肿瘤科; 2 病理科; 3 放疗技术中心)

[摘要] **目的** 探讨 X 射线修复交叉互补基因 2(XRCC2)蛋白的表达与直肠癌术前放化疗后病理反应程度的关系,评价其表达水平对直肠癌术前放疗敏感性的预测价值。**方法** 收集我院 2014 年 1 月—2017 年 12 月接受术前放化疗并行手术的直肠癌患者 88 例,采用免疫组织化学方法检测放化疗前活检和手术切除标本中 XRCC2 蛋白的表达水平,根据 7 版 AJCC 手册肿瘤消退级别评价患者对术前放疗的敏感性,分析放化疗前后 XRCC2 表达水平的变化,以及 XRCC2 蛋白表达水平与病人临床病理学特征及术后病理反应程度的关系。**结果** 放疗敏感的患者 52 例,放疗抵抗患者 36 例,放疗敏感率为 59.1%,其中病理完全缓解率为 4.5%;放化疗前 XRCC2 蛋白表达与放化疗前 TNM 分期、术后肿瘤 T 分期相关($\chi^2=7.812, P<0.05, P=0.046$);放化疗前后直肠癌组织中 XRCC2 蛋白表达差异无统计学意义($P>0.05$);肿瘤病理消退单因素分析示放化疗前 XRCC2 蛋白表达水平与病理反应程度相关($\chi^2=12.041, P<0.01$),放化疗前 XRCC2 蛋白高表达者术后病理缓解程度低,对放疗不敏感;肿瘤病理消退多因素 Logistic 回归分析显示,放化疗前 XRCC2 蛋白表达是放疗抵抗的独立风险因素($OR=6.857, 95\%CI=2.120\sim22.176$)。**结论** XRCC2 蛋白表达水平与直肠癌术前放疗敏感性相关,检测活检标本中 XRCC2 蛋白的表达有可能对于筛选直肠癌术前放疗敏感性的患者具有重要意义。

[关键词] X 射线修复交叉互补基因 2;直肠肿瘤;化放疗;手术前期间;辐射耐受性;免疫组织化学

[中图分类号] R735.37

[文献标志码] A

ASSOCIATION OF X-RAY REPAIR CROSS-COMPLEMENTING GENE 2 EXPRESSION WITH RADIOTHERAPY SENSITIVITY BEFORE RECTAL CANCER SURGERY ZHU Min, DONG Yinying, LI Hong, YU Li, HE Xinjia, XING Xiaoming, JIANG Peng, LI Wei, DONG Bin, ZHAO Yuanyuan (Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the association of X-ray repair cross-complementing gene 2 (XRCC2) expression with the degree of pathologic response after radiotherapy before rectal cancer surgery, as well as the value of XRCC2 expression in predicting radiotherapy sensitivity before rectal cancer surgery. **Methods** A total of 88 patients with rectal adenocarcinoma who underwent preoperative chemoradiotherapy and surgery in our hospital from January 2014 to December 2017 were enrolled. Immunohistochemistry was used to measure the expression of XRCC2 protein in biopsy specimens before chemoradiotherapy and surgical specimens. Sensitivity to preoperative radiotherapy was evaluated according to the tumor regression level in the seventh edition of AJCC manual. The expression of XRCC2 protein was measured before and after chemoradiotherapy, and the association of XRCC2 expression with clinicopathological features and degree of pathologic response after surgery was analyzed. **Results** Of all 88 patients, 52 were sensitive to radiotherapy and 36 were resistant to radiotherapy, resulting in a sensitivity rate of radiotherapy of 59.1%, and the rate of pathological complete response was 4.5%. The expression of XRCC2 protein before chemoradiotherapy was associated with TNM stage before chemoradiotherapy and T stage of tumor after surgery ($\chi^2=7.812, P<0.05, P=0.046$). There was no significant change in the expression of XRCC2 protein in rectal cancer tissue after chemoradiotherapy ($P>0.05$). The univariate analysis of pathological regression of tumor showed that the expression of XRCC2 protein before chemoradiotherapy was associated with the degree of pathologic response ($\chi^2=12.041, P<0.01$); the patients with high expression of XRCC2 protein before chemoradiotherapy had a low degree of pathological regression after surgery and was not sensitive to radiotherapy. The multivariate Logistic regression analysis of pathological regression of tumor showed that the expression of XRCC2 protein before chemoradiotherapy was an independent risk factor for resistance to radiotherapy ($OR=6.857, 95\%CI=2.120-22.176$). **Conclusion** The expression of XRCC2 protein is associated with radiotherapy sensitivity before rectal cancer surgery. Measurement of XRCC2 expression in biopsy specimens may help to screen out patients with radiotherapy sensitivity before rectal cancer surgery.

[KEY WORDS] X-ray repair cross complementing gene 2; Rectal neoplasms; Chemoradiotherapy; Preoperative period; Radiation tolerance; Immunohistochemistry

[收稿日期] 2019-02-19; **[修订日期]** 2019-04-03

[基金项目] 青岛市科技局课题(09-1-1-40-nsh);山东省自然科学基金资助项目(ZR2009CM014)

[通讯作者] 赵圆圆, Email:18661807696@163.com

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,2015 年我国结直肠癌的发病率和死亡率居于所有恶性肿瘤的第 5 位^[1]。在我国结直肠癌病人中,直肠癌所

占的比例超过 40%^[2]。对于处于局部进展期(T₃₋₄N₀或 T_xN₊)直肠癌,术前放疗能够缩小肿瘤体积,提高保肛率及根治性切除率,减少复发,已成为其综合治疗的重要组成部分^[3-4]。然而,临床研究发现,患者术前放疗后肿瘤病理学的反应程度差异较大,10%~30%的患者病理学检查完全消退^[5-6],仍有大约 1/3 的患者出现毫无退缩的抵抗现象^[7-8]。因此筛选出预测直肠癌放疗敏感性的分子标志物,避免无效、过度治疗,成为临床亟待解决的问题。

电离辐射主要通过诱导 DNA 双链断裂杀死肿瘤细胞^[9]。同源重组修复(HRR)途径参与辐射诱导的 DNA 双链断裂重接,抑制该途径可以提高肿瘤细胞放射的敏感性^[10-11]。在 HRR 途径中,X 射线修复交叉互补基因 2(XRCC2)非常关键,可能有助于 DNA 双链断裂的修复^[12-13]。本实验通过研究 XRCC2 蛋白在放化疗前后直肠癌组织中的表达,探讨 XRCC2 表达水平与肿瘤组织病理反应程度的关系,评价其对直肠癌术前放疗敏感性的预测价值,为患者制定个体化治疗方案提供分子生物学依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集我院肿瘤放疗科 2014 年 1 月—2017 年 12 月接受术前放化疗并行放化疗后手术的初治直肠癌患者。纳入标准:①病理确诊为直肠腺癌或腺瘤癌变;②肿瘤远端距离肛缘≤10 cm;③年龄≥18 岁;④治疗前未接受过直肠手术或放化疗;⑤术前分期采用盆腔 CT 和(或)MRI 检查,证实肿瘤穿透固有肌层达浆膜下层(T₃)或肿瘤穿透脏层腹膜或侵及直肠周围组织与周围粘连固定(T₄)或周围淋巴结转移(N₊)。排除标准:①哺乳、妊娠期妇女;②姑息性切除或者非 R0 切除的直肠癌患者;③精神意识障碍者;④患有严重的心、肝、肾等器质性病变或合并其他恶性肿瘤的患者;⑤病例资料不完整者。纳入患者 88 例,男 68 例,女 20 例;年龄 41~73 岁,平均(58.6±9.0)岁。

1.2 治疗方案

1.2.1 术前放疗方案 盆腔外照射放疗,CT 扫描定位,6 MV X 线,采用调强放疗技术,靶区包括直肠原发灶及淋巴引流区域,放疗总剂量 DT 45.0~50.4 Gy,每次 1.8~2.0 Gy,共 25~28 次。

1.2.2 化疗方案 为了排除不同化疗方案对本研究的影响,纳入研究的患者均采用一致的化疗方案,即先接受XELOX 方案化疗 1 周期,具体为:奥沙利

铂(Oxaliplatin)130 mg/m²,第 1 天,同时卡培他滨(Capecitabine)1 000 mg/m²,每天 2 次,第 1~14 天,停 7 d;期间行单药卡培他滨同步化疗,具体方案为:1 000 mg/m²,每天 2 次,第 1~14 天,停 7 d。

1.2.3 手术方式 于放疗结束后 6~10 周接受手术,手术由接受过严格全直肠系膜切除术(TME)技术培训的胃肠外科、普外科医师完成。

1.3 放疗敏感性评价标准

由有经验的病理科医师根据 7 版的美国癌症联合委员会(AJCC)手册的肿瘤消退级别(TRG)评价标准^[14]进行评价。TRG 0~2 认为放疗敏感,TRG 3 则认为放疗不敏感^[15]。

1.4 XRCC2 蛋白的检测

将所有患者治疗前活检所得标本与手术后切除标本制作成 3 μm 厚石蜡切片,行 XRCC2 免疫组织化学染色。免疫组织化学染色操作严格按试剂盒说明书进行。抗原修复,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染。以已知阳性标本作为阳性对照,磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。兔多克隆 XRCC2 抗体(ab180752)购自 abcam(上海)贸易有限公司,工作浓度 1:100,PV-6001 二抗试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

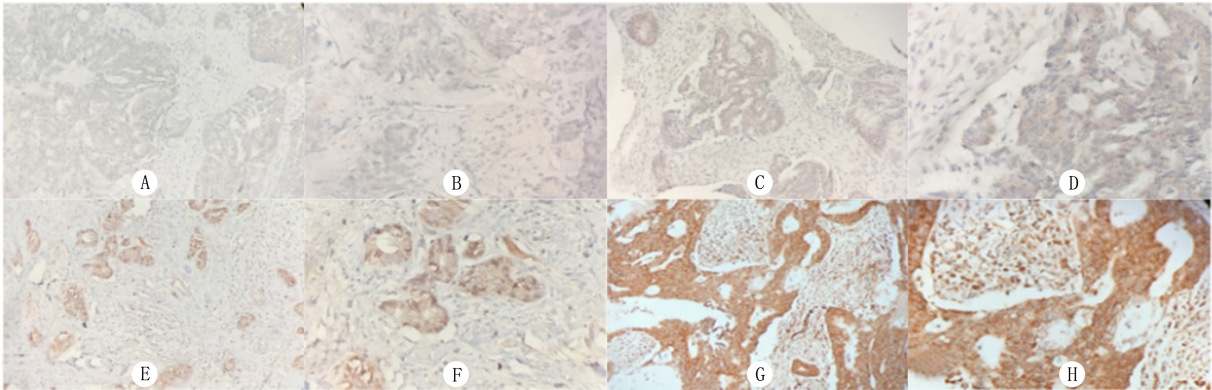
1.5 结果判断标准

XRCC2 蛋白表达于细胞浆(图 1)。于肿瘤区域随机选择 5 个高倍镜视野(400 倍)制作成切片,每个高倍视野计数 100 个肿瘤细胞,根据阳性细胞的比例进行计分:无阳性细胞为 0 分,≤10%为 1 分,11%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分。根据染色程度评分:无棕色颗粒为阴性(0 分),散在浅淡或细小棕色颗粒为弱阳性(1 分),可见大的棕黄颗粒为中等阳性(2 分),棕褐色颗粒较密集分布为强阳性(3 分)。染色程度与阳性细胞所占百分比计分乘积>3 分为阳性,否则为阴性^[16]。上述评分由 2 名病理学家分别进行,且均对所有患者的临床数据不知情,取 2 人评分的平均值作为每例标本的最后得分。

2 结 果

2.1 直肠癌组织中 XRCC2 蛋白表达与临床病理特征的关系

放化疗前 XRCC2 蛋白表达阳性者共 60 例,阴性者 28 例,阳性率为 68.2%。经 χ^2 检验,放化疗前 XRCC2 蛋白表达与放化疗前 TNM 分期、术后肿瘤 T 分期相关($\chi^2=7.812, P<0.05, P=0.046$),但是



A,B:XRCC2 染色阴性,分别为 200、400 倍视野;C,D:XRCC2 染色弱阳性,分别为 200、400 倍视野;E、F:XRCC2 染色中等阳性,分别为 200、400 倍视野;G、H:XRCC2 染色强阳性,分别为 200、400 倍视野。

图 1 直结肠癌组织中 XRCC2 蛋白的免疫组织化学染色

与患者的年龄、性别、肿瘤分化程度、术后淋巴结转移、神经侵犯及脉管癌栓无明显相关性($P>0.05$)。见表 1。

2.2 放化疗前后直结肠癌组织中 XRCC2 蛋白表达的比较

放化疗后,有 4 例患者的病理结果达 TRG 0, XRCC2 蛋白表达阳性者有 64 例, XRCC2 蛋白阳性表达率为 76.2%(64/84),84 例中蛋白表达升高者 16 例,表达降低者 12 例,表达无变化者共 56 例。经 McNemar 检验,放化疗前后 XRCC2 蛋白表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 放疗敏感性结果及影响因素分析

经术前放化疗后,术后病理达 TRG0 者 4 例,放疗敏感的患者(TRG0+TRG1+TRG2)共 52 例,放疗抵抗患者 36 例,放疗敏感率达 59.1%。将患者的临床病理特征及 XRCC2 蛋白的表达水平进行单因素分析,结果显示,放化疗前 XRCC2 蛋白高表达者,术后病理缓解程度低,对放疗不敏感;放化疗前 XRCC2 蛋白低表达者,术后病理缓解程度高,对放疗敏感,放化疗前 XRCC2 蛋白表达水平与放疗敏感性相关($\chi^2=12.041, P<0.01$)。而患者性别、年龄、肿瘤分化程度、神经侵犯、脉管癌栓等因素与放疗是否敏感无关($P>0.05$)。见表 3。

对不同病理缓解程度的患者进一步行分层分析后发现, TRG0 的患者放化疗前 XRCC2 蛋白阳性表达率为 0(0/4),另外部分消退的患者(TRG1+TRG2)XRCC2 蛋白阳性表达率为 58.3%(28/48),放化疗抵抗(TRG3)的患者 XRCC2 蛋白的阳性表达率为 88.9%(32/36)。经 Fisher 确切概率法检验,病理完全消退的患者放化疗前 XRCC2 蛋白表达水平显著低于放疗抵抗的患者,差异有统计学意

表 1 放化疗前 XRCC2 蛋白表达与直结肠癌患者临床病理特征的关系(例(X/ %))

临床病理特征	n	阴性	阳性	χ^2 值	P 值
性别					
男	68	24(35.3)	44(64.7)		
女	20	4(20.0)	16(80.0)	1.666	0.197
年龄(岁)					
≤60	47	19(40.4)	28(59.6)		
>60	41	9(22.0)	32(78.0)	3.445	0.063
肿瘤分化程度					
低分化	7	1(16.7)	6(83.3)		
中分化	69	22(28.2)	47(71.8)		
高分化	12	5(36.4)	7(63.6)		0.547 *
放化疗前 TNM 分期					
Ⅱ 期	17	10(58.8)	7(41.2)		
Ⅲ 期	58	16(27.6)	42(72.4)		
Ⅳ 期	13	2(15.4)	11(84.6)	7.812	0.020
术后 T 分期					
ypT ₀	4	4(100.0)	0(0.0)		
ypT ₁	9	1(11.1)	8(88.9)		
ypT ₂	18	5(27.8)	13(72.2)		
ypT ₃	46	15(32.6)	31(67.4)		
ypT ₄	11	3(27.3)	8(72.7)		0.046 *
术后淋巴结转移					
阴性	56	17(30.4)	39(69.6)		
阳性	32	11(34.4)	21(65.6)	0.152	0.697
神经侵犯					
阴性	54	16(29.6)	38(70.4)		
阳性	34	12(35.3)	22(64.7)	0.309	0.579
脉管癌栓					
阴性	79	26(32.9)	53(67.1)		
阳性	9	2(22.2)	7(77.8)	0.075	0.784

注: * 表示 Fisher 确切概率值。

表 2 直结肠癌组织放化疗前后 XRCC2 蛋白表达比较(例)

放化疗前 XRCC2 蛋白表达	放化疗后 XRCC2 蛋白表达	
	阴性	阳性
阴性	8	16
阳性	12	48

义($P=0.001$)。见表 4。病理完全消退与部分消退的患者放化疗前 XRCC2 蛋白的表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

2.4 放疗敏感性多因素 Logistic 回归分析

以术前放疗是否敏感作为因变量(是=0, 否=1),以肿瘤病理消退单因素影响结果中 $P<0.1$ 的因素作为自变量(放化疗前 TNM 分期:Ⅱ期=1,Ⅲ期=2,Ⅳ期=3;术后的 T 分期:ypT₀=0,ypT₁=1,ypT₂=2,ypT₃=3,ypT₄=4;放化疗前 XRCC2 蛋白表达:阴性=0,阳性=1)行多因素 Logistic 回归分析,模型筛选采用 Forward:LR 法,结果显示放化疗前 XRCC2 蛋白阳性是患者新辅助放疗抵抗的风险因素($OR=6.857,95\%CI=2.120\sim22.176$)。结果见表 6。

3 讨 论

XRCC2 基因是 XRCC 家族的成员之一,通过 DNA HRR 途径参与 DNA 双链断裂重接,其表达失调降低 DNA 双链断裂引发的 HRR 的准确性,破坏与其他重组修复途径及 DNA 损伤检查点之间的平衡,引起基因组的不稳定,促进肿瘤的发生和发展^[12,17]。目前研究表明,XRCC2 在肺癌细胞、胶质母细胞瘤细胞、大肠癌细胞系等多种人类恶性肿瘤中表达升高^[18-20]。本实验采用免疫组织化学技术检测了 88 例直肠癌患者放化疗前后 XRCC2 蛋白的表达,结果发现放化疗前 XRCC2 蛋白的阳性表达率为 68.2%;放化疗后 XRCC2 蛋白阳性表达率为 76.2%,较放化疗前有所升高,但放化疗前后蛋白表达差异性无统计学意义;放化疗前 XRCC2 蛋白的表达与放化疗前 TNM 分期、术后肿瘤 T 分期相关,提示 XRCC2 可能与直肠癌的发生、发展相关。

另外,本研究通过病理组织纤维化的 TRG 标准对直肠癌放化疗效果进行评价,结果显示直肠癌患者术前新辅助放化疗后病理反应较好,有效率达 59.1%,其中,病理完全缓解率为 4.5%。国际上报道的局部进展期直肠癌新辅助放化疗后病理完全缓解,可能的原因为本实验纳入了 13 例Ⅳ期患者,占 14.8%,Ⅳ期患者因为分期偏晚,局部肿块较大,新辅助放化疗后肿瘤不容易完全退缩。此外,本研究通过对影响术前放疗敏感性的因素进行分析,发现放化疗前 XRCC2 蛋白表达水平与放疗敏感性相关;XRCC2 蛋白高表达者,术后病理缓解程度低,对放疗不敏感;XRCC2 蛋白低表达者,术后病理缓解率为 8%~29%^[21-22]。本实验病理完全缓解率略

表 3 直肠癌患者术前放疗是否敏感与各因素间的关系(例(χ/%))

临床病理特征	n	抵抗	敏感	χ ² 值	P 值
性别					
男	68	28(41.2)	40(58.8)		
女	20	8(40.0)	12(60.0)	0.009	0.925
年龄(岁)					
≤60	47	17(41.7)	30(58.3)		
>60	41	19(40.0)	22(60.0)	0.937	0.333
分化程度					
低分化	7	2(28.6)	5(71.4)		
中分化	69	27(39.1)	42(60.9)		
高分化	12	7(58.3)	5(41.7)		0.425 *
放化疗前 TNM 分期					
Ⅱ期	17	7(41.2)	10(58.8)		
Ⅲ期	58	20(34.5)	38(65.5)		
Ⅳ期	13	9(69.2)	4(30.8)	5.305	0.070
术后 T 分期					
ypT ₀	4	0(0.0)	4(100.0)		
ypT ₁	9	4(44.4)	5(55.6)		
ypT ₂	18	10(55.6)	8(44.4)		
ypT ₃	46	15(32.6)	31(67.4)		
ypT ₄	11	7(63.6)	4(36.4)		0.091 *
术后淋巴结转移					
阴性	56	21(37.5)	35(62.5)		
阳性	32	15(46.9)	17(53.1)	0.740	0.390
神经侵犯					
阴性	54	20(37.0)	34(63.0)		
阳性	34	16(47.1)	18(52.9)	0.867	0.352
脉管癌栓					
阴性	79	31(39.2)	48(60.8)		
阳性	9	5(55.6)	4(44.4)	0.343	0.558
放疗前 XRCC2 蛋白表达					
阴性	28	4(14.3)	24(85.7)		
阳性	60	32(53.3)	28(46.7)	12.041	0.001

注: * 表示 Fisher 确切概率值。

表 4 放化疗后病理完全消退和抵抗患者放化疗前 XRCC2 蛋白表达比较(例)

组别	放化疗前 XRCC2 蛋白表达	
	阴性	阳性
完全消退	4	0
抵抗	4	32

表 5 放化疗后病理完全和部分消退患者放化疗前 XRCC2 蛋白表达比较(例)

组别	放化疗前 XRCC2 蛋白表达	
	阴性	阳性
完全消退	4	0
部分消退	20	28

表 6 直肠癌患者放疗敏感性的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	S.E.	Wald	P 值	OR	95%CI
放化疗前 XRCC2 蛋白表达	1.925	0.599	10.336	0.001	6.857	2.120~22.176

程度高,对放疗敏感。分层分析显示,病理完全消退的患者放疗前 XRCC2 蛋白表达水平显著低于放疗抵抗的患者。多因素 Logistic 回归分析显示,放疗前 XRCC2 蛋白表达是放疗抵抗的独立影响因素。QIN 等^[23]对 67 例行术前放疗后行根治术的局部进展期直肠癌患者用免疫组织化学方法检测放疗前活检标本中 XRCC2 蛋白的表达水平,结果显示放疗前 XRCC2 蛋白阳性表达率为 62.7%,且放疗前蛋白的阳性表达率与放疗敏感性相关,放疗前 XRCC2 蛋白表达阴性者术前放疗后病理缓解程度较高,这与本实验研究结果一致。而对于 XRCC2 诱导的放疗抵抗性的机制,目前已有研究表明,通过 RNA 干扰技术下调 XRCC2 蛋白的表达, XRCC2 阴性肿瘤细胞表现出 G₂/M 细胞周期阻滞和凋亡增加,从而提高放疗敏感性^[23-24]。因此,放疗前对于 XRCC2 蛋白表达评估有可能成为预测直肠癌患者术前放疗反应的重要因素。

由于本实验入组的 88 例直肠癌患者在行术前放疗的同时也行奥沙利铂和卡培他滨为基础的术前化疗,因此化疗会对肿瘤消退产生一定的影响。考虑到奥沙利铂和卡培他滨这两种化疗药均不属于烷化剂,与细胞 DNA 双链无直接的作用;而且纳入的患者均接受了同等条件下的化疗,化疗所致的肿瘤消退作用在放疗敏感组和抵抗组可以相互抵消。至于 XRCC2 表达水平与直肠癌术前化疗敏感性的相关性还需要后续实验进一步研究。

综上所述, XRCC2 为直肠癌的放疗抵抗基因,检测活检标本中 XRCC2 蛋白的表达可能会有助于筛选直肠癌术前放疗敏感的患者。

[参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132.
- [2] 余静. 血清 miR-345 对局部晚期直肠癌术前同期放化疗的疗效预测作用及结直肠癌寡转移的立体定向放射治疗的疗效分析[D]. 北京协和医学院, 2017.
- [3] PEPONI E, SKLOUPIOTIS V, TSIRONIS D, et al. Preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: Efficacy and safety[J]. Gastroenterology Res, 2015,8(6):303-308.
- [4] GLYNNE-JONES R, WYRWICZ L, TIRET E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018,29(Supplement_4): iv263.
- [5] ZENG W G, LIANG J W, WANG Z, et al. Clinical parameters predicting pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. Chin J Cancer, 2015,34(10):468-474.
- [6] PARK I J, LEE J L, YOON Y S, et al. Influence of preoperative chemoradiotherapy on the surgical strategy according to the clinical T stage of patients with rectal cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2015,94(52):e2377.
- [7] FOKAS E, LIERSCH T, FIETKAU R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: Updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial[J]. J Clin Oncol, 2014,32(15):1554-1562.
- [8] AGARWAL A, CHANG G J, HU C Y, et al. Quantified pathologic response assessed as residual tumor burden is a predictor of recurrence-free survival in patients with rectal cancer who undergo resection after neoadjuvant chemoradiotherapy[J]. Cancer, 2013,119(24):4231-4241.
- [9] SCOTT S P, PANDITA T K. The cellular control of DNA double-strand breaks[J]. J Cell Biochem, 2006,99(6):1463-1475.
- [10] ABBOTTS R, THOMPSON N, MADHUSUDAN S. DNA repair in cancer: Emerging targets for personalized therapy[J]. Cancer Manag Res, 2014,6:77-92.
- [11] UPHOFF S, KAPANIDIS A N. Studying the organization of DNA repair by single-cell and single-molecule imaging[J]. DNA Repair (Amst), 2014,20:32-40.
- [12] TAMBINI C E, SPINK K G, ROSS C J, et al. The importance of XRCC2 in RAD51-related DNA damage repair[J]. DNA Repair (Amst), 2010,9(5):517-525.
- [13] JOHNSON R D, LIU N, JASIN M. Mammalian XRCC2 promotes the repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination[J]. Nature, 1999,401(6751):397-399.
- [14] EDGE S B, COMPTON C C. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010,17(6):1471-1474.
- [15] HO V, CHUNG L, REVOLTAR M, et al. MRE11 and ATM expression levels predict rectal cancer survival and their association with radiotherapy response[J]. PLoS One, 2016,11(12):e0167675.
- [16] 范秀秀. XRCC 2 和 XRCC 3 在大肠癌及大肠息肉中表达的临床意义[J]. 当代医学, 2014,20(29):1-3.
- [17] PARK S W, YOO N J, LEE S H. Mutational analysis of mononucleotide repeats in XRCC2 and XRCC6 in cancers with microsatellite instability[J]. Pathology, 2011,43(1):78-79.
- [18] ZHENG Z M, NG W L, ZHANG X M, et al. RNAi-mediated targeting of noncoding and coding sequences in DNA repair gene messages efficiently radiosensitizes human tumor cells[J]. Cancer Res, 2012,72(5):1221-1228.
- [19] 王芹,王敏敏,徐畅,等. 大肠癌细胞 XRCC2 基因对电离辐射损伤的反应[J]. 广东医学, 2016,37(2):164-168.
- [20] 王芹,杜利清,徐畅,等. XRCC2 基因沉默对结肠癌细胞放射敏感性的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2016,50(1):12-17.
- [21] WASMUTH H H, REKSTAD L C, (下转第 210 页)

惕 PHEO 的可能,应进行临床筛查,避免漏误诊。



视频 1



视频 2

扫描二维码
观看本文相关视频

[参考文献]

[1] 杨华,吴红花,布楠,等. 寂静性嗜铬细胞瘤临床特点分析[J]. 中华医学杂志, 2018(3):2727-2731.

[2] OHARA N, KANEKO M, YAGUCHI Y, et al. A case of normotensive incidentally discovered adrenal pheochromocytoma[J]. Clin Case Rep, 2018,6(12):2303-2308.

[3] LA BATIDE-ALANORE A, CHATELLIER G, PLOUIN P F. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients[J]. J Hypertens, 2003,21(9):1703-1707.

[4] 李慧,裴彩荣,郑晓敏,等. 以高糖血症为首发症状的后腹膜嗜铬细胞瘤 1 例报告[J]. 北京医学, 2016,38(4):333-336.

[5] 李英. 病例 143:误诊为 2 型糖尿病的嗜铬细胞瘤 1 例[J]. 中华高血压杂志, 2014,(4):389-394.

[6] MESMAR B, POOLA-KELLA S, MALEK R. The physiology behind diabetes mellitus in patients with pheochromocytoma: a review of the literature [J]. Endocr Pract, 2017,23(8):999-1005.

[7] NEHME Z, NAIR R, ANDREW E, et al. Effect of diabetes and pre-hospital blood glucose level on survival and recovery after out-of-hospital cardiac arrest[J]. Crit Care Resusc, 2016, 18(2):69-77.

[8] WIESNER T D, BLÜHER M, WINDGASSEN M, et al. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(8):3632-3636.

[9] KOMADA H, HIROTA Y, SO A, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity before and after surgical treatment of pheochromocytoma or paraganglioma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017,102(9):3400-3405.

[10] ROSENGREN A H, RAMUNAS J, DAMON T, et al. Over-expression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type

2 diabetes[J]. Science, 2010,327(5962):217-220.

[11] FAGERHOLM V, HAAPARANTA M, SCHEININ M. α 2-adrenoceptor regulation of blood glucose homeostasis[J]. Basic Clin Pharmacol, 2011,108(6):365-370.

[12] ABE I, FUJII H, OHISHI H, et al. Differences in the actions of adrenaline and noradrenaline with regard to glucose intolerance in patients with pheochromocytoma[J]. Endocr J, 2019, 66(2):187-192.

[13] KAZIC M R, ZIVALJEVIC V R, MILAN Z B, et al. Perioperative risk factors, morbidity, and outcome of 145 patients during pheochromocytoma resection [J]. Acta Chir Belg, 2011,111(4):223-227.

[14] RESMINI E, MINUTO F, COLAO A, et al. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities[J]. Acta Diabetol, 2009,46(2):85-95.

[15] MANGER W M. The protean manifestations of pheochromocytoma[J]. Horm Metab Res, 2009,41(9):658-663.

[16] EISENHOFER G, LENDERS J W, GOLDSTEIN D S, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines [J]. Clin Chem, 2005,51(4):735-744.

[17] EISENHOFER G, GOLDSTEIN D S, SULLIVAN P, et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: Utility of plasma methoxytyramine[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005,90(4):2068-2075.

[18] UNGER N, PITT C, SCHMIDT I L, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass[J]. Eur J Endocrinol, 2006,154(3):409-417.

[19] KOCH C A, VORTMEYER A O, ZHUANG Z, et al. New insights into the genetics of familial chromaffin cell tumors[J]. Ann NY Acad Sci, 2010,970(1):11-28.

[20] TIMMERS H J, PACAK K, HUYNH T T, et al. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008,93(12):4826-4832.

[21] 刘钰涛. 24 h 尿变肾上腺素类物质与香草扁桃酸对嗜铬细胞瘤诊断价值的比较[D]. 华中科技大学, 2014:1-50.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 206 页)

TRANØ G. The outcome and the frequency of pathological complete response after neoadjuvant radiotherapy in curative resections for advanced rectal cancer: A population-based study[J]. Colorectal Dis, 2016,18(1):67-72.

[22] LIM S H, CHUA W, HENDERSON C, et al. Predictive and prognostic biomarkers for neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015,96(1):67-80.

[23] QIN C J, SONG X M, CHEN Z H, et al. XRCC2 as a predictive biomarker for radioresistance in locally advanced rectal cancer patients undergoing preoperative radiotherapy[J]. Oncotarget, 2015,6(31):32193-32204.

[24] WANG Q, WANG Y, DU L Q, et al. ShRNA-mediated XRCC2 gene knockdown efficiently sensitizes colon tumor cells to X-ray irradiation in vitro and in vivo[J]. Int J Mol Sci, 2014,15(2):2157-2171.

(本文编辑 耿波 厉建强)