

·综述 General review·

宫颈腺癌及其血管内介入治疗

吕益忠, 陈亚梅

【摘要】与鳞癌比较,年轻患者中宫颈腺癌发病呈上升趋势,预后亦较差。传统的放疗和静脉途径化疗在肿瘤的治疗中均难以取得好的疗效。宫颈腺癌的分子生物学行为有别于鳞癌。其原发灶与局部浸润灶均较长时间局限于盆腔内,这为宫颈腺癌的血管内介入治疗提供了可靠的临床病理学基础。本文就宫颈腺癌的临床病理特点、分子生物学研究及血管内介入治疗作一综述。

【关键词】宫颈腺癌;分子生物学;介入

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2008)-10-0750-04

Intravascular interventional therapy for uterine cervical adenocarcinoma Lü Yi-zhong, CHEN Ya-mei.
Affiliated Zhenjiang Municipal 4th Hospital, Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China

【Abstract】Adenocarcinoma of the uterine cervix shows an upward trend in younger patients with poorer prognosis in comparing with squamous carcinoma. The traditional radiotherapy and intravenous route chemotherapy are all difficult in treating uterine cervical adenocarcinoma due to different biomolecular characterization with that of the squamous cell carcinoma. Because of long term growth for primary lesion and infiltration with limitation inside the pelvis, provides a reliable clinico-pathologic basis for intra-vascular interventional treatment. This article presents a comprehensive statement of clinico-pathologic, biomolecular investigation and intravascular intervention for uterine cervical carcinoma. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 750-753)

【Key words】Adenocarcinoma; Uterine cervix; Biomolecular; Interventional treatment

宫颈腺癌占宫颈癌的 10% ~ 34%^[1-3],是危害妇女健康的重要疾病,病因尚未完全明了。近 20 年来,病毒致癌作用受到重视,经性传播的人体乳头瘤病毒(HPV)感染可能是致病因素之一。尤其是 HPV-16、18 型为高危险性亚型,其次是 31 和 33 型。虽然近十年经过不断努力,宫颈癌的 5 年生存率不断提高,而在宫颈腺癌的发病率和死亡率的控制上并没有取得进展。与宫颈鳞癌比较,宫颈腺癌在年轻患者中呈上升趋势,预后亦较差^[4,5]。

1 宫颈腺癌的临床病理特点

宫颈腺癌主要来自宫颈管,显微镜检可分为黏液腺癌、宫颈恶性腺瘤和鳞腺癌。1967 年, Lona 等^[6]报道,宫颈腺癌首选放疗;之后又有人报道宫颈腺癌手术治疗与放疗疗效相同,甚至术后复发的风险更高。但随后多年的研究认为,宫颈腺癌对放疗

不如鳞癌敏感,对于早期患者,手术治疗较放疗预后好。单因素、多因素分析均显示肿瘤大小、有无淋巴结转移是影响预后的因素。Chargui 等^[7]认为宫颈腺癌的不良预后因素包括年龄大于 50 岁、肿瘤直径大于 4 cm、临床分期、肿瘤分级、淋巴结及淋巴血管间隙受累。多因素分析显示肿瘤分期和淋巴结转移与预后显著相关。随着宫颈腺癌的发病有年轻化趋势,放疗治疗会导致卵巢丧失功能、阴道萎缩等不良后果。传统常用的破坏卵巢等功能的术前放疗,逐渐被术前新辅助化疗所取代^[8]。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)是在手术前给予辅助化疗,它不但能有效缩小肿瘤体积,增加手术切除概率,而且能减少淋巴结和脉管内的亚临床转移灶,提高巨块型和中晚期宫颈癌的治愈率。NACT 后首选手术治疗,已成为治疗中青年宫颈癌患者的发展趋势。随着肿瘤化疗的基础与临床研究的迅速发展,化疗药物的不断开发及给药途径和方法的改进,宫颈癌的化疗越来越受到国内外学者的重视。理论上对于局部晚期宫颈癌施行 NACT 的

主要意义在于:① 避免体内潜伏的继发灶在原发灶切除后由于体内肿瘤总量减少而加速生长。② 避免体内残留的肿瘤在术后因血凝机制加强及免疫抑制而容易转移。③ 使手术时肿瘤细胞活力低,不易播散入血。④ 肿瘤缩小,有利手术切除并可从切除肿瘤标本了解化疗敏感性。⑤ 化疗若能消灭免疫抑制细胞,反而可加强机体免疫力,即使化疗使身体免疫机制受抑制,2 周后仍可因反跳现象而恢复。⑥ 早期化疗可防止远处转移。近年来大量研究证明通过术前 NACT,降低肿瘤分期,提高手术切除率,使原来不能手术的患者获得手术机会,并可降低盆腔淋巴结转移率、盆腔及远处复发率,提高生存率。术前 NACT 并不增加手术合并症,是比较安全的方法。

文献报道,以铂类为基础的联合化疗的有效率多在 80% 以上,其中完全缓解率可达到 9%~18%^[8]。程晓东等^[9]通过分析接受静脉途径 NACT 的局部晚期宫颈癌患者的临床病理资料,认为化疗患者的近期疗效与病理类型有关,鳞癌患者的有效率明显高于腺癌;而与其他因素无关($P>0.05$)。化疗有效者手术后盆腔淋巴结阳性率,宫旁血管癌栓阳性率为,均明显低于化疗无效者(分别为 3/6、2/6; $P<0.05$)。NACT 后患者的总 5 年生存率为 89%,其中化疗有效者 5 年生存率为 100%,明显高于化疗无效者(46%, $P<0.05$)。

2 宫颈腺癌的分子生物学

宫颈腺癌生物学行为有别于宫颈鳞癌^[10,11]。Rguello 等^[11]通过观察肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)及 MMP₂、MMP₉ 和 TIMP₁、TIMP₂ 在宫颈鳞癌与腺癌组织中的表达情况,观察到 MVD 在宫颈腺癌中较鳞癌高。MMP₂ 在宫颈鳞癌的阳性表达强度较腺癌高;MMP₉、TIMP₁ 在腺癌的阳性表达较鳞癌高;TIMP₂ 在两组间相比差异无统计学意义。在宫颈癌的临床病理特征中,MMP₂ 和 MMP₉ 在鳞癌和腺癌中的表达不一,而 TIMP₁ 始终是在腺癌中的表达较鳞癌高;MMP 的肿瘤阳性表达在宫颈癌血管生成、癌细胞增殖和侵袭转移中起重要作用。过度表达者,宫颈癌血管生成能力显著增强、癌细胞增殖活跃、更易发生侵袭转移。宫颈腺癌较鳞癌恶性程度高的原因,可能与较高的 MVD 和 TIMP₁ 的高表达有关。Tsui 等^[12]认为肿瘤组织中 HPV16/18 感染可激活生存素基因,使生存素蛋白表达显著增加,从而有效抵制 PTEN (phosphatase and tensin

homologue deleted from chromosome 10) 对它的负调控,使细胞凋亡明显减少,细胞出现过度增殖并不断朝着恶性方向发展,生存素基因是一种最强的凋亡抑制因子,它通过 caspases 及促进细胞分裂两种途径抑制细胞凋亡。生存素基因一般只分布于胚胎组织,在成人正常组织中极少表达或不表达,但在恶性肿瘤中呈现高表达,且其含量越高,肿瘤恶性程度越高,淋巴结转移越广泛。它还与促凋亡因子、抑制凋亡因子、血管内皮因子、HPV 感染等有着广泛的相关性。组织微阵列技术结合原位杂交和免疫组化方法检测发现宫颈腺癌内 HPV 16/18 DNA 和 PTEN、生存素协同作用导致肿瘤的恶性转化,宫颈腺癌中 PTEN 阳性表达率降低^[13-15]。PTEN 是一种继 P 53 后又一重要的肿瘤抑制基因,又是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因,可通过信号转导途径阻断,VEGF mRNA 的表达,抑制血管生成,PTEN 在宫颈腺癌的缺失、变异导致血管生成旺盛,揭示了 PTEN 和生存素在宫颈腺癌发生发展中的作用。Kurooka 等^[16]研究 Fas 配体(FasL)的表达对肿瘤淋巴结转移和预后的影响,认为 FasL 的阳性表达与癌细胞对周围组织的侵袭程度,以及淋巴结转移有显著的相关性。认为 FasL 阳性表达的肿瘤细胞,可以诱导淋巴细胞凋亡,从而便于肿瘤细胞向周围组织侵袭,并向淋巴结转移。由于 FasL 阳性表达的癌细胞更易逃脱免疫系统监视,因而这部分患者预后往往较差。Wei 等^[17]通过 FCM 检测方法定量分析不同类型的宫颈癌组织中 VEGF IL-6 的表达,发现 VEGF 在鳞癌、腺癌中的表达明显高于正常宫颈组织($P<0.01$, $P<0.01$),且 VEGF 在腺癌中的表达明显高于鳞癌。VEGF、IL-6 对宫颈癌血管形成和发展的协同作用与宫颈癌的类型有关,VEGF、IL-6 的表达可能有助于推断宫颈癌的恶性度和预后,并为宫颈癌的临床治疗提供治疗靶点。

3 宫颈腺癌的血管内介入治疗

随着学科的发展,介入放射学方法已广泛应用于妇科恶性肿瘤的治疗并取得较好的近期疗效^[18-20]。血管内介入性动脉化疗栓塞作为综合治疗宫颈癌的手段之一,越来越为多的学者所认同。由于宫颈腺癌系局部进展型肿瘤,主要由子宫动脉供血,原发灶与局部浸润灶均较长时间局限于盆腔内,源于髂内动脉前干的子宫动脉,于宫颈外侧分为升降 2 支,升支供血给子宫体和附件,降支向宫颈供血并与阴道动脉分支相吻合。宫旁组织由源于

髂内动脉前干的多支血管供血, 血管侧支吻合丰富。这是对宫颈腺癌得以实施髂内动脉前干及子宫动脉进行血管化疗栓塞的病理解剖学基础。经子宫动脉或髂内动脉前干灌注大剂量、高浓度、有效的化疗药物, 明显增高抗癌药物在肿瘤组织内、子宫附件、阴道及邻近器官组织内的浓度研究表明, 动脉灌注化疗时癌组织中的药物浓度, 较静脉化疗高 2~8 倍。动脉化疗药物“首过效应”使疗效增强 10~100 倍, 药动学的研究表明, 局部药物浓度增加 1 倍, 杀伤肿瘤细胞的作用可增强 10 倍。以铂类为主的抗癌药物大多数属浓度依赖型抗癌剂, 长时间的药物高浓度, 提高了疗效, 同时栓塞本身还可通过阻断癌组织血供而使癌细胞缺血、缺氧坏死。Kobayashi 等^[20]针对局部晚期宫颈癌应用动脉灌注化疗, 术后病理检查发现, 其盆腔淋巴结转移率、宫旁转移率、血管间隙受侵率和阴道受侵率, 均低于未行动脉灌注化疗者, 充分说明动脉灌注化疗不仅能有效地缩小肿瘤体积, 使手术易于规范切除, 而且还能消除或减少上述不良预后因素, 提高生存率。动脉内化疗还能明显提高局部肿瘤细胞 Fas 和 FasL 的表达水平, 降低肿瘤细胞的隐蔽性, 促使肿瘤细胞被识别而死亡。而且, 介入治疗能有效地调整和增强淋巴细胞对肿瘤细胞的识别能力, 增强了机体局部的细胞免疫功能。

动脉内化疗栓塞后肿瘤的分子生物学性状改变及肿瘤的复发转移值得关注, 而肿瘤生长和转移需要新生血管形成为其提供氧和营养物质并清除代谢产物。近年来, 抗肿瘤血管生成治疗的研究取得了瞩目成就^[21-25]。宫颈腺癌肿瘤的 MVD 和 VEGF 的表达较鳞癌丰富, 肿瘤血管生成较鳞癌更旺盛。因此, 抑制和破坏肿瘤新生血管, 阻断肿瘤血供, 抑制肿瘤细胞增殖, 可能成为治疗肿瘤新手段。新近开发的抗肿瘤血管生成药物, 如血管生成抑素, 内皮抑素和肿瘤抑素等在动物实验中取得了好的效果。血管生成抑素作为一种内源性的血管生成抑制剂, 最初是由 O'Reilly 等发现的, 是一类由血浆纤溶酶原或纤溶酶降解产生的具有不同分子结构和不同强度抗血管活性的糖蛋白。Yokoyama 等^[21]曾在 2000 年的研究中使用鼠源性血管抑素蛋白治疗卵巢癌裸鼠皮下移植瘤, 结果显示血管抑素可以抑制卵巢肿瘤的生长, 明显降低 MVD, 增加细胞凋亡。随着研究的深入, 学者们认为, 其作用的产生可能与诱导血管内皮细胞凋亡, 抑制内皮细胞蛋白激酶 (ERK1 和 ERK 2) 的磷酸化, 特异性改变血管内皮

细胞的基因表达继而抑制其增殖等机制有关。肿瘤抑素是继血管生成抑素和内皮抑素之后, 最新发现的基底膜来源人胶原肿瘤血管生成抑制因子, 肿瘤抑素由 MMP₉ 蛋白水解酶从胶原蛋白 IV α 3 链水解而来, 是一种高效的内源性血管生成抑制剂, 其抗血管生成活性比内皮细胞抑制素 (endostatin) 强 10 倍^[25], 实验证明小分子可溶性的 21 肽作为肿瘤抑素具有抑制宫颈癌细胞的增殖和抑制宫颈肿瘤血管形成的效应, 从而导致肿瘤组织缺血、缺氧, 增殖下降甚至萎缩, 其抗肿瘤效应与顺铂相当, 但顺铂虽将肿瘤细胞大量杀死, 但并未抑制肿瘤血管形成, 肿瘤血管依然丰富, 肿瘤容易复发。对于很多抗肿瘤血管生成药物, 不同给药途径取得的疗效也不相同, 全身给药瘤内药物浓度低, 疗效不佳, 对生理性血管生成影响。血管内介入方法可望改变全身给药的不良影响, 这为血管内介入治疗在肿瘤抗血管生成中发挥作用奠定了基础。如通过肝动脉、门静脉和外周静脉给荷瘤动物注射 TNP-470, 其结果显示肝动脉给药途径抑制转移性肝癌效果最佳。对于宫颈腺癌, 由于其分子生物学和病理解剖的特点, 动脉血管内介入结合抗肿瘤血管生成治疗有望取得更大疗效。

综上所述, NACT 后首选手术治疗, 已成为治疗中青年宫颈癌患者的发展趋势, 由于宫颈腺癌在中青年患者中发病率上升, 且静脉途径的新辅助化疗在宫颈腺癌的应用效果并不满意, 血管内介入治疗将会在宫颈腺癌的综合治疗上得到很大应用。

[参考文献]

- [1] Chao A, Wang TH, Lee YS, et al. Molecular characterization of adenocarcinoma and squamous carcinoma of the uterine cervix using microarray analysis of gene expression [J]. Int J Cancer, 2006, 119: 91 - 98.
- [2] Wong YH, Sahota DS, Cheung TH, et al. Expression pattern associated with radiotherapy sensitivity in cervical cancer [J]. Cancer, 2006, 3: 189 - 195.
- [3] Fregnani JH, Latorre MR, Novik PR, et al. Assessment of pelvic lymph node micrometastatic disease in stages IB and IIA of carcinoma of the uterine cervix [J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16: 1188 - 1194.
- [4] Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. Gynecol Oncol, 2004, 92: 262 - 267.
- [5] Noriyuki M, Sumi T, Zhi X, et al. Vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and cyclooxygenase-2 influence

- prognosis of uterine cervical cancer in young women [J]. *Int J Oncol*, 2007, 31: 531 - 536.
- [6] Lona M, Tomicic I, Dotlic S, et al. Denocarcinoma of uterine cervix-prognostic significance of clinicopathologic parameters[J]. *Croat Med J*, 2005, 46: 397 - 403.
- [7] Chargui R, Damak T, Khorsi B, et al. prognostic factors and clinicopathologic characteristics of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. *Am J Obstet. Gynecol*, 2006, 194: 43 - 48.
- [8] Nagai N, Hirata E, Kusuda T, et al. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix responding to neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and cisplatin: a case report[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15: 1187 - 1190.
- [9] 程晓东, 谢 幸, 吕卫国, 等. 局部晚期宫颈癌新辅助化疗临床应用的进展[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85: 2154 - 2156.
- [10] Leung TW, Xue WC, Cheung AN, et al. Proliferation to apoptosis ratio as a prognostic marker in adenocarcinoma of uterine cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92: 866 - 872.
- [11] Rguel LO, Ramirez J, Perez H, et al. Matrix metallo proteinases-2, -3, and -9 secreted H by explants of benign and malignant lesions of the uterine cervix[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2004, 14: 333 - 340.
- [12] Tsui S, Inoe H, Yasuda K, et al. Reduced expression of PTEN protein and it s prognostic implications in invasive ductal carcinoma of the breast[J]. *Oncology*, 2005, 68: 3382 - 3404.
- [13] Yoshida H, Sumi T, Hyun Y, et al. Expression of survivin and matrix metallo proteinases in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Oncol Rep*, 2003, 10: 45 - 49.
- [14] Recoules-Arche A, Rouzier R, Rey A, et al. Does adenocarcinoma of uterine cervix have a worse prognosis than squamous carcinoma? [J] *Gynecol Obstet Fertil*, 2004, 32: 116 - 121.
- [15] Kang S, Kim M, Park IA, et al. Levation of cyclooxygenase-2 is related to lymph node metastasis in adenocarcinoma of uterine cervix[J]. *Cancer Lett*, 2006, 237: 305 - 311.
- [16] Kurooka M, Nuovo GJ, Caligiuri MA, et al. Cellular localization and function of Fas ligand (CD95L) in tumors[J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 1261 - 1265
- [17] Wei LH, Kuo ML, Chen CA, et al. Interleukin-6 in cervical-cancer: The relationship with VEGF[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 82: 49 - 56.
- [18] Strecker EP, Heber R, Boos I, et al. Preliminary experience with locoregional intraarterial chemotherapy of uterine cervical orendometrial cancer using the peripheral imp lantable port system (PIPS) : a feasibility study [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2003, 26: 118 - 120.
- [19] Ikeda O, Mizukami N, Murata Y, et al. Randomized comparison of intraarterial chemotherapy versus intraarterial chemotherapy and gelfoam embolization for treatment of advanced cervical carcinoma [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2005, 28: 736 - 743.
- [20] Kobayashi K, Furukawa A, Takahashi M, et al. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer: clinical efficacy and factors influencing response [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2003, 26: 234 - 241.
- [21] Yokoyama Y, Dhanabal M, Griffioen AW, et al. Synergy between angiostatin and endostatin: inhibition of ovarian cancer growth [J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 2190 - 2196.
- [22] Kim KS, Park YS. Antitumor effects of angiostatin K123 and end-ostatin genes coadministered by the hydrodynamic2ics2based transfection method[J]. *Oncol Res*, 2005, 15: 343 - 350.
- [23] Downs LS, Jr Rogers LM, Yokoyama Y, et al. Thalidomid-eand angiostatin inhibit tumor growth in a murine xenograft model of human cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 98: 203 - 210.
- [24] Chi SL, Pizzo SV. Angiostatin is directly cytotoxic totumor cells at low extracellular pH: a mechanism dependent on cell surface associated ATP synthase[J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 875 - 882.
- [25] Hamano Y. Physiological levels of tumstatin, a fragment of collagen IV alpha 3 chain, are generated by MMP29 proteolysis and suppress angiogenesis via alpha V beta 3 integrin [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3: 5892 - 6011.
- [26] Maeshima Y, Lively JC. Tumstatin, an endothelial cell specific inhibitor of protein synthesis [J]. *Science*, 2002, 295: 140 - 143.

(收稿日期:2007-12-24)

作者: 吕益忠, 陈亚梅, Lu Yi-zhong, CHEN Ya-mei
 作者单位: 江苏大学附属镇江市第四人民医院, 212001
 刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**
 英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
 年, 卷(期): 2008, 17(10)
 被引用次数: 0次

参考文献(26条)

1. Chao A, Wang TH, Lee YS. Mdeca1ar characterization of adenocarcinoma and squamous carcinoma of the uterine cervix using microarray analysis of gene expression 2006
2. Wong YH, Sahota DS, Cheung TH. Expression pattern associated with radiotherapy sensitivity in cervical cancer 2006
3. Fregnani JH, Laterre MR, Novik PR. Assessment of pelvic lymph node micrometastatic disease in stages IB and IIA of carcinoma of the uterine cervix 2006
4. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix 2004
5. Noriyuki M, Sumi T, Zhi X. Vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and cyclooxygenase-2 influence prognosis of uterine cervical cancer in young women 2007
6. Lons M, Tomieic I, Dotlic S. Adenocarcinoma of uterine cervix-prognostic significance of clinicopathologic parameters 2005
7. Chili R, Domak T, Khormi B. Prognostic factors and clinicopathologic characteristics of invasive adenocarcinoma of the uterine cervix 2006
8. Nagai N, Hiram E, Kusuda T. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix responding to neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and cisplatin: a case report 2005
9. 程晓东, 谢幸, 吕卫国. 局部晚期宫颈癌新辅助化疗临床应用的进展[期刊论文]-中华医学杂志 2005
10. Leung TW, Xue WC, Cheung AN. Proliferation to apoptosis ratio as a prognostic marker in adenocarcinoma of uterine cervix 2004
11. Rguel LO, Bamirez J, Perez H. Matrix metalloproteinases-2, -3, and -9 secreted by explants of benign and malignant lesions of the uterine cervix 2004
12. Tsui S, Inoue H, Yasuda K. Reduced expression of PTEN protein and its prognostic implications in invasive ductal carcinoma of the breast 2005
13. Yoshida H, Sumi T, Hyun Y. Expression of survivin and matrix metalloproteinases in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix 2003
14. Recoules-Arche A, Rouzler R, Rey A. Does adenocarcinoma of uterine cervix have a worse prognosis than squamous carcinoma? 2004
15. Kang S, Kim M, Park IA. Upregulation of cyclooxygenase-2 is related to lymph node metastasis in adenocarcinoma of uterine cervix 2006
16. Kurooka M, Nuovo GJ, Caligiuri MA. Cellular localization and function of Fas ligand (CD95L) in tumors 2002
17. Wei LH, Kuo ML, Chen CA. Interleukin-6 in cervical cancer: The relationship with VEGF 2001

18. [Strecker EP, Heber R, Boos I Preliminary experience with locoregional intraarterial chemotherapy of uterine cervical endometrial cancer using the peripheral implantable port system \(PIPS\): a feasibility study 2003](#)
19. [Ikeda O, Mizukami N, Murata Y Randomized comparison of intraarterial chemotherapy versus intraarterial chemotherapy and gel foam embolization for treatment of advanced cervical carcinoma 2005](#)
20. [Kobayashi K, Furukawa A, Takahashi M Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer: clinical efficacy and factors influencing response 2003](#)
21. [Yokoyama Y, Dhanabal M, Grillo AW Synergy between angiostatin and endostatin: inhibition of ovarian cancer growth 2000](#)
22. [Kim KS, Park YS Antitumor effects of angiostatin K123 and endostatin genes coadministered by the hydrodynamic based transfection method 2005](#)
23. [Downs LS, Jr Rogers LM, Yokoyama Y Tumor angiostatin inhibit tumor growth in a murine xenograft model of human cervical cancer 2005](#)
24. [Chi SL, Pizzo SV Angiostatin is directly cytotoxic to tumor cells at low extracellular pH: a mechanism dependent on cell surface associated ATP synthase 2006](#)
25. [Hamano Y Physiological levels of tumstatin, a fragment of collagen IV alpha 3 chain, are generated by MMP29 proteolysis and suppress angiogenesis via alpha V beta 3 integrin 2003](#)
26. [Maeshima Y, Lively JC Tumstatin, an endothelial cell specific inhibitor of protein synthesis 2002](#)

相似文献(3条)

1. 期刊论文 薛志雯 人类乳头瘤病毒与宫颈癌 - 齐齐哈尔医学院学报 2009, 30 (5)

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,在全球女性恶性肿瘤中其发病率仅次于乳腺癌,在发展中国家则居首位。据资料显示,我国目前宫颈癌患者约40万,每年新增患者超过13万,每年有3~5万女性死于宫颈癌,死亡率为11.34%,居女性死亡率之首[1]。自70年代以来,人类乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)感染与宫颈癌的关系一直是众多肿瘤学家和病毒学家关注的焦点。随着分子生物学与流行病学的发展,人类乳头瘤状病毒感染与下生殖道疾病关系研究的不断深入,发现人类乳头瘤病毒感染与宫颈癌的发生密切相关。国际癌症研究中心(IARC)专题讨论会(1995)年明确提出HPV感染是宫颈癌的主要危险因素。现在流行病学资料结合实验室的证据已经确定了HPV与宫颈癌的病因关系。HPV有很多亚型,各亚型在宫颈浸润癌中,以16型多见,宫颈腺癌中以HPV18型多见,而与鳞癌关系最大的是HPV16型。

2. 期刊论文 李华, 高国兰 HPV与宫颈癌的研究进展 - 实用癌症杂志 2007, 22 (4)

宫颈癌是1种常见的妇科恶性肿瘤,全世界每年的新发病例约为47万人,并导致30万人死亡,是仅次于乳腺癌而引起妇女死亡的重要原因[1, 2]。随着分子生物学与流行病学的发展,人类乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)感染与下生殖道疾病关系研究的不断深入,发现人类乳头瘤病毒感染与宫颈癌的发生密切相关。国际癌症研究中心(IARC)专题讨论会(1995)年明确提出HPV感染是宫颈癌的主要危险因素。现在流行病学资料结合实验室的证据已经确定了HPV与宫颈癌的病因关系。HPV有很多亚型,各亚型在宫颈浸润癌中,以16型多见,宫颈腺癌中以HPV18型多见,而与鳞癌关系最大的是HPV16型。

3. 学位论文 郭敏敏 Survivin在宫颈鳞、腺癌的表达及临床意义 2005

宫颈癌是全球最常见的妇科恶性肿瘤之一,其死亡率是女性肿瘤的第二位,全世界每年有近50万新发病例,其中超过半数病例因此而死亡。近年资料显示宫颈癌的发病率在逐年升高,尤其是在年轻妇女其发病率可达20%。宫颈癌的临床及分子生物学特性有别于宫颈鳞癌,其患者的五年生存率较宫颈鳞癌患者低,预后差,因此对宫颈癌特别是对宫颈腺癌的研究具有重要意义。

从流行病学上看,导致宫颈癌的病因是多方面的,如HPV感染,抑癌基因和癌基因的平衡失调,细胞凋亡机制的抑制等。其中肿瘤细胞的凋亡是当前肿瘤研究的热点。作为最近发现的凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAP)家族最重要的成员survivin,因其具有以下四方面的特点不同于家族其他成员而倍受关注。(1)独特的结构特点:IAP家族其他成员的结构中均存在2到3个串联的含有半胱氨酸/组氨酸的杆状病毒IAP重复区(BIR),相邻的羧基末端有一个环指结构,而survivin却只包含一个氨基端Zn²⁺结合的BIR结构,无环指结构,由一个40个氨基酸组成的α螺旋结构取代。此螺旋结构富含疏水基团,能与细胞纺锤体上的微管结合,为survivin抗凋亡根本之所在,无此结构的变异体就无抑制凋亡的功能。(2)特殊的组织分布:只在胚胎及胎儿期和几乎所有的肿瘤表达,而在成年正常人正常组织无表达或低表达。(3)明显的抗凋亡作用。(4)具有利用survivin反义寡核苷酸、survivin突变体进行的基因治疗、免疫治疗等多方面的治疗价值。因此研究survivin在宫颈癌中的表达具有一定的前沿性和实用性。

研究内容:(1) survivin在宫颈癌与慢性宫颈炎组织中的检测;(2) 宫颈鳞癌和宫颈腺癌survivin表达的检测,此前,尚未见到有足够样本数量的survivin在宫颈鳞癌和宫颈腺癌表达对比及相关临床意义的报道;(3) 分析survivin在宫颈癌中的表达与临床病理特征的相互关系,找出与预后相关的指标;(4) 分析了survivin胞核强阳性表达与宫颈病理类型、淋巴转移、肿瘤大小间的相关性,提出了survivin胞核强阳性表达可能与肿瘤细胞的增殖、分裂活性较survivin阳性表达相关性更加密切,它可反映肿瘤细胞生物学特性,预示不良预后的新观点。

资料:选择1997年~2004年间山东肿瘤医院病理科经活检和手术切除宫颈组织蜡块标本60例,慢性宫颈炎10例,所有病例均为病理诊断确诊(根据Maier和Norris提出的诊断标准确定宫颈原发腺癌)且患者具有完整病理资料。每个蜡块标本连续4μm切片,留1张行HE染色用做组织学分类,另备6μm切片用于此项研究之后的PCR与survivin在宫颈癌表达相关性的研究之用。设已知阳性对照及阴性对照,所有切片采用同批试剂检测。随访方式为电话、信访及门诊定期复查方式进行。在60例宫颈癌患者中腺癌30例(腺癌16例,鳞腺癌5例,透明细胞癌7例,子宫内膜样腺癌2例。)鳞癌30例。年龄(26~67)岁,平均48.3岁。大于48岁的有36例,小于48岁的有24例。病理分级:G1级26例, G2~G3级34例。根据1995年再次修订后的国际妇产科联盟(FIGO)提出的分期标准进行临床分期: I期12例, II期33例, III~IV期15例。手术60例,行放疗42例,有淋巴结转移的24例,无淋巴结转移的36例。

实验方法:该组实验方法采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶连接免疫组化方法(SP法), 羊抗人survivin单克隆抗体及SP试剂盒均为福州迈新生物技

术开发有限公司产品，操作步骤按说明书进行，设阳性对照及阴性对照。所有切片采用同批试剂检测，随访方式为电话、信访及门诊定期复查方式进行。

免疫组化结果判定：在组织切片中显示胞质或胞核染成淡黄色至棕黄色者为阳性细胞标志，记录胞核的阳性数量和比例及程度。参照Lgaws等方法，每张切片在400倍显微镜下顺序找5~10个视野，每个视野数100~200个细胞共计1000个细胞，计算每张切片上阳性细胞表达的百分数及胞质、胞核的阳性细胞表达的百分数。将阳性细胞数按其数量及显色强度分为3级：表达弱阳性(+)，即阳性细胞数<10%，显色强度为淡黄色或仅个别细胞呈黄至棕黄色；表达强阳性(+++)，即阳性细胞数>60%，多数细胞呈黄至棕黄色；表达中度阳性(++)，即阳性细胞数及显色强度介于弱阳性与强阳性之间。若阳性细胞少，但着色较强相应增加一级，阳性结果有两位以上的观察者观察，凡显色强度上背景无明显差别者为阴性。统计学方法：采用 χ^2 检验。

结果：

1. Survivin基因在慢性宫颈炎与宫颈癌中的阳性表达Survivin基因在慢性宫颈炎组织中的表达10例中只有1例阳性，9例阴性(1/10)，明显低于survivin宫颈腺癌中的表达80% (24/30) 及宫颈鳞癌中的表达56.67% (17/30)，差异显著($P<0.01$)。
2. Survivin基因在宫颈鳞癌与宫颈腺癌中的阳性表达Survivin在宫颈鳞癌中的阳性表达为56.67% (17/30)，在宫颈腺癌中的阳性表达为80% (24/30)，差异显著($p<0.05$)。
3. 宫颈鳞癌、宫颈腺癌中survivin基因表达与临床病理相关性Survivin基因的阳性表达与患者的年龄、肿瘤的大小、病理分级、临床分期无相关性($P>0.05$)，但与患者的病理分类有关，survivin在宫颈腺癌中呈现高表达，在其中四种病理分型中，又以腺癌为最高(15/16) ($p<0.05$)、与淋巴结转移有关($p<0.01$)。
4. Survivin胞核强阳性表达与临床病理相关性我们在survivin阳性表达中注意到(1)Survivin不仅在胞质中定位表达，而且还在胞核中定位表达。(2)survivin胞核强阳性表达与病理类型相关，在腺癌的表达为最高，以宫颈腺癌中的腺癌类型为最高(11/16)，差异显著($p<0.05$)。(3)survivin阳性表达与肿瘤大小无关，但survivin胞核强阳性表达肿瘤大小相关，差异显著($p<0.05$)。(4)Survivin胞核强阳性表达与有无淋巴结转移密切相关($p<0.01$)。

结论：

1. Survivin在宫颈癌组织中的阳性表达率明显高于在慢性宫颈炎的阳性表达率，说明survivin可能通过抑制宫颈癌细胞的凋亡，促进宫颈癌细胞的增殖及血管形成等方式，在宫颈癌的发生发展中起作用。研究验证了survivin只特异性表达于肿瘤组织，而在成人正常组织中不表达或低表达的特性。
2. Survivin在宫颈腺癌的阳性表达率高于宫颈鳞癌的阳性表达，差异显著。宫颈鳞癌和宫颈腺癌各30例的survivin的阳性表达检测对比，是具有一定样本资料的检测结果。与Yoshida等用免疫组化法检测宫颈鳞癌、宫颈腺癌各17例的survivin的阳性表达结果相符。Survivin的阳性表达具有的意义，与宫颈腺癌具有预后差、易复发、对放化疗不敏感等特性相吻合，说明其中有一定的内在联系，其机理有待于进一步的研究探索。
3. Survivin阳性表达在肿瘤细胞病理分类、淋巴结转移等方面有相关性，而与肿瘤的大小、病理分级、年龄无关，说明survivin阳性表达在宫颈癌的发生、发展预后中具有显著相关性。
4. Survivin胞核强阳性表达与宫颈癌肿瘤的大小、淋巴结转移情况及宫颈癌病理类型有关，还可能与患者的平均生存率呈负相关。上述临床特性应取决于survivin在细胞中的表达具有严格的细胞周期依赖性及survivin在有丝分裂过程中不同时期的分布定位等特性，Survivin胞核强阳性表达说明其细胞增殖、分裂活跃。

Survivin阳性表达特别是survivin胞核强阳性表达可成为宫颈癌早期诊断、早期治疗、评价疗效与预后的有价值的检测指标，survivin胞核强阳性表达可能与宫颈癌临床病理的联系更加密切，这是研究中的新发现。

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200810020.aspx

授权使用：qknfy(qknfy)，授权号：a01baf8f-a2fb-4454-98e4-9df70180456a

下载时间：2010年9月20日