

DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.02.0129

· 论 著 ·

成人头颈部横纹肌肉瘤组织中 lin-28 同源基因 B 的表达及临床意义

田 姝¹, 李瑞辰¹, 胡春燕², 朱 奕¹, 王胜资¹, 丁 浩^{1*}

1. 复旦大学附属耳鼻喉科医院放疗科, 上海 201112

2. 复旦大学附属耳鼻喉科医院病理科, 上海 201112

[摘要] **目的** 探讨成人头颈部横纹肌肉瘤组织中 lin-28 同源基因 B (LIN28B) 的表达及临床意义。**方法** 收集 2009 年 1 月至 2015 年 12 月我院 22 例年龄 ≥ 16 周岁的头颈部横纹肌肉瘤患者的肿瘤组织, 以及 5 例因其他实体肿瘤行手术切除患者的正常横纹肌组织 (阴性对照)。采用免疫组织化学染色检测肿瘤组织中 LIN28B 蛋白的表达, 并分析其表达与成人头颈部横纹肌肉瘤患者临床病理参数 (性别、年龄、组织学类型、肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期、危险分组及颅底骨质破坏) 和预后的关系。**结果** 免疫组织化学染色结果显示 LIN28B 蛋白在正常横纹肌组织中呈阴性表达, 而在成人头颈部横纹肌肉瘤组织中呈阳性表达, 阳性表现为细胞质染色呈棕黄色。根据组织学评分, 12 例成人头颈部横纹肌肉瘤患者的 LIN28B 表达呈低表达 (0~3 分), 10 例呈高表达 (≥ 4 分)。LIN28B 在非胚胎性横纹肌肉瘤、肿瘤大小 > 5 cm 患者的肿瘤组织中表达水平较高 ($P=0.020, 0.030$); LIN28B 表达与患者性别、年龄、淋巴结转移与否、TNM 分期、危险分组及颅底骨质破坏与否无关 (P 均 > 0.05)。22 例成人头颈部横纹肌肉瘤患者中位随访时间为 78.4 个月, 中位无进展生存期及中位总生存期分别为 12.4 个月及 17.9 个月, 5 年无进展生存率及总生存率分别为 11.4% 及 13.6%。LIN28B 低表达成人头颈部横纹肌肉瘤患者的中位无进展生存期为 17.9 个月, 长于高表达者的 8.2 个月 ($P=0.003$); LIN28B 低表达者的中位总生存期为 23.5 个月, 长于高表达者的 10.9 个月 ($P=0.009$)。**结论** LIN28B 表达与成人头颈部横纹肌肉瘤肿瘤大小及组织学类型有关。LIN28B 可能与成人头颈部横纹肌肉瘤的发生、发展有关, 并且其高表达提示预后不良。

[关键词] 头颈部肿瘤; 横纹肌肉瘤; lin-28 同源基因 B; 预后

[中图分类号] R 739.91

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2020)02-0129-06

Expression and clinical significance of lin-28 homolog B in adult head and neck rhabdomyosarcoma

TIAN Shu¹, LI Rui-chen¹, HU Chun-yan², ZHU Yi¹, WANG Sheng-zi¹, DING Hao^{1*}

1. Department of Radiation Oncology, Eye Ear Nose and Throat Hospital, Fudan University, Shanghai 201112, China

2. Department of Pathology, Eye Ear Nose and Throat Hospital, Fudan University, Shanghai 201112, China

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of lin-28 homolog B (LIN28B) in adult head and neck rhabdomyosarcoma and its clinical significance. **Methods** Tumor tissues from 22 patients with head and neck rhabdomyosarcoma (aged ≥ 16 years) treated in our hospital from January 2009 to December 2015 were collected. The normal striated muscle tissues of 5 patients who underwent surgical treatment for other solid tumors were used as negative controls. The expression of LIN28B protein in tumor tissues was detected by immunohistochemistry. The relationship between the expression of LIN28B and clinicopathological parameters of adult head and neck rhabdomyosarcoma was analyzed, including sex, age, histological type, tumor size, lymph node metastasis, TNM stage, risk group, and cranial base bony erosion. Meanwhile, the relationship between the expression of LIN28B and prognosis was evaluated. **Results** Immunohistochemistry showed that LIN28B protein was negative in normal striated muscle tissues, while LIN28B protein was positive in adult head and neck rhabdomyosarcoma. Brownish yellow in cytoplasm was considered as positive staining. According to the histological score, the expression of LIN28B was low in 12 adult head and neck rhabdomyosarcoma patients (0-3 points) and high in 10 patients (≥ 4 points). LIN28B presented high expression in patients with non-embryonal rhabdomyosarcoma and with tumor size > 5 cm ($P=0.020, 0.030$). The expression of LIN28B was not correlated with sex, age, lymph node metastasis, TNM stage, risk group or cranial base bony erosion (all $P> 0.05$). The median follow-up period of 22 adult head and neck rhabdomyosarcoma patients was 78.4 months. The median progression-free survival (PFS) and

[收稿日期] 2019-11-19

[接受日期] 2020-01-06

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会科研项目(20164Y0201). Supported by Science Research Project of Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (20164Y0201).

[作者简介] 田 姝, 硕士, 主治医师. E-mail: tianshuecent@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64377134-3251, E-mail: centding@163.com

median overall survival (OS) of the whole cohort were 12.4 months and 17.9 months, respectively. The 5-year PFS rate and 5-year OS rate were 11.4% and 13.6%, respectively. The patients with low expression of LIN28B had longer median PFS than patients with high expression (17.9 months vs 8.2 months, $P=0.003$), so was the median OS (23.5 months vs 10.9 months, $P=0.009$). **Conclusion** The expression of LIN28B is related to tumor size and histological type in adult head and neck rhabdomyosarcoma. LIN28B may play a potential role in the occurrence and progress of this tumor, and its high expression indicates a poor prognosis.

[Key words] head and neck neoplasms; rhabdomyosarcoma; lin-28 homolog B; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(2): 129-134]

横纹肌肉瘤 (rhabdomyosarcoma, RMS) 是源于向横纹肌分化的原始间叶细胞, 并由不同分化程度的横纹肌细胞组成的软组织恶性肿瘤^[1]。最新 2013 版 WHO 软组织肉瘤丛书根据病理形态学特征、遗传学特点及临床表现将 RMS 分为 4 个亚型: 胚胎性、腺泡状、多形性和梭形细胞/硬化性^[2], 其中梭形细胞/硬化性 RMS 是新增加的亚型。不同组织学类型 RMS 的临床特征和预后各异, 其中胚胎性 RMS 预后最好, 多形性 RMS 预后最差^[3]。RMS 作为一种罕见的恶性肿瘤, 20 岁以下人群年发病率约为 4.3/100 万, 在成人中发病率更低^[4]。成人 RMS 约占成人恶性实体肿瘤的 1%, 其中 35%~40% 成人 RMS 发生于头颈部^[1]。尽管成人头颈部 RMS 非常罕见, 但是其恶性程度高、侵袭性强、预后极差。基于监测、流行病学及预后 (surveillance, epidemiology, and end results, SEER) 数据库及国内上海交通大学医学院附属第九人民医院数据的回顾性研究表明, 成人头颈部 RMS 的 5 年生存率仅约为 36%^[5-6]。近半个世纪以来, 现有的细胞毒药物联合放射治疗治疗成人头颈部 RMS 的疗效已达瓶颈。研究表明某些基因重排、突变或信号通路的改变在 RMS 发生、发展及预后中发挥着重要作用^[7]。因此, 识别驱动 RMS 细胞恶性转化的特异性分子机制, 并寻找新的预测因子及治疗靶点是未来改善 RMS 疗效的研究方向。研究表明, 肿瘤干细胞标志物 lin-28 同源基因 B (lin-28 homolog B, LIN28B) 的表达与多种恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[8], 然而 LIN28B 在 RMS 中的作用目前未见报道。本研究通过检测成人头颈部 RMS 组织中 LIN28B 蛋白的表达, 分析 LIN28B 蛋白表达与 RMS 患者临床病理特征的关系, 并进一步探讨其对患者预后的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2015 年 12 月在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院放疗科接受治疗的

成人头颈部 RMS 患者 22 例, 年龄为 16~75 岁, 中位年龄为 30 岁; 男 14 例, 女 8 例; 肿瘤原发于筛窦、鼻腔、上颌窦、鼻咽的患者分别为 10、6、5、1 例。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 16 周岁; (2) 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体力状况 (performance status, PS) 评分为 0~1 分; (3) 在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院接受活组织检查或手术治疗, 并经组织病理学确诊为 RMS; (4) 初次诊断为头颈部 RMS 患者, 既往未接受化学治疗或放射治疗; (5) 无明显心、肝、肾功能障碍和血液系统疾病; (6) 有完整的临床随访资料, 随访期 ≥ 1 年或至患者死亡。随机选取 5 例因其他实体肿瘤在复旦大学附属肿瘤医院行手术切除患者的正常横纹肌组织作为阴性对照。5 例患者分别为 29 岁右肩部侵袭性瘤病女性患者、30 岁右臀部腺泡状软组织肉瘤女性患者、37 岁右乳浸润性导管癌女性患者、43 岁胸背部梭形细胞肉瘤男性患者和 66 岁左大腿黏液纤维肉瘤男性患者。本研究通过复旦大学附属眼耳鼻喉科医院伦理委员会审批。

1.2 免疫组织化学染色 采用免疫组织化学染色检测组织标本中 LIN28B 蛋白表达情况。LIN28B 一抗购自美国 Cell Signaling 公司 (#4196S), 稀释浓度 1 : 50, 以 PBS 代替一抗作为阴性对照。每张切片在高倍镜 ($\times 200$) 下随机观察 5 个视野, 每个视野计数 100 个肿瘤细胞。采用半定量积分法对每张切片的阳性细胞百分比及阳性细胞染色强度分别进行分级计分, 然后根据这 2 项的乘积确定其阳性强度。染色强度分为 4 级: 无染色 0 分, 弱染色 1 分, 中等染色 2 分, 强染色 3 分; 阳性细胞百分比: $< 5\%$ 为 0 分, $5\% \sim 25\%$ 为 1 分, $26\% \sim 50\%$ 为 2 分, $> 50\%$ 为 3 分。组织学评分 (染色强度 $\times$ 阳性细胞百分比) 0~1 分为-, 2~3 分为+, 4~6 分为++, ≥ 6 分为+++; 其中 0~3 分定义为低表达, ≥ 4 分定义为高表达。

1.3 随访 采用电话或门诊的方式进行随访, 随

访截止日期为 2019 年 10 月 30 日。总生存期定义为病理确诊时间至死亡或至随访截止日期。无进展生存期定义为病理确诊时间至患者出现疾病进展或死亡或至随访截止日期。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用 Fisher 确切概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法并进行 log-rank 检验。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结 果

2.1 LIN28B 在成人头颈部 RMS 组织标本中的表达 免疫组织化学染色结果显示, LIN28B 蛋白在成人头颈部 RMS 肿瘤组织中呈阳性表达, 表现为细胞质染色呈棕黄色 (图 1A~1C), 在正常横纹肌组织中呈阴性表达 (图 1D)。根据组织学评分, 22 例 RMS 患者中 12 例 LIN28B 呈低表达 (0~3 分), 10 例呈高表达 (≥ 4 分)。

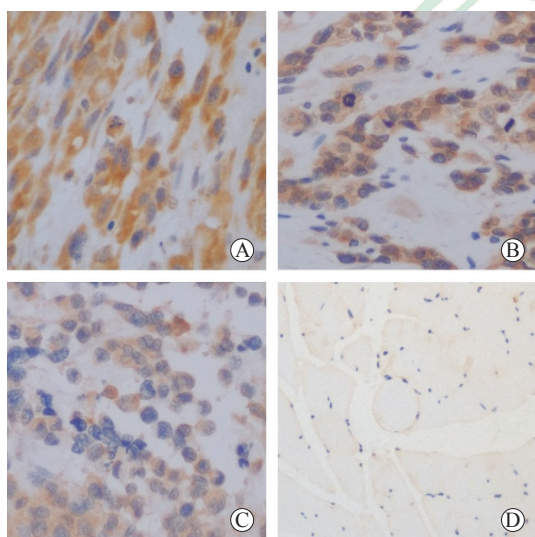


图 1 免疫组织化学染色检测 LIN28B 蛋白在成人头颈部 RMS 组织及正常横纹肌组织中的表达

Fig 1 Expression of LIN28B protein in adult head and neck RMS tissues and normal striated muscle tissues determined by immunohistochemistry

A-C: Strong (A), medium (B) and weak (C) expression of LIN28B in RMS tissues; D: Expression of LIN28B in normal striated muscle tissues. LIN28B: lin-28 homolog B; RMS: Rhabdomyosarcoma. Original magnification: $\times 200$

2.2 成人头颈部 RMS 组织中 LIN28B 表达与患者临床病理特征的关系 如表 1 所示, 与胚胎性 RMS、肿瘤大小 ≤ 5 cm 的患者相比, LIN28B 在非胚胎性 RMS、肿瘤大小 > 5 cm 患者的肿瘤组织中表达水平较高 ($P=0.020$ 、 0.030); LIN28B 表达与患者性别、年龄、淋巴结转移与否、TNM 分期、危险分组及颅底骨质破坏与否无关 (P 均 > 0.05)。

表 1 成人头颈部 RMS 组织中 LIN28B 表达与患者临床病理特征的关系

Tab 1 Relationship between LIN28B expression and clinicopathological parameters of adult head and neck RMS patients

Parameter	N	LIN28B expression		P value
		Low	High	
Gender				0.204
Male	14	6	8	
Female	8	6	2	
Age (year)				0.670
≤ 30	11	5	6	
> 30	11	7	4	
Histological type				0.020
Embryonal	15	11	4	
Non-embryonal	7	1	6	
Tumor size (cm)				0.030
≤ 5	11	9	2	
> 5	11	3	8	
Lymph node metastasis				0.415
No	9	6	3	
Yes	13	6	7	
TNM stage				0.126
II	4	4	0	
III	14	7	7	
IV	4	1	3	
Risk group				0.293
Intermediate	18	11	7	
High	4	1	3	
Cranial base bony erosion				0.670
No	11	7	4	
Yes	11	5	6	

RMS: Rhabdomyosarcoma; LIN28B: lin-28 homolog B

2.3 成人头颈部 RMS 组织中 LIN28B 表达与患者生存期的关系 22 例 RMS 患者中位随访时间为 78.4 (7.6~140.1) 个月, 至随访截止日期共有 18 例患者发生疾病进展并死亡, 存活的 4 例患者中 3 例无病生存。Kaplan-Meier 法分析结果 (表 2) 显示, 非胚胎性 RMS、高 TNM 分期、高危险分组及 LIN28B 高表达患者的中位无进展生存期较短 (P 均 < 0.05); 高 TNM 分期及 LIN28B 高表达患者的中位总生存期较短 (P 均 < 0.05)。如图 2A、2B 所示, 22 例 RMS 患者的中位无进展生存期及中位总生存期分别为 12.4 个月及 17.9 个月, 5 年无进展生存率及总生存率分别为 11.4% 及 13.6%; 其中初治无远处转移的 18 例患者 5 年无进展生存率及总生存率分别为 13.9% 及 16.7%。LIN28B 低表达 RMS 患者的中位无进展生存期为 17.9 个月, 长于高表达者的 8.2 个月, 差异有统计学意义 ($P=0.003$); LIN28B 低表达 RMS 患者的中位总生存期为 23.5 个月, 长于高表达者的 10.9 个月, 差异有统计学意义 ($P=0.009$)。见图 2C、2D。

表2 不同临床病理特征成人头颈部 RMS 患者的
中位无进展生存期和中位总生存期

Tab 2 mPFS and mOS of adult head and neck RMS
patients with different clinicopathological parameters

(month)				
Parameter	mPFS	P value	mOS	P value
Gender		0.266		0.094
Male	11.0		13.8	
Female	12.4		19.6	
Age (year)		0.397		0.177
≤30	9.0		13.0	
>30	14.5		23.2	
Histological type		0.017		0.113
Embryonal	17.0		23.2	
Non-embryonal	8.2		11.7	
Tumor size (cm)		0.161		0.194
≤5	17.9		23.5	
>5	9.1		13.8	
Lymph node metastasis		0.471		0.353
No	14.5		23.2	
Yes	11.1		13.8	
TNM stage		0.017		0.026
II	13.7		NR	
III	14.5		15.5	
IV	6.1		10.7	
Risk group		0.008		0.052
Intermediate	14.5		19.4	
High	6.1		10.7	
Cranial base bony erosion		0.205		0.730
No	13.7		17.9	
Yes	12.4		19.4	
LIN28B expression		0.003		0.009
Low	17.9		23.5	
High	8.2		10.9	

RMS: Rhabdomyosarcoma; mPFS: Median progression-free survival; mOS: Median overall survival; LIN28B: lin-28 homolog B; NR: Not reached

3 讨论

RMS 是儿童及青少年最常见的软组织肿瘤,占儿童软组织肿瘤的 54%~70%; RMS 也可发生于成人各年龄阶段,成人 RMS 约占全部 RMS 病例的 40%^[4]。基于风险分层的多学科综合治疗、长程规律化学治疗及放射治疗技术的进展使儿童 RMS 的疗效明显改善,目前 5 年总生存率约为 60% 左右^[4,9]。但是半个世纪以来成人 RMS 治疗进展甚微,多种细胞毒药物的加入并未转化为患

者的明显生存获益,成人 RMS 的 5 年总生存率仅为 27%^[4],这提示其与儿童 RMS 临床特征及生物学行为不尽相同。35%~40% 的成人 RMS 发生于头颈部,根据肿瘤原发部位和预后差异又分为眼眶部、脑膜旁(包括鼻咽/鼻腔、鼻旁窦、咽旁、颞下窝、中耳/乳突、翼突等)、非眼眶部非脑膜旁 RMS^[1,10]。其中原发脑膜旁 RMS 约占头颈部 RMS 的 50%^[4],并且作为明确的预后不良部位被纳入 TNM 治疗前分期系统。本组 RMS 患者的原发部位包括鼻咽、鼻腔、筛窦及上颌窦,均是脑膜旁部位,因而本组患者的预后很差,中位无进展生存期及中位总生存期分别为 12.4 个月及 17.9 个月,5 年总生存率仅为 13.6%。其中初治无远处转移的 18 例患者 5 年总生存率为 16.7%,这与国内上海交通大学医学院附属第九人民医院的单中心回顾性研究结果几乎一致:40 例成人脑膜旁 RMS 患者的 5 年总生存率为 17%^[6]。本研究提示肿瘤的组织学类型为非胚胎性、高 TNM 分期及高风险分组与不良预后有关,但未发现肿瘤大小、局部淋巴结转移与否与生存期有关,这可能是因为本研究样本量较小所致。

LIN28B 及其旁系同源物 LIN28A 是高度保守的 RNA 结合蛋白,同属于 LIN-28 家族,其特征是存在 1 个冷休克结构域和 1 对 CCHC 锌指结构域^[11]。LIN28 家族参与许多生物学过程,包括细胞发育、多能性、重编程和肿瘤发生^[11]。LIN28B 最早被发现在人类肝细胞癌中过度表达并克隆,现已发现其在多种人恶性肿瘤中介导细胞的恶性转化,促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,并维持肿瘤细胞的干性^[11]。LIN28B 可通过直接与 mRNA 结合或通过阻止微 RNA (microRNA, miRNA) 的成熟从而调节基因表达,其潜在机制包括 let-7 依赖性通路和 let-7 非依赖性通路^[8,12]。人类有 13 个密切相关的 let-7 家族成员,介导了重要的生物学功能。LIN28B 可通过阻断抑癌基因 let-7 miRNA 家族的成熟抑制细胞增殖、促进分化及抑制胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS)、Akt、鼠类肉瘤病毒癌基因 (kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)、高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group AT-hook 2, HMGA2)、重组人 N-myc 原癌基因蛋白 (recombinant human N-myc proto-oncogene protein, MYCN) 等的表

达,从而抑制 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、Ras/MAPK 等信号通路^[8],此即 let-7 依赖性通路。此外, LIN28B 可通过直接结合 mRNA 调节转录后翻译而调控基因表达,即 let-7 非依赖性通路。如在乳腺癌细胞中 LIN28B 可与人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2,

HER2) mRNA 结合促进 HER2 表达,从而促进恶性表型^[13]。上述 2 种调控机制也可能并存,如视神经母细胞瘤中既存在 LIN28B 通过 let-7 调控下游 RAN 结合蛋白 2 (RAN binding protein 2, RANBP2),也存在 LIN28B 直接与 mRNA 结合调控基因表达^[14]。

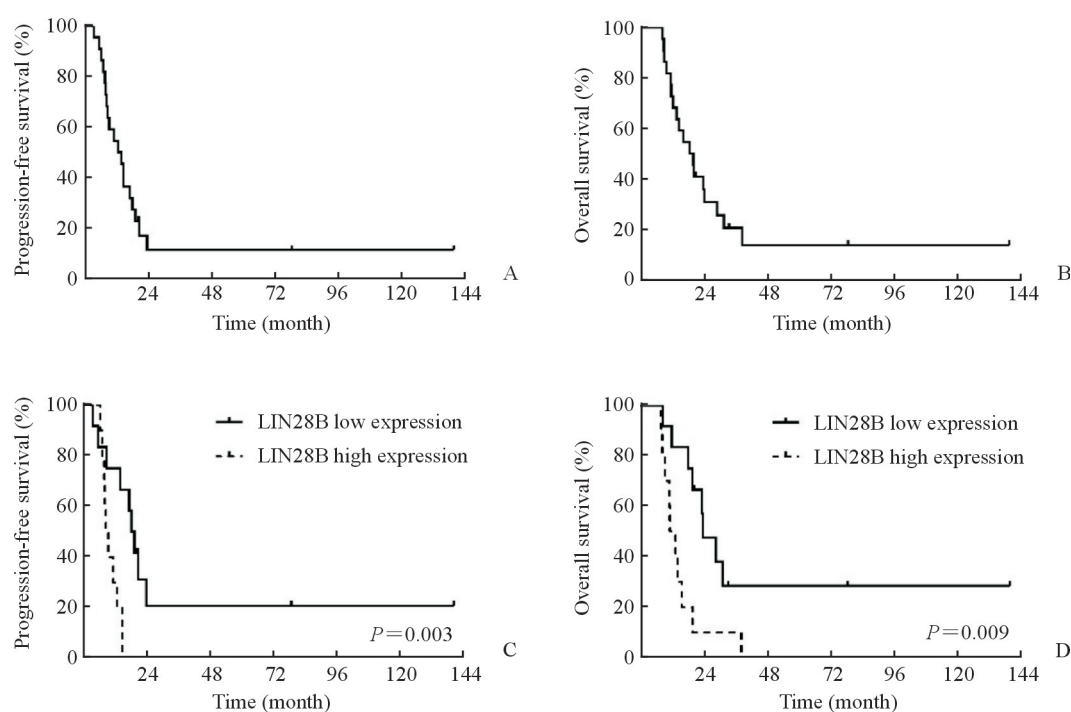


图2 成人头颈部 RMS 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig 2 Kaplan-Meier survival curves of adult head and neck RMS patients

A, B: Progression-free survival (A) and overall survival (B) of the whole cohort; C, D: Progression-free survival (C) and overall survival (D) of patients with different LIN28B expression. RMS: Rhabdomyosarcoma; LIN28B: lin-28 homolog B

大量研究表明 LIN28B 在多种人肿瘤组织及细胞系中高表达,是多种肿瘤的预后因子。目前已发现 LIN28B 在 3 个胚层起源的多种成人进展期恶性肿瘤中均有高表达,如肝细胞癌、食管癌、胃癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌及口腔鳞癌等,并且与不良预后有关^[12]。Wu 等^[15]报道 72 例口腔鳞癌中 LIN28B 表达水平升高,并且与性别、肿瘤分化及患者生存有关。Wang 等^[16]发现正常口腔上皮中 LIN28B 呈阴性或低表达,而在 7,12-二甲基苯并蒽 (7,12-dimethyl-1,2-benzanthracene, DMBA) 诱导的口腔鳞癌模型中,上皮不典型增生和侵袭性癌组织中 LIN28B 表达增高;在 67.2% (39/58) 的口腔鳞癌患者中检测到 LIN28B 高表达,并与肿瘤大小及临床分期显著相关;LIN28B 高表达者的总生存期明显缩短,LIN28B 表达水平是患者总生存的独

立预后因素。另有研究发现 LIN28B 的表达水平与胃癌患者总生存期呈负相关;相比胃上皮细胞,胃癌细胞中 LIN28B 的表达水平显著增加;LIN28B 过表达增加了胃癌细胞的球体形成及胃癌干性相关标志物的表达,并降低了胃癌细胞对顺铂的敏感性^[17]。Zhang 等^[18]的 meta 分析显示,LIN28B 表达增加与恶性肿瘤患者缩短的总生存期和无复发生存期/无病生存期/无进展生存期显著相关,合并 HR 分别为 1.72 (95% CI 1.43~2.08) 和 2.35 (95% CI 1.61~3.43)。本研究结果显示,LIN28B 高表达是患者预后不良指标之一,这一发现与此前在其他多种实体肿瘤中的报道一致,即成人头颈部 RMS 患者中存在 LIN28B 高表达者更容易发生疾病进展、总生存期更短。

综上所述,成人头颈部 RMS 中肿瘤干细胞标

志物LIN28B的表达与肿瘤大小及组织学类型有关,LIN28B表达水平可以作为判断成人头颈部RMS预后的指标之一。后续研究将进一步在分子水平探讨LIN28B对RMS细胞系的影响及作用机制,以期为RMS的治疗提供新靶点。

[参考文献]

- [1] CASEY D L, WOLDEN S L. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: a multimodal approach[J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2018, 79: 58-64.
- [2] JO V Y, FLETCHER C D. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition[J]. *Pathology*, 2014, 46: 95-104.
- [3] AMER K M, THOMSON J E, CONGIUSTA D, DOBITSCH A, CHAUDHRY A, LI M, et al. Epidemiology, incidence, and survival of rhabdomyosarcoma subtypes: SEER and ICES database analysis[J]. *J Orthop Res*, 2019, 37: 2226-2230.
- [4] SULTAN I, QADDOUMI I, YASER S, RODRIGUEZ-GALINDO C, FERRARI A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3391-3397.
- [5] PENG K A, GROGAN T, WANG M B. Head and neck sarcomas: analysis of the SEER database[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151: 627-633.
- [6] WU Y, LI C, ZHONG Y, GUO W, REN G. Head and neck rhabdomyosarcoma in adults[J]. *J Craniofac Surg*, 2014, 25: 922-925.
- [7] SEKI M, NISHIMURA R, YOSHIDA K, SHIMAMURA T, SHIRAISHI Y, SATO Y, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7557. doi: 10.1038/ncomms8557.
- [8] WANG T, WANG G, HAO D, LIU X, WANG D, NING N, et al. Aberrant regulation of the LIN28A/LIN28B and let-7 loop in human malignant tumors and its effects on the hallmarks of cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 125. doi: 10.1186/s12943-015-0402-5.
- [9] PEREZ E A, KASSIRA N, CHEUNG M C, KONIARIS L G, NEVILLE H L, SOLA J E. Rhabdomyosarcoma in children: a SEER population based study[J/OL]. *J Surg Res*, 2011, 170: e243-e251. doi: 10.1016/j.jss.2011.03.001.
- [10] TURNER J H, RICHMON J D. Head and neck rhabdomyosarcoma: a critical analysis of population-based incidence and survival data[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 145: 967-973.
- [11] ZHOU J, NG S B, CHNG W J. LIN28/LIN28B: an emerging oncogenic driver in cancer stem cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45: 973-978.
- [12] TSIALIKAS J, ROMER-SEIBERT J. LIN28: roles and regulation in development and beyond[J]. *Development*, 2015, 142: 2397-2404.
- [13] FENG C, NEUMEISTER V, MA W, XU J, LU L, BORDEAUX J, et al. Lin28 regulates HER2 and promotes malignancy through multiple mechanisms[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11: 2486-2494.
- [14] SCHNEPP R W, KHURANA P, ATTIYEH E F, RAMAN P, CHODOSH S E, OLDRIDGE D A, et al. A LIN28B-RAN-AURKA signaling network promotes neuroblastoma tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28: 599-609.
- [15] WU T, JIA J, XIONG X, HE H, BU L, ZHAO Z, et al. Increased expression of Lin28B associates with poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8: e83869. doi: 10.1371/journal.pone.0083869.
- [16] WANG D, ZHU Y, WANG Y, LI Z, YUAN C, ZHANG W, et al. The pluripotency factor LIN28B is involved in oral carcinogenesis and associates with tumor aggressiveness and unfavorable prognosis[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15: 99. doi: 10.1186/s12935-015-0252-7.
- [17] WANG X, HU H, LIU H. RNA binding protein Lin28B confers gastric cancer cells stemness via directly binding to NRP-1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 383-389.
- [18] ZHANG J, XU A, MIAO C, YANG J, GU M, SONG N. Prognostic value of Lin28A and Lin28B in various human malignancies: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 79. doi: 10.1186/s12935-019-0788-z.

[本文编辑] 杨亚红