

·肿瘤介入·

巨块型宫颈癌术前介入化疗及预后相关因素分析

王华英 陆洪芬 施达仁

R73 A

【摘要】 目的 探讨巨块型宫颈癌术前化疗敏感相关因素及预后价值。方法 回顾性分析 68 例巨块型宫颈癌或桶状宫颈(肿瘤直径 $\geq 4\text{cm}$),治疗方法为术前介入化疗 2 个疗程后行广泛性全子宫切除加盆腔淋巴结清扫术,21 例病理检查发现有高危因素者术后补充放疗;采用免疫组化法检测治疗前肿瘤组织的 MDR、GST- π 和 PCNA 的表达。统计采用 SPSS 8.0 软件。结果 MDR 阳性率为 31%,GST- π 阳性率为 51%,PCNA 指数 $>50\%$ 和 $\leq 50\%$ 各有 38 例和 30 例。术前化疗总有效率为 84%。化疗疗效与 MDR 表达及 PCNA 指数高低密切相关,MDR(-)组化疗有效率为 91%,而 MDR(+)组仅 67%($P=0.013$)。PCNA 指数 $>50\%$ 组的化疗有效率明显高于 $\leq 50\%$ 组($P=0.001$)。GST- π 的表达与化疗疗效无明显相关。多因素分析发现,宫旁浸润与淋巴结转移是独立的预后因素;MDR(+)组生存率较 MDR(-)组低,但两者无显著性差异。结论 MDR 和 PCNA 可作为预示术前化疗有效的指标,为临床制订合理的个体化治疗方案提供参考;宫旁浸润与淋巴结转移可预示预后;MDR 与预后也相关。

【关键词】 化疗敏感性;术前介入化疗;宫颈癌,巨块型

Chemoresistance-related factors for preoperative interventional chemotherapy and prognosis in bulky cervical cancer WANG Huaying, LU Hongfen, SHI Daren. Department of Gynecologic Oncology and Pathology, Cancer Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

【Abstract】 Objective To identify the chemoresistant factors predicting the response to preoperative chemotherapy and clinicopathological prognosis in bulky cervical cancer. **Methods** 68 patients with bulky cervical carcinoma treated with two courses of intraarterial infusion of cisplatin 80mg, 5-fluorouracil (5Fu) 1500mg and AT₁₂₃₈ or EADR 60mg, followed by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy at our hospital between 1996 - 1999 were retrospectively reviewed. Expressions of the chemoresistance-related proteins, such as P-glycoprotein glutathione S-transferase π (GST- π), and proliferating cell nuclear antigen(PCNA) in the tumor cells were examined by immunohistochemistry in previous biopsy specimens. These results were compared with the chemotherapeutic response obtained by gynecological examination and vagina ultrasonic. 68 patients were followed-up. SPSS 8.0 was used. **Results** P-glycoprotein expression rate was 31% and GST- π expression rate was 51%. There were 38 patients whose PCNA labellings were more than 50% and 30 less than 50%. The total chemotherapeutic response rate was 84%. Chemotherapeutic response rate was significantly correlated with P-glycoprotein expression($P=0.013$) and PCNA labelling($P=0.001$), but not GST- π expression in the tumor cells. Paraatrial involvement and lymph node metastasis were independent factors for prognosis in this group. The survival rate in MDR(+) group was lower than MDR(-) group. No significant correlation between either the expression of GST- π or PCNA. **Conclusions** The expression of P-glycoprotein and PCNA is potentially useful for predicting the response to preoperative chemotherapy for cervical cancer. The paraatrial involvement and lymph node metastasis were independent prognostic factors for the survival rate including the expression of P-glycoprotein.

【Key words】 Response/chemoresistance; Preoperation interventional chemotherapy; Cervical cancer/bulky

术前介入化疗作为浸润性宫颈癌的综合治疗方

法之一,已越来越受到关注,特别是巨块型宫颈癌应用介入化疗后,提高了局部控制率及无瘤生存率^[1-3]。应用术前化疗的理论根据是盆腔血供未遭

作者单位:200032 复旦大学附属肿瘤医院妇科(王华英),病理科(陆洪芬、施达仁)

手术破坏,可有效地缩小局部肿瘤和消灭远处亚临床播散灶,增强治疗效果。然而,化疗会降低实际手术分期,而且由于化疗都有一定的不良反应,对化疗无效者不仅增加无谓的毒性,更重要的是延迟合适的治疗。因此,术前化疗也需要个体化。

肿瘤细胞内存在固有的或获得性耐药机制已成共识,有报道多药耐药基因(multidrug resistance gene, MDR)产物 P-糖蛋白和谷胱甘肽转化酶(GST- π)与此相关,在许多肿瘤中,MDR 与 GST- π 阳性者易产生耐药^[4]。在卵巢癌由增殖细胞核抗原(PCNA)标记的增殖细胞指数也与化疗敏感性有关,但是否上述基因的表述与宫颈癌的化疗敏感性有关尚不明确。因此,我们用免疫组化法检测并分析上述与化疗相关的因素及与化疗疗效之间的关系,以期为临床制订个体化方案提供依据。

资料与方法

回顾性分析 1996 年至 1999 年 3 月在我院已行 2 次术前介入化疗后手术的巨块型宫颈癌 68 例,采用 Envision 二步法检测治疗前宫颈肿瘤组织 MDR、GST- π 和 PCNA 的表达。具体方法如下:常规切片 5 μ m,二甲苯脱蜡,梯度酒精水化;第一抗体(MDR 1:100, GST- π 1:100, PCNA 1:100)孵育 60min 后 4℃ 冰箱过夜;TBS 洗涤;鼠 Envision-HRP 作用 60min;TBS 洗涤;0.04% DAB-H₂O₂ 显色;苏木精复染,酒精脱水,二甲苯透明中性树脂封固。(PCNA、GST- π 需用 pH6.0, 0.01mol/L 枸橼酸缓冲液,95℃ 抗原修复),结果判断以细胞浆出现棕色颗粒者为阳性。

68 例患者,中位年龄 47 岁(27~70 岁);其中鳞癌 56 例,腺癌 12 例;FIGO 分期:Ⅰb 期 10 例,Ⅱa 期 35 例,Ⅱb 期 23 例。介入治疗及插管方法已有详细报道^[5]。化疗方案为 DDP 80 mg, 5-FU 1 500mg, AT 1 258/EADM 60mg, 2 个疗程后判断化疗疗效。妇科检查及阴道 B 超测量化疗前后肿瘤大小。参照 WHO 肿瘤消退标准判断化疗疗效的标准。第 2 疗程化疗后 10~20d 行宫颈癌根治术及盆腔淋巴结清扫术。术后病理常规检查宫旁、切缘、脉管癌栓及淋巴结转移。如有淋巴结转移、脉管癌栓、宫旁浸润三者之一者均行盆腔外照射,总照射剂量 40~45GY。髂总淋巴结转移者加照腹主动脉野,平衡量为 35GY。病理组织学发现无肿瘤残留者为病理完全缓解(PCR)。

随访方法采用信访和门诊随访,随访内容为妇

科检查、胸片和 B 超等,中位随访期 41 个月(35~70 个月)。SPSS 8.0 统计软件进行分析。

结 果

一、宫颈癌组织的 MDR、GST- π 、PCNA 表达

P-糖蛋白表达 21 例,表达率为 31%;GST- π 表达 35 例,表达率为 51%;PCNA 按指数高低分为 <25%、25~50%、50~75% 和 >75% 四组,每组分别有 15 例、15 例、17 例和 21 例。

二、术前介入化疗的疗效

68 例局部晚期宫颈癌经术前介入治疗后完全缓解(CR)9 例,其中 5 例为 PCR;部分缓解(PR)48 例,11 例为无变化(NC),总化疗有效率为 84%(CR+PR/68),无一例发生疾病进展(PD)。其中鳞癌的化疗有效率为 87%(49/56),腺癌为 67%(8/12)。

三、术后病理

术后病理检查发现宫旁浸润 11 例(16%),淋巴结转移 18 例(28%),脉管癌栓 9 例(18%),见表 1。

表 1 子宫颈癌根治术后病理检查结果

	例数	宫颈	阴道切缘	宫旁转移	盆腔淋巴结转移	脉管癌栓
I b	10	5	0	1	2	1
II a	35	33	0	3	7	5
II b	23	14	0	7	9	3
总计	68	63	0	11	18	9

四、MDR、GST- π 、PCNA 表达与化疗疗效之间的关系

21 例 MDR(+),其中鳞癌和腺癌分别为 18 和 3 例,P-糖蛋白的表达与化疗疗效有关,21 例 MDR(+)者,14 例化疗有效,有效率为 67%(14/21);47 例 MDR(-)组的化疗有效率为 91%(43/47),两组差异有显著性, $P=0.013$ 。GST- π 表达共 35 例,阳性率为 51%(35/68),其中鳞癌 30 例,腺癌 5 例。35 例 GST- π (+)者 32 例化疗有效,有效率为 91%(32/35),GST- π (-)组的化疗有效率为 76%(25/33),两组差异无显著性, $P=0.06$ 。PCNA 指数与化疗疗效相关,PCNA 指数高者,化疗有效率也高,21 例 PCNA 指数 >75% 者化疗都有效,17 例 50%~75% 者 16 例化疗有效,而 30 例 PCNA 指数 <50% 的病例中仅 20 例化疗有效,4 个级别之间差异有显著性, $P=0.001$ 。

五、MDR、GST- π 、PCNA 表达与术后病理的关系

MDR 在鳞癌和腺癌的表达率分别为 30%(17/56)和 33%(4/12),两者差异无显著性($P=0.26$)。

表 2 MDR、GST- π 、PCNA 表达与临床病理因素及化疗疗效之间的关系

	例数	MDR			GST- π			PCNA				
		(+)	(-)	P 值	(+)	(-)	P 值	<25%	25~50%	50~75%	>75%	P 值
化疗 有效	57	14	43	0.01	32	25	0.06	9	11	16	21	0.01
无效	11	7	4		3	8		6	4	1	0	
病理类型 鳞癌	56	17	39	0.26	28	28	0.22	11	11	16	18	0.01
腺癌	12	4	8		7	5		4	4	1	3	
宫旁转移 有	11	3	8	0.63	6	5	0.81	2	4	2	3	0.44
无	57	18	39		29	28		13	11	15	18	
盆腔淋巴结 (+)	18	7	11	0.64	12	6	0.76	2	8	2	6	0.97
(-)	50	14	36		23	27		13	7	15	15	

GST- π 在鳞癌和腺癌的表达率分别为 50% (28/56) 和 58% (7/12), 两者差异无显著性 ($P = 0.22$)。PCNA 表达在鳞癌和腺癌之间有显著性差异, 鳞癌的 PCNA 指数明显较腺癌为高, 56 例鳞癌中有 34 例 PCNA > 50% (占 62%), 而 12 例腺癌中只有 4 例为 PCNA > 50% ($P < 0.05$)。MDR、GST- π 、PCNA 表达在有无宫旁转移及盆腔淋巴结转移各组之间均无明显差异, 见表 2。

六、预后

本组 68 例采用术前介入化疗 2 个疗程后行宫颈癌根治术和盆腔淋巴结清扫术, 其中 21 例有高危因素者术后补充盆腔外照射。其累积 5 年生存率分别为 I b 期 100%; II a 期 84.7%; II b 期 76.9% ($P < 0.05$)。多因素预后分析如表 3 所示, 临床分期和术前化疗疗效在单因素分析时有显著性意义, 但在多因素分析时未发现其显著性, P 值分别为 0.163 和 0.406。而宫旁转移和淋巴结转移在多因素分析时表现为独立预后因素, P 值分别为 0.001 和 0.003, 在宫旁浸润或淋巴结转移者生存期明显低于无宫旁浸润或淋巴结转移者, 两组差异有显著性。MDR(+) 组的 5 年生存率较 MDR(-) 低, 分别为 73% 和 86%, 但统计学分析两者差异无显著性。GST- π (+) 组与 (-) 组间及 PCNA 指数的高低并不影响 5 年生存率。

讨 论

巨块型宫颈癌, 因其局部肿瘤体积大、淋巴结转移率高, 如单行手术治疗常不能得到满意的手术切除率(指的是切除率 > 85%), 且容易复发^[6]。而介入治疗可缩小局部肿瘤、消灭亚临床播散灶和减少淋巴结转移, 提高手术切除率, 故已引起广泛的关注。本组 68 例巨块型宫颈癌经术前介入化疗后完

表 3 介入化疗后行宫颈癌根治术组的预后因素分析

预后因素	P 值	
	单因素分析	多因素分析
年龄(<50 岁, >50 岁)	0.62	0.67
FIGO 分期(I 与 II b)	0.036	0.163
病理类型	0.61	0.563
化疗疗效(CR/PR 与 NC)	0.013	0.406
宫旁浸润	0.001	0.001
淋巴结转移	0.001	0.003
P 糖蛋白表达	0.87	0.937
GST- π 表达	0.78	0.536
PCNA(<50 与 >50)	0.801	0.762

全缓解 9 例, 部分缓解 48 例, 总化疗有效率为 84%, 其中 5 例在术后的病理检查中发现已无癌细胞残留, 取得了病理完全缓解。68 例经化疗后都成功地进行了宫颈癌根治术和盆腔淋巴结清扫术, 无一例发生切缘肿瘤残留, 切除率达 100%, 有淋巴结转移者 18 例, 占 26%, 与未行化疗组相比明显降低, 与 Panici 等^[7]报道一致。

本组的 5 年生存率分别为 I b 100%、II a 84.7%、II b 76.9%, 与 Sugiyama 等报道基本一致, 与本院 20 余年前尚未开展介入治疗时(常规治疗组)的 5 年生存率 I 期 94% 和 II 期 84.4% 相比^[8], 虽然基本相仿, 但我们认为本组病例均为巨块型(病灶 > 4cm), 而病灶的大小直接影响预后; 巨块型宫颈癌(直径大于 4cm)预后很差^[6,9], 而本院常规治疗组包括了所有的 I、II 期病例, 并非全为巨块型病例, 由此可以看出本组病例的 5 年生存率已有所提高, 进一步研究有待随机对照研究。

本研究还发现, 宫颈癌术前化疗的有效率与肿瘤细胞内 P 糖蛋白表达相关, P 糖蛋白(-)组化疗

有效率为 91%, 而 P 糖蛋白(+)组的化疗有效率仅 67%, 两组差异有显著性, $P = 0.013$ 。无论是鳞癌还是腺癌, P 糖蛋白(+)组化疗有效率均低于 P 糖蛋白(-)组, 差异有显著性($P < 0.05$)。现已知 P 糖蛋白是产生耐药的重要机制, P 糖蛋白过度表达的细胞对许多化疗药产生交叉耐药。已有报道 P 糖蛋白表达与多种肿瘤的化疗耐药相关。本研究结果表明, P 糖蛋白的表达代表了宫颈癌的一种内在的耐药机制。与 Konishi 报道一致。本研究也发现, PCNA 标记指数与化疗反应率呈正相关, 标记指数低者化疗有效率低, 标记指数 $> 50\%$ 与 $< 50\%$ 相比, 两者差异有显著性。另一个与耐药机制有关的是 GST- π , 其表达增加能保护肿瘤细胞免受抗癌药物的攻击而产生耐药。本研究发现, 68 例宫颈癌中共有 35 例 GST- π 表达, 其中鳞癌为 50%, 腺癌 63%。然而 GST- π 表达组与未表达组之间化疗反应率无明显差异, 分别为 91%、76%, $P = 0.06$ 。不仅如此, 还有 1 例 GST- π (+)者取得了病理完全缓解。其表达在实体瘤中的意义还有待进一步研究。

本研究单因素分析发现临床分期、术前化疗的疗效与预后相关, P 值分别为 0.036 和 0.013, 但在进行多因素分析时发现仅宫旁转移和淋巴结转移是独立的预后因素, 与 Minagawa 等^[1]报道一致。Finan 等^[9]也报道有宫旁转移或淋巴结转移者虽经积极的术后放疗, 但预后仍差。Perters 等^[10]报道术后放疗的同时给予化疗, 也称放化疗有助于提高生存率, GOG 正在进行临床随机试验。本研究发现 MDR(+)组的 5 年生存率为 73%, 而 MDR(-)组为 86%, 虽然两组间无显著差异, 但 P 糖蛋白表达组的生存率较低, 有预后差的倾向。

参考文献

- 1 Minagawa Y, Kigawa J, Lrie T, et al. Radical surgery following neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer. *Ann Surg Oncol*, 1998, 5:539-533.
- 2 Sugiyama T, Takashi N, Yasuyuki H, et al. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy and/or radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 1998, 69: 130-136.
- 3 Sananes C, Giaroli A, Soderini A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and postoperative adjuvant radiotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri: long term follow-up of a pilot study. *Eur J Gynecol Oncol*, 1998, 19:368-373.
- 4 Kohishi I, Nanbu K, Mandai M, et al. Tumor response to neoadjuvant chemotherapy correlates with the expression of P-glycoprotein and PCNA but not GST- π in the tumor cells of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1998, 70:365-371.
- 5 王华英, 蔡树模. 介入化疗联合根治术治疗局部晚期宫颈癌的疗效. *上海医科大学学报*, 2000, 27:218-221.
- 6 Rose PG. Locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2001, 13, 65-70.
- 7 Panici PB, Maneschi F, Scambia G, et al. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*, 1996, 62:19-24.
- 8 张志毅. 20 年来手术治疗子宫颈癌的经验. *中华妇产科杂志*, 1987, 22:9.
- 9 Finan MA, DeCesare S, Fiorica JV, et al. Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival? *Gynecol Oncol*, 1996, 62, 139-147.
- 10 Peters III WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: report of a phase III intergroup study. *J Clin Oncol*, 2000, 18:1606-1613.

(收稿日期:2002-04-11)

·消息·

2003 年《国外医学临床放射分册》征订启事

《国外医学临床放射分册》为临床放射领域的专业信息刊物, 报道国外医学文献中该领域的新动态、新发展、新技术和新经验。本刊读者对象为从事临床放射学专业及相关学科的高、中级医务工作者。

本刊设有“综述”、“编译”、“国际学术交流”、“讲座”等栏目。内容丰富, 结合国情, 具有实用性及引导性。欢迎踊跃订阅, 积极投稿。投稿时务请详细写明第一作者的确切通讯地址、邮政编码及联系电话、E-mail, 以利联系。

本刊为双月刊, 64 页, 大 16 开本, 每册定价 5.8

元, 逢单月 15 日出版。订户可随时向当地邮局订购, 邮发代号 6-12。未在邮局订购者, 可随时向本刊编辑部订购, 本部尚有 1998-2001 年部分过刊及合订本, 可随时订阅。

来函、来稿请寄天津市医学科学技术信息研究所(天津市和平区成都道 131 号 邮政编码 300050)《国外医学临床放射分册》编辑部。联系电话: (022)23394541

E-mail: lffc@163.net

作者: 王华英, 陆洪芬, 施达仁
作者单位: 王华英(200032, 复旦大学附属肿瘤医院妇科), 陆洪芬, 施达仁(200032, 复旦大学附属肿瘤医院病理科)
刊名: 介入放射学杂志 
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2002, 11(6)
被引用次数: 7次

参考文献(10条)

1.Minagawa Y,Kigawa J,Lrie T [Radical surgery following neoadjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer](#) 1998

2.Sugiyama T,Takashi N,Yasuyuki H [Neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy and/or radiotherapy for locally advanced cervical cancer](#) 1998

3.Sananes C,Giaroli A,Soderini A [Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy and postoperative adjuvant radiotherapy in the treatment of carcinoma of the cervix uteri:long-term follow-up of a pilot study](#) 1998

4.Kohishi I,Nanbu K,Mandai M [Tumor response to neoadjuvant chemotherapy correlates with the expression of P-glycoprotein and PCNA but not GST-π in the tumor cells of cervical carcinoma](#) 1998

5.王华英,蔡树模 [介入化疗联合根治术治疗局部晚期宫颈癌的疗效](#)[期刊论文]-[上海医科大学学报](#) 2000(03)

6.Rose PG [Locally advanced cervical cancer](#) 2001

7.Panici PB,Maneschi F,Scambia G [Lymphatic spread of cervical cancer:an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy](#) 1996

8.张志毅 [20年来手术治疗子宫颈癌的经验](#) 1987

9.Finan MA,DeCesare S,Fiorica JV [Radical hysterectomy for stage IB1 vs IB2 carcinoma of the cervix:does the new staging system predict morbidity and survival?](#) 1996

10.Peters III WA,Liu PY,Barrett RJ [Cisplatin and 5-fluorouracil plus radiation therapy are superior to radiation therapy as adjunctive in high-risk early stage carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy:report of a phase III intergroup study](#) 2000

引证文献(7条)

1.段萍,程静,吕杰强,朱春丹 [I B期及II A期宫颈癌术前介入化疗与术前放疗的疗效观察](#)[期刊论文]-[中国妇幼保健](#) 2008(16)

2.乔如丽,李妍芹,刘志杰,赵汝珠 [髂内动脉灌注化疗加栓塞术在宫颈癌治疗中的意义](#)[期刊论文]-[西南国防医药](#) 2008(1)

3.李妍芹,乔如丽,刘志杰,赵汝珠 [以顺铂为基础的髂内动脉灌注化疗在宫颈癌治疗中的作用](#)[期刊论文]-[西北国防医学杂志](#) 2007(6)

4.刘志杰,乔如丽,辛晓玲,张文华,赵汝珠,郭元星 [髂内动脉灌注化疗加栓塞术在晚期宫颈癌放疗前的应用价值](#)[期刊论文]-[中国综合临床](#) 2005(4)

5.邱永秀 [不同剂量卡铂动脉灌注化疗子宫颈癌组织药物浓度的研究](#)[学位论文]硕士 2005

6.邱永秀 [不同剂量卡铂动脉灌注化疗子宫颈癌组织药物浓度的研究](#)[学位论文]硕士 2005

7. [高碧燕](#), [卢玉波](#) [提高晚期宫颈癌手术切除率的研究进展](#)[期刊论文]-[中华实用医学](#) 2004(2)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200206010.aspx

授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: fca6f340-441e-4d08-b69a-9e38016b381a

下载时间: 2010年11月24日