

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.035

食管癌组织 CDC25B 的表达与临床病理参数及放疗敏感性的关系研究 *

王 亮¹ 王 明^{2△} 李兴德² 朱中成² 何 翔³ 刘春燕⁴

(1 河北省沧州市中心医院消化内一科 河北 沧州 061001; 2 河北省沧州市中心医院放疗科 河北 沧州 061001;

3 沧州市中心医院 CT 诊断科 河北 沧州 061001; 4 河北医科大学附属人民医院病理科 河北 石家庄 050001)

摘要 目的:探讨食管癌组织中细胞分裂周期蛋白 25B (CDC25B)表达特点,分析其与食管癌临床病理参数和放疗敏感性的关系。**方法:**选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月我院收集的 60 例食管癌患者癌组织、癌旁组织的石蜡标本,采用免疫组化法检测食管癌组织和癌旁组织中 CDC25B 表达,分析 CDC25B 表达与食管癌临床病理参数的关系。所有患者均接受放疗或放化疗治疗,观察不同疗效患者 CDC25B 表达差异,分析 CDC25B 对食管癌放疗敏感性的预测价值。**结果:**食管癌组织中 CDC25B 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$)。CDC25B 阳性表达与食管癌分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。放疗敏感组 CDC25B 阳性表达率低于放疗抗拒组($P<0.05$)。CDC25B 预测食管癌放疗敏感性的曲线下面积(AUC)为 0.718(95%CI:0.580~0.856),灵敏度为 60%,特异度为 68%。**结论:**食管癌患者 CDC25B 表达上调,CDC25B 阳性表达与食管癌分化程度、TNM 分期、淋巴结转移恶性侵袭行为有关,CDC25B 可作为食管癌放疗敏感性评估的辅助指标。

关键词:食管癌;细胞分裂周期蛋白 25B;临床病理参数;放疗;敏感;抗拒

中图分类号:R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)19-3761-05

The Relationship between the Expression of CDC25B and Clinicopathological Parameters and Radiosensitivity in Esophageal Cancer*

WANG Liang¹, WANG Ming^{2△}, LI Xing-de², ZHU Zhong-cheng², HE Xiang³, LIU Chun-yan⁴

(1 First Department of Gastroenterology, Cangzhou Central Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei, 061001, China;

2 Department of Radiotherapy, Cangzhou Central Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei, 061001, China;

3 Department of CT Diagnostics, Cangzhou Central Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei, 061001, China;

4 Department of Pathology, People's Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of cyclin 25B (CDC25B) in esophageal cancer and analyze its relationship with clinicopathological parameters and radiosensitivity. **Methods:** From January 2015 to January 2018, 60 paraffin specimens of esophageal cancer tissues and paracancerous tissues were collected from our hospital. The expression of CDC25B was detected by immunohistochemistry, the relationship between the expression of CDC25B and the clinicopathological parameters of esophageal cancer were analyzed. All patients received radiotherapy or radiotherapy combined with chemotherapy. The expression of CDC25B in different radiotherapy groups was observed, and the predictive value of CDC25B on radiotherapy sensitivity of esophageal cancer was analyzed. **Results:** The positive expression rate of CDC25B in esophageal carcinoma was higher than that in adjacent tissues ($P<0.05$). The positive expression of CDC25B was related to the differentiation, TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The positive expression rate of CDC25B in radiotherapy sensitive group was lower than that in radiotherapy resistant group ($P<0.05$). The AUC of CDC25B was 0.718 (95% CI: 0.580-0.856), the sensitivity was 60%, and the specificity was 68%. **Conclusion:** The expression of CDC25B is up-regulated in patients with esophageal cancer, and the positive expression of CDC25B is related to the differentiation degree, TNM stage and lymph node metastasis. CDC25B can be used as an auxiliary index to evaluate the radiosensitivity of esophageal cancer.

Key words: Esophageal cancer; CDC25B; Clinicopathological parameters; Radiotherapy; Sensitivity; Resistance

Chinese Library Classification(CLC): R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)19-3761-05

前言

食管癌是位居全球发病率第 8 的恶性肿瘤,死亡率位居恶性肿瘤第 4 位,5 年生存率不足 40%^[1,2],放疗在食管癌治疗中起

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20181137);沧州市 2017 年重点研发计划项目(172302087)

作者简介:王亮(1980-),男,硕士,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤,E-mail: wangliang33883@163.com

△ 通讯作者:王明(1982-),男,硕士,副主任医师,研究方向:消化道肿瘤放射治疗,E-mail: wangm8231@163.com

(收稿日期:2020-02-27 接受日期:2020-03-22)

着决定性作用,但是受细胞氧合状态、微血管分布、基因状态等影响,肿瘤组织对放疗治疗敏感性不同,放疗效果个体差异较大,即便是同一病理类型和临床分期患者,放疗后肿瘤体积消退情况也不尽相同^[34]。探讨与放疗敏感性相关的分子生物学标志物有助于指导临床治疗策略调整,提高治疗效果。细胞分裂周期蛋白 25B (cell division cycle 25B, CDC25B) 是细胞周期调控蛋白,具有调控细胞分裂、增殖、分化作用,其过度表达可促使细胞恶化,增殖和侵袭,被认为是致癌基因^[56],与皮肤癌^[7]、肺癌^[8]、胃癌^[9]等多种恶性肿瘤发生有关。目前 CDC25B 在胃癌及其放疗敏感性的研究十分少见,鉴于此,本研究检测了 60 例食管癌患者病理标本中 CDC25B 表达情况,分析其与临床病理参数和放疗敏感性的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月我院收集的 60 例食管癌患者癌组织、癌旁组织(距离癌组织 5cm 以上)的石蜡标本。纳入标准:① 经影像学、钡餐、组织病理学等临床证实的食管癌;② 年龄 18-75 岁,卡氏评分(Karnofsky, KPS)≥ 70 分;③ 确诊前未接受放疗、化疗、免疫治疗等;④ 病理资料完整。排除标准:① 合并其它部位恶性肿瘤、合并血液系统、免疫系统疾病;② 坏死癌灶取材标本;③ 恶病质,多脏器功能衰竭者;④ 放疗不耐受,中途退出研究者。其中男 35 例,女 25 例,年龄 53~70 岁,平均(66.26±4.12)岁,肿瘤直径 2~7 cm,平均(4.26±1.36)cm,肿瘤部位:颈段 9 例,胸上段 17 例,胸中段 16 例,胸下段 18 例;分化程度:低度分化 15 例,中度分化 17 例,重度分化 28 例;浸润深度:浅层 30 例,深层 30 例;TNM 分期:I 期 10 例,II 期 22 例,III 期 15 例,IV 期 13 例;淋巴结转移 32 例。本研究获得我院医学伦理委员会批准。

1.2 免疫组织化学方法

标本在 37℃ 避光下经 3.7% 中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,制作 4 μm 切片,二甲苯中脱蜡,乙醇梯度水化,蒸馏水洗涤。108℃ 高压 2 min,3% 过氧化氢 / 甲醇溶液室温下阻断内源性过氧化物酶活性 15 min,37℃ 下孵育 30 min,阻断非特异性抗体结合,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)冲洗后加入 CDC25B 鼠抗多克隆抗体(购自美国 eBioscience 公司),37℃ 孵育 60 min,4℃ 冰箱孵育过夜。PBS 冲洗 3 次加二抗,37℃ 孵育 17 min, PBS 冲洗 3 次,链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶(streptavidin-peroxidase, SP)(购于福建迈新生物技术开发公司)显色 3~5 min,37℃ 孵育 30 min,二氨基联苯胺(di-aminobenzidine, DAB)(购于福建迈新生物技术开发公司)显色 3~5 min。再经苏木素复染、脱水、透明封固,光学显微镜随机

选取 5 个高倍视野进行观察,放大倍数 400 倍。以 PBS 代替一抗为阴性对照。由我院病理科 2 名具有副主任职称的病理医师在双盲条件下独立采用半定量法进行等级评定^[10],随机从各组选择 3 个切片,每个切片随机选取 5 个高倍视野进行免疫反应评分(immuno-reactive score, IRS)评分,评分方法如下:先进性染色密度评分,阴性=0 分,弱阳性=1 分,中度阳性=2 分,强阳性=3 分,再进行阳性细胞百分比评分,0 分:阴性,1 分:<25%,2 分:25%~50%,3 分:51%~75%,4 分:>75%,染色密度评分和阳性细胞百分比评分相乘的积为 IRS 评分。IRS 评分 0 分为阴性(-),IRS 评分 1~4 分为弱阳性(+),IRS 评分 5~8 分为中度阳性(++),IRS 评分 9~12 分为强阳性(+++)。

1.3 临床治疗

所有食管癌患者给予根治性放疗,放疗前拍摄胸部增强 CT,有 5 年以上工作经验放疗师勾画肿瘤靶区,使用三维适形调强照射野,6MV-X 直线加速器进行常规分割照射,处方剂量:总剂量 40~60 Gy,分 28~30 次,1 次 2 Gy,1 周 5 次,共治疗 6 周左右。36 例患者在此基础上给予联合化疗,化疗方案为顺铂 20~30 mg/d 静脉滴入 d1~4;5-氟尿嘧啶 300~400 mg/(m²·d)静脉滴入 d1~4,21d 1 个周期。24 例因化疗不耐受、惧怕等因素未联合化疗治疗。治疗结束后 1 个月复查 X 射线钡餐造影、胸部增强 CT 扫描,根据 RECIST1.1 版实体肿瘤疗效评价标准^[11]对基线肿瘤病灶进行定期影像学检查,疗效分为完全缓解(complete response, CR):指所有靶病灶全部消失持续至少 4 周,全部淋巴结短直径减少至 10 mm 以内;部分缓解(partial response, PR):指所有靶病灶直径之和减少>30%;稳定(stable disease, SD):是指所有靶病灶直径之和减少≤30%或增大≤20%;进展(progressive disease, PD):所有靶病灶的直径之和增大>20%,或所有病灶直径之和绝对值增加>5 mm,或出现一个或以上新发病灶。所有患者放疗后 CR15 例,PR20 例,SD17 例,PD8 例,CR 和 PR 为放射敏感组(n=35),SD 和 PD 为放射抗拒组(n=25)。

1.4 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析,以率(%)表示计数资料采用 χ^2 检验。受试者工作特征(ROC)曲线分析 CDC25B 预测食管癌放疗敏感性的价值,所有统计均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

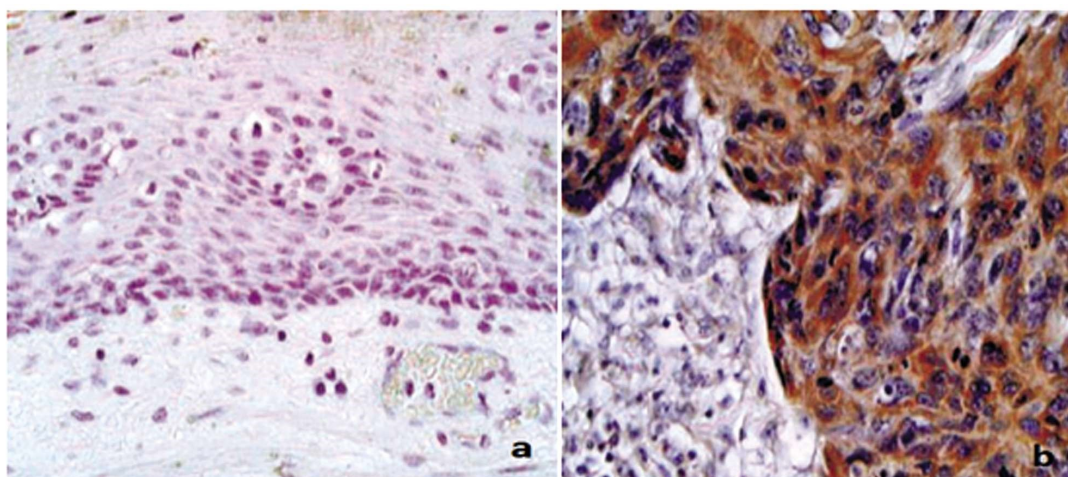
2.1 CDC25B 在食管癌和癌旁组织的表达

食管癌组织中 CDC25B 多表达于细胞质(见图 1b),癌旁组织少有表达(见图 1a)。食管癌组织中 CDC25B 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$),见表 1。

表 1 CDC25B 在食管癌和癌旁组织中的表达差异[n(%)]

Table 1 Expression difference of CDC25B in esophageal cancer and adjacent tissues[n(%)]

Tissue	n	Negative	Weak positive	Moderately positive	Strong positive	Positive expression rate
Cancer tissue	60	9(15.00%)	18(30.00%)	23(38.33%)	10(16.67%)	51(85.00%)
Paracancerous tissue	60	25(41.67%)	28(46.67%)	6(10.00%)	1(1.67%)	35(58.33%)
χ^2						10.506
P						0.001

图1 CDC25B在食管癌组织和癌旁组织表达免疫组化图($\times 200$)Fig.1 Immunohistochemistry of CDC25B expression in esophageal cancer and adjacent tissues($\times 200$)

2.2 CDC25B 表达与食管癌临床病理参数的关系

食管癌低中度分化、TNM 分期 III ~ IV、淋巴结转移
CDC25B 阳性表达率高于高度分化、TNM 分期 I ~ II、无淋巴

结转移患者($P < 0.05$), 不同年龄、性别、肿瘤直径、肿瘤部位、浸润深度患者 CDC25B 表达无明显差异性($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 食管癌不同病理参数患者癌组织中 CDC25B 表达差异[n(%)]

Table 2 Expression of CDC25B in esophageal cancer tissues of patients with different pathological parameters[n(%)]

Pathological parameters		n	Positive(n=51)	Negative(n=9)	χ^2	P
Age	≥ 65	34	28(54.90)	6(66.67)	0.431	0.511
	< 65	26	23(45.10)	3(33.33)		
Gender	male	35	30(58.82)	5(55.56)	0.034	0.855
	female	25	21(41.18)	4(44.44)		
Tumor diameter	≥ 5 cm	28	23(45.10)	5(55.56)	0.336	0.562
	< 5 cm	32	28(54.90)	4(44.44)		
Tumor site	Neck + upper chest	26	20(39.22)	6(66.67)	2.348	0.125
	Mid chest + lower chest	34	31(60.78)	3(33.33)		
Degree of differentiation	Low to moderate differentiation	32	30(58.81)	2(22.22)	4.118	0.042
	Highly differentiated	28	21(41.18)	7(77.78)		
Depth of invasion	Shallow layer	30	23(45.10)	7(7.78)	3.268	0.071
	Deep level	30	28(54.90)	2(22.22)		
TNM	I ~ II	32	24(47.06)	8(88.89)	5.378	0.020
	III ~ IV	28	27(52.94)	1(11.11)		
Lymph node metastasis	Yes	32	32(62.75)	0(0.00)	12.101	0.005
	No	28	19(37.25)	9(100.00)		

2.3 CDC25B 在不同放疗疗效中的表达差异

见表 3。

放疗敏感组 CDC25B 阳性表达率低于放疗抗拒组 ($P < 0.05$),

表 3 CDC25B 在不同放疗疗效中的表达差异[n(%)]

Table 3 Expression difference of CDC25B in Different Radiotherapy Effects[n(%)]

Groups	n	Negative	Weak positive	Moderately positive	Strong positive	Positive expression rate
Radiotherapy sensitive group	35	8(22.86%)	12(34.29%)	14(40.00%)	1(2.86%)	27(77.14%)
Radiotherapy resistance group	25	1(4.00%)	7(28.00%)	8(32.00%)	9(36.00%)	24(96.00%)
χ^2						4.067
P						0.044

2.4 CDC25B 对食管癌放疗敏感性的预测价值

构建 CDC25B 预测食管癌放疗敏感性(1=敏感,0=抗拒)的 ROC 模型,CDC25B (1=阴性表达,2=弱阳性表达,3=中度阳性表达,4=强阳性表达)预测食管癌放疗敏感性的曲线下面积(AUC)为 0.718,95%CI:0.580~0.856, $P=0.004$,灵敏度为 60%,特异度为 68%,见图 2。

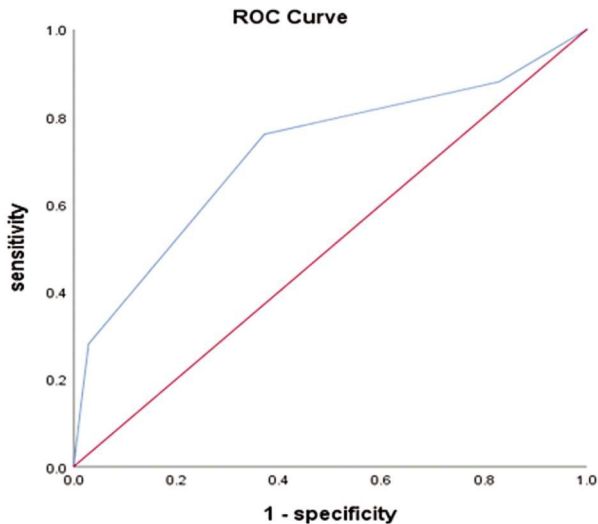


图 2 CDC25B 预测食管癌放疗敏感性的 ROC 图

Fig.2 ROC chart of CDC25B in predicting radiosensitivity of esophageal cancer

3 讨论

食管癌是一种预后较差的消化道恶性肿瘤,多数患者就诊时处于中晚期,丧失最佳手术治疗时机,放疗是治疗中晚期食管癌的重要手段之一,但是约 60%~80%的患者放疗后出现复发^[12],与患者放射抗拒有关,放射抗拒影响放疗疗效,导致治疗失败,肿瘤的复发和低生存率^[13,14]。寻找与食管癌放射敏感性有关分子生物学机制有助于预测放疗疗效,指导临床治疗,改善患者预后。

细胞分裂周期 25(Cell division cycle 25,CDC25)是细胞周期调控因子,目前 CDC25 家族有 CDC25A、CDC25B 和 CDC25C 三个成员,CDC25B 是最重要成员,是细胞周期转化的关键调控因子,在卵母细胞恢复减数分裂中发挥核心调控作用。正常人体中 CDC25B 呈低表达,通过从酪氨酸和苏氨酸残基中去除抑制性磷酸酶,激活细胞周期依赖性激酶(CDKs),调控细胞周期进程^[15,16]。细胞周期分为间期(G1)、DNA 复制期(S)、第二间期(G2)和有丝分裂期(M)四个阶段,CDC25B 通过对 CDK2 激酶的活性在调节 G2/M 期转变中发挥重要作用^[17,18]。病理状态下 CDC25B 被过度激活,其在细胞周期进程中的作用与肿瘤的发生密切相关,过度表达 CDC25B 可促使细胞恶变和肿瘤生长,是颇具吸引力的抗癌靶点。本研究观察 CDC25B 在食管癌中阳性表达率明显高于癌旁组织,Wang M 等人^[18]报道显示食管癌组织中 CDC25B 阳性表达率 48.5%,正常黏膜组织无 CDC25B 表达,CDC25B 表达与食管癌分化程度、浸润深度有关。本研究分析 CDC25B 与食管癌分化程度、TNM 分期、淋巴结转移均有关,CDC25B 参与食管癌发病和恶性进展的机

制为:发生肿瘤改变后,致癌因素促使 CDC25B 基因活性增强,大量合成 CDC25B,引起 CDC25B 基因表达紊乱,CDC25B 过度表达可导致 CDK2/Cyclin A 活化过度,加速肿瘤细胞增殖,促使肿瘤向淋巴结和远处转移,导致肿瘤恶性进展^[19]。提示 CDC25B 在食管癌发生发展中起促进作用,是食管癌不良预后的危险因素。

放疗通过 p53 依赖途径诱导 G1 期阻滞以及 p53 非依赖途径诱导的 G2-M 期阻滞,促使细胞凋亡,G2-M 期阻滞涉及细胞周期调节因子^[20,21]。本研究通过比较不同疗效患者 CDC25B 表达情况,发现 CDC25B 与食管癌放疗敏感性有关,放疗敏感组 CDC25B 阳性表达率低于放疗抗拒组,说明 CDC25B 的高表达可导致食管癌患者对放疗抗拒性,降低放疗敏感性。相关报道指出 CDC25B 的过表达可阻断放疗诱导的 G2-M 期阻滞,增加放疗抗拒性^[22],由此推测 CDC25B 在食管中过度表达可能缩短 G2-M 期阻滞持续时间,导致修复由放疗引起的 DNA 损伤时间缩短,增加癌细胞凋亡。抗癌基因 p53 具有调节细胞增殖,通过促进 DNA 损伤引起的 G1 期阻滞诱导细胞凋亡,p53 功能缺失与乳腺癌^[23]、肺癌^[24]、前列腺癌^[25]等多种恶性肿瘤放疗敏感性有关,被公认为是恶性肿瘤放疗敏感性指标^[26]。CDC25B 参与 p53 信号通路,p53 通过 Sp1 和 NF-Y 转录因子负性调控 CDC25B,p53 表达缺失导致 CDC25B 表达上调是肿瘤发生的主要原因之一^[27,28]。Sunada F^[29]报道结果显示 p53 阴性(56.00%)、CDC25B 阳性(72.00%)食管鳞状细胞癌患者对放化疗反应性更为敏感,出现上述差异的原因可能与其在治疗中使用了更为有效的化疗药物导致。一项荟萃分析结果显示 CDC25B 高表达与食管癌放化疗反应性有关(RR=0.62,95%CI:0.43-0.91, $P=0.01$),CDC25B 是食管癌放化疗疗效预测的潜在标志物^[30]。本研究 ROC 分析结果显示 CDC25B 对食管癌放疗敏感性预测具有一定价值,ACU 达 0.718,灵敏度 60%,特异度 68%,说明 CDC25B 过表达可预示着低的放疗敏感性,临床应增加敏感化疗药物联合治疗以提高治疗效果,延长患者生存时间。

综上,食管癌患者 CDC25B 表达上调,在食管癌发病中发挥致癌基因作用,CDC25B 阳性表达与食管癌分化程度、TNM 分期、淋巴结转移恶性侵袭行为有关。CDC25B 表达可用于食管癌放疗敏感性评估,对临床治疗和预后评估均具有一定价值。

参考文献(References)

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Taylor LJ, Greenberg CC, Lidor AO, et al. Utilization of surgical treatment for local and locoregional esophageal cancer:analysis of the National Cancer Data Base[J]. Cancer, 2017, 123(3): 410-419
- [3] Fei Z, Gu W, Xie R, et al. Artesunate enhances radiosensitivity of esophageal cancer cells by inhibiting the repair of DNA damage[J]. J Pharmacol Sci, 2018, 138(2): 131-137
- [4] Jin Y, Xu K, Chen Q, et al. Simvastatin inhibits the development of radioresistant esophageal cancer cells by increasing the radiosensitivity and reversing EMT process via the PTEN-PI3K/AKT pathway [J]. Exp Cell Res, 2018, 362(2): 362-369
- [5] Wang D, Si S, Wang Q, et al. MiR-27a Promotes Hemin-Induced Ery-

- throid Differentiation of K562 Cells by Targeting CDC25B [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(1): 365-374
- [6] Ha GS, Lee CM, Kim CW. Development of a Novel Nonradioisotopic Assay and Cdc25B Overexpression Cell Lines for Use in Screening for Cdc25B Inhibitors[J]. Yonsei Med J, 2018, 59(8): 995-1003
- [7] Al-Matouq J, Holmes TR, Hansen LA. CDC25B and CDC25C overexpression in nonmelanoma skin cancer suppresses cell death [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(9): 1691-1700
- [8] Zhang Z, Rui W, Wang ZC, et al. Anti-proliferation and anti-metastasis effect of barbaloin in non-small cell lung cancer via inactivating p38MAPK/Cdc25B/Hsp27 pathway [J]. Oncol Rep, 2017, 38 (2): 1172-1180
- [9] Leal MF, Ribeiro HF, Rey JA, et al. YWHAE silencing induces cell proliferation, invasion and migration through the up-regulation of CDC25B and MYC in gastric cancer cells: new insights about YWHAE role in the tumor development and metastasis process[J]. Oncotarget, 2016, 7(51): 85393-85410
- [10] Wang CJ, Zhou ZG, Holmqvist A, et al. Survivin expression quantified by Image Pro-Plus compared with visual assessment[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2009, 17(6): 530-535
- [11] Eisenhauer A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline(version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 3(45): 228-247
- [12] 王立平, 陈凡, 尹成瑞, 等. 食管癌调强放疗并发放射性肺损伤的危险因素分析 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18 (22): 4321-4324, 4361
- [13] He T, Guo J, Song H, et al. Nutlin-3, an Antagonist of MDM2, Enhances the Radiosensitivity of Esophageal Squamous Cancer with Wild-Type p53[J]. Pathol Oncol Res, 2018, 24(1): 75-81
- [14] Ding YQ, Zhu HC, Chen XC, et al. Sunitinib modulates the radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma cells in vitro [J]. Dis Esophagus, 2016, 29(8): 1144-1151
- [15] Cui C, Zang T, Cao Y, et al. CDC25B is involved in the centrosomal microtubule nucleation in two-cell stage mouse embryos [J]. Dev Growth Differ, 2016, 58(9): 714-726
- [16] Li HL, Ma Y, Ma Y, et al. The design of novel inhibitors for treating cancer by targeting CDC25B through disruption of CDC25B-CDK2/Cyclin A interaction using computational approaches[J]. Oncotarget, 2017, 8(20): 33225-33240
- [17] Liu Y, Deng X, Wu D, et al. PKC δ promotes fertilization of mouse embryos in early development via the Cdc25B signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5): 3281-3290
- [18] Wang M, Zhu XY, Wang L, et al. Expression and significance of CDC25B, PED/PEA-15 in esophageal carcinoma [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2015, 30(3): 139-145
- [19] Papetti M, Augenlicht LH. MYBL2, a link between proliferation and differentiation in maturing colon epithelial cells [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(3): 785-791
- [20] He J, Feng X, Hua J, et al. miR-300 regulates cellular radiosensitivity through targeting p53 and apaf1 in human lung cancer cells[J]. Cell Cycle, 2017, 16(20): 1943-1953
- [21] Spiegelberg D, Mortensen AC, Lundsten S, et al. The MDM2/MDMX-p53 Antagonist PM2 Radiosensitizes Wild-Type p53 Tumors[J]. Cancer Res, 2018, 78(17): 5084-5093
- [22] Miyata H, Doki Y, Yamamoto H, et al. Overexpression of CDC25B overrides radiation-induced G2-M arrest and results in increased apoptosis in esophageal cancer cells [J]. Cancer Res, 2001, 61 (7): 3188-3193
- [23] Zheng R, Yao Q, Xie G, et al. TAT-ODD-p53 enhances the radiosensitivity of hypoxic breast cancer cells by inhibiting Parkin-mediated mitophagy[J]. Oncotarget, 2015, 6(19): 17417-17429
- [24] Xie J, Li Y, Jiang K, et al. CDK16 Phosphorylates and Degrades p53 to Promote Radioresistance and Predicts Prognosis in Lung Cancer[J]. Theranostics, 2018, 8(3): 650-662
- [25] Madhav A, Andres A, Duong F, et al. Antagonizing CD105 enhances radiation sensitivity in prostate cancer [J]. Oncogene, 2018, 37(32): 4385-4397
- [26] Skwarska A, Ramachandran S, Dobrynin G, et al. The imidazoacridinone C-1311 induces p53-dependent senescence or p53-independent apoptosis and sensitizes cancer cells to radiation[J]. Oncotarget, 2017, 8(19): 31187-31198
- [27] Dalvai M, Mondesert O, Bourdon JC, et al. Cdc25B is negatively regulated by p53 through Sp1 and NF-Y transcription factors [J]. Oncogene, 2011, 30(19): 2282-2288
- [28] Miyata H, Doki Y, Shiozaki H, et al. CDC25B and p53 are independently implicated in radiation sensitivity for human esophageal cancers[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(12): 4859-4865
- [29] Sunada F, Itabashi M, Ohkura H, et al. p53 negativity, CDC25B positivity, and metallothionein negativity are predictors of a response of esophageal squamous cell carcinoma to chemoradiotherapy[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(36): 5696-5700
- [30] Li Y, Huang HC, Chen LQ, et al. Predictive biomarkers for response of esophageal cancer to chemo (radio)therapy: A systematic review and meta-analysis[J]. Surg Oncol, 2017, 26(4): 460-472