

宫颈癌新辅助化疗前后 Survivin、VEGF 和 Ki-67 的变化及临床意义

于春霞, 李霞, 周琦

新疆医科大学附属肿瘤医院妇外四科, 新疆 乌鲁木齐 830011

摘要: **目的** 分析宫颈癌新辅助化疗前后患者 Survivin、血管内皮生长因子(VEGF)和 Ki-67 的变化及其临床意义。**方法** 随机选取 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 1 日收治的 50 例接受新辅助化疗的宫颈癌患者, 给予所有患者两个疗程的卡铂 + 紫杉醇联合化疗(TC 化疗)。观察患者治疗前后的 Survivin、VEGF 和 Ki-67 的变化, 并总结其临床意义。**结果** 新辅助化疗后的 Survivin 阳性率(34.00%)、VEGF 阳性率(22.00%)、Ki-67 阳性率(20.00%) 均低于化疗前的 Survivin 阳性率(78.00%)、VEGF 阳性率(74.00%) 和 Ki-67 阳性率(76.00%), 差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01)。50 例患者经新辅助化疗后, 完全缓解 7 例, 部分缓解 33 例, 无效 9 例, 进展 1 例, 治疗有效率为 80.00%。Survivin、VEGF、Ki-67 阳性患者在完全缓解、部分缓解、无效、进展中的分布差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01)。**结论** 宫颈癌新辅助化疗后, Survivin、VEGF 和 Ki-67 三种指标阳性率均较治疗前有显著下降, 且病情越重者该三种指标阳性率越高, 提示 Survivin、VEGF 和 Ki-67 可用于宫颈癌病情的预估和治疗的评价。

关键词: 宫颈癌; 新辅助化疗; Survivin; 血管内皮生长因子; Ki-67

中图分类号: R 737.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)06-0814-03

宫颈癌是一种高发的女性恶性肿瘤, 发病率仅次于乳腺癌, 且于近年来有大众化和年轻化的趋势。由于宫颈癌的转移率高、治愈率低、复发率高, 因此其有效治疗一直为女性疾病的临床关注焦点, 现多选用新辅助化疗与手术行联合治疗^[1]。新辅助化疗主要针对高危型宫颈癌患者, 于宫颈癌放疗前或术前行化疗约 2~3 个疗程, 以改善患者不良预后为主要治疗目标, 受到了临床的普遍认可^[2-4]。因此, 本研究随机选取 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 1 日收治的 50 例接受新辅助化疗的宫颈癌患者作为研究对象, 分析患者治疗前后的 Survivin、血管内皮生长因子(VEGF)和 Ki-67 的变化, 并总结其临床意义, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 1 日我院收治的 50 例接受新辅助化疗的宫颈癌患者作为本研究对象。50 例患者中, 年龄 52~78 (63.9 ± 4.8) 岁; 初产妇 35 例(70.00%), 经产 15 例(30.00%); FIGO 分期: 11 例为 IB2 期, 8 例为 IIA2

期, 31 例为 IIB 期; 组织学分级: 6 例为 G1 级, 27 例为 G2 级, 17 例为 G3 级; 组织分化: 14 例为高分化, 25 例为中分化, 11 例为低分化; 病理报告证实: 21 例有淋巴结转移, 29 例尚无淋巴结转移; 肿瘤生长类型: 13 例为内生型, 20 例为外生型, 12 例为溃疡型, 5 例为颈管型。纳入标准^[5] 要求如下: (1) 经两名副主任医师以上职称的医师行三合诊明确分期; (2) 为我院收治的接受新辅助化疗的宫颈癌患者; (3) 患者及家属知情后同意, 且配合完成随访者; (4) 经我院伦理委员会批准。排除标准^[6]: (1) 合并其他恶性肿瘤者; (2) 有化疗禁忌证者; (3) 心电图异常者。

1.2 治疗方法

1.2.1 新辅助化疗 卡铂 + 紫杉醇联合化疗(TC 化疗); 第 1 天静脉用药, 400 mg/m² 卡铂(注射用卡铂, 国药准字 H10920028, 齐鲁制药); 135~175 mg/m² 紫杉醇(施贵宝紫杉醇注射液, 国药准字 H20080613, Bristol-Myers Squibb Caribbean Company)。3 周为 1 个疗程, 共 2 个疗程。每次化疗后 3 周, 评估患者的临床治疗效果, 化疗前后的疗效评估均由两位(副高以上职称的妇科医生)临床经验丰富的妇科肿瘤医师对患者的病情进行联合评估。治疗结束后对病灶行子宫广泛切除术联合盆腔清扫术。

1.2.2 检测方法 选用免疫组化 SP 法, 选取 3~4 μ m 的石蜡标本连续切片, 采用福州迈新生物技术开发有限公司的化学试剂, 严格按照试剂说明书进

表 1 化疗前后 Survivin、VEGF 和 Ki-67 的变化 [n = 50, 例(%)]

时段	Survivin		VEGF		Ki-67	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
化疗前	39(78.00)	11(22.00)	37(74.00)	13(26.00)	38(76.00)	12(24.00)
化疗后	17(34.00)	33(66.00)	11(22.00)	39(78.00)	10(20.00)	40(80.00)
χ^2 值	19.6429		27.0833		31.4103	
P 值	<0.01		<0.01		<0.01	

表 2 化疗后不同结局患者 Survivin、VEGF 和 Ki-67 阳性表达情况比较 例(%)

疗效	例数	Survivin 阳性	VEGF 阳性	Ki-67 阳性
CR	7	0	0	1(14.29)
PR	33	8(24.24)	4(12.12)	2(6.06)
SD	9	8(88.88)	6(66.66)	6(66.66)
PD	1	1(100.00)	1(100.00)	1(100.00)
χ^2 值		19.0100	17.7800	20.4000
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

行。选用 DAB 显色法,阳性对照选用已知阳性标本,阴性对照选用 PBS。Survivin 和 VEGF 阳性为着色胞膜、胞质出现棕黄色或棕色颗粒,肿瘤细胞强染色区于低倍镜下的肿瘤细胞连续计数 1 000 个,其阳性细胞比超过 10% 则为阳性。Ki-67 阳性为着色胞核出现棕黄色或棕色颗粒,其阳性细胞比超过 5% 则为阳性,其阳性细胞比不足 5% 或仅位于基层层则为阴性。强阳性(++)为黄色 >50%,阳性(+)为黄色 26%~50%,阳性(+)为黄色 10%~25%。

1.3 临床疗效评价标准^[7] 根据国际抗癌联盟标准(UICC),将临床疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效(SD)和进展(PD)四种:肿瘤完全消退为 CR;肿瘤体积减少超过 50% 者为 PR;肿瘤体积缩小不到 50% 者为 SD;影像学检查有新病灶出现或肿瘤变大为 PD。治疗有效率 = 完全缓解率 + 缓解率。

1.4 统计学方法 本研究统计学分析选用 SPSS 18.0 软件。计数资料以频数和(%)表示,化疗前后和化疗后不同结局患者三项指标阳性率的比较选用 χ^2 检验和行 × 行表 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前后 Survivin、VEGF 和 Ki-67 的变化 新辅助化疗后的 Survivin、VEGF、Ki-67 阳性率均低于化疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 新辅助化疗的临床疗效 50 例患者经新辅助化疗后,CR 为 14.00%(7/50),PR 为 66.00%(33/50),SD 为 18.00%(9/50),PD 为 2.00%(1/50),治疗有效率为 80.00%。

2.3 Survivin、VEGF 和 Ki-67 表达与化疗后结局 新辅助化疗后,CR、PR、SD、PD 患者 Survivin、VEGF、

Ki-67 阳性率差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 2。

3 讨论

临床的传统治疗中,宫颈癌的诊断(筛查)方法主要为活体组织学检查和宫颈细胞涂片,观察者主客观因素的影响较多,临床局限性较大。研究发现,宫颈癌的发生与癌细胞的异常增殖和细胞异常分化均密切相关,相关细胞因子的异常表达是细胞癌变的关键步骤之一,人乳头状瘤病毒感染、细胞癌基因的异常激活、抑癌基因的失活与宫颈上皮内瘤变均有一定的相关性^[8]。近几年,随着细胞因子在宫颈癌临床诊治中的应用,免疫组化与细胞学联用被证实可显著增加宫颈癌的临床诊断率,从而确保早发现、早治疗的治疗目标。其中,Survivin、VEGF、Ki-67 为目前应用最广泛的三项指标。

Survivin 是一种参与激活宫颈癌细胞的凋亡抑制蛋白,其在正常生理条件下可调控胚胎发育,同时,前瞻研究结果证实,Survivin 在成人的子宫内膜、大肠黏膜和小肠黏膜均有低水平表达^[9]。此外,在宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤组织中的 Survivin 均有异常水平的高表达,因而目前多被用于相关疾病的临床诊断和病情预估。近来的部分研究发现,正常妇女的宫颈组织中的 Survivin 为低表达状态,于宫颈炎时可有微量的表达升高,而在宫颈癌早期则呈现 Survivin 的持续异常高表达^[10-11]。随着研究的深入,发现宫颈上皮瘤变患者的 Survivin 表达水平呈现与宫颈癌早期相近的持续异常高表达,且 Survivin 的表达水平与宫颈病变的进展呈正相关^[12]。本研究中,新辅助化疗后的 Survivin 阳性率(34.00%)显著低于化疗前(78.00%),且 Survivin 阳性患者在 CR、PR、SD、PD 中的分布依次为 0、24.24%、88.88%、100.00%,提示 Survivin 可准确预估宫颈病进程,有望作为有效的诊断和预测指标在临床中进一步应用。

VEGF 可促进血管和淋巴管的生长,加速内皮细胞的有丝分裂,从而刺激肿瘤复发和增生中的血管新生^[13]。研究证实,高表达状态的 VEGF 可导致肿瘤不可控性生长,通过特异性受体介导的系列信号转导,增加血管通透性,影响新生血管的结构完整性,进

而增大肿瘤细胞间隙,使得肿瘤细胞进入血液循环的风险和可能性加大,从而导致肿瘤的复发和远处转移^[14]。本研究中,新辅助化疗后的 VEGF 阳性率(22.00%)显著低于化疗前(74.00%),且 VEGF 阳性患者在 CR、PR、SD、PD 中的分布为 0、12.12%、66.66%、100.00%,提示 VEGF 阳性率与病情程度呈正相关的趋势,有望一同作为宫颈癌的诊断和评估指标在临床中应用。

Ki-67 抗原是一种 DNA 结合蛋白,主要用于辨别肿瘤细胞或正常细胞和的生长增殖状态,与细胞的有丝分裂有关,是近年来增生标记物研究最多的一种。美国学者研究提示,Ki-67 抗原高表达者在化疗前有更为明显的组织学变化^[15]。本研究中,Ki-67 抗原与 Survivin、VEGF 被一同证明与宫颈癌的进程呈正相关性,因而可被考虑联用于宫颈癌进程和疗效的临床诊断中。

此外,本研究中选取卡铂 + 紫杉醇联合化疗,以期减少宫颈癌患者的宫旁组织侵袭、盆腔淋巴结转移和血管间隙受损等。其中,紫杉醇是可将细胞周期停止于 M 期的新型抗肿瘤药物,其促进微管聚合,从而对肿瘤细胞有抑制合成、加速凋亡的效果,靶向定位性高,与卡铂联用可增加抑癌率,避免交叉耐药,减少不良反应的发生。以顺铂为主的新辅助化疗方案在美国的数次临床普调中被证实其有效率超过 80%,可缩小、杀灭肿瘤细胞,局限癌细胞,提高患者的 3 年无瘤存活率,本研究结果与其相吻合。另有研究提示,新辅助化疗有助于创造手术条件,为无手术治疗可能的患者提供根治性手术机会^[16]。但需注意筛选治疗指征,部分化疗无效者接受新辅助化疗将可能导致放射治疗或根治性手术治疗时机的延误。由于研究条件的限制,将于今后的研究中设置对照组,对新辅助化疗在宫颈癌患者的临床疗效行进一步分析,并比较新辅助化疗与常规治疗的宫颈癌患者的 Survivin、VEGF 和 Ki-67 三种指标表达水平的变化。

综上所述,宫颈癌新辅助化疗后,Survivin、VEGF 和 Ki-67 三种指标均显著下降,且病情越重者其 Survivin、VEGF 和 Ki-67 三种指标阳性率越高,提示三种指标可用于宫颈癌病情的预估和治疗的评价。

参考文献

[1] 吴良芝,李春梅,刘雯雯,等. 局部晚期宫颈癌新辅助化疗分子

疗效研究[J]. 中国实验诊断学,2010,14(5):738-741.

- [2] 郭海荣. Survivin 在早期宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 包头医学院学报,2012,28(2):55-56.
- [3] 徐勤,刘丽萍,杨丽华. HPV 病毒负荷量与血清 VEGF 预测宫颈癌新辅助化疗效果的价值探讨[J]. 现代妇产科进展,2013,22(1):45-47,50.
- [4] 张海南,汤日杰,张书旭,等. 基于 MR-DWI 的宫颈癌新辅助化疗及其病理反应性的对照研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2015,18(4):522-525.
- [5] 李文婷,阿依努尔·艾孜木,王英红. P-糖蛋白表达与维吾尔族、汉族宫颈癌新辅助化疗疗效相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(3):225-227.
- [6] Kuo DY, Blank SV, Christos PJ, et al. Paclitaxel plus oxaliplatin for recurrent or metastatic cervical cancer: a New York Cancer Consortium Study[J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(3):442-446.
- [7] 董建新,韩萍,侯灵彤,等. 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌组织中 P16 INK4A、Ki-67 表达与 HPV 感染[J]. 中国妇幼保健,2011,26(22):3479-3481.
- [8] 李森,闫凤彩,钱智,等. 宫颈癌组织中 Survivin、Ki-67 及 VEGF 的表达及其相关性[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(7):1396-1399.
- [9] Suh DH, Kim JW, Kang S, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2013[J]. J Gynecol Oncol, 2014, 25(3):236-248.
- [10] Rokita W, Skawiński D, Zmelonek-Znamirowska A, et al. Results of pap smears and immunocytochemical detection of the p16 and Ki67 proteins in women with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J]. Ginekol Pol, 2012, 83(11):822-826.
- [11] 高碧燕,张明,杨毅,等. Ki-67 抗原与子宫颈癌新辅助化疗和放疗的敏感性研究[J]. 实用肿瘤杂志,2010,25(2):171-173.
- [12] 霍学青,邢建红,张玲平,等. 新辅助化疗联合放疗在局部晚期宫颈癌治疗中的作用[J]. 中国基层医药,2011,18(3):343-345.
- [13] 武庆珍. 新辅助化疗对宫颈癌患者血清 CA125 和 VEGF 的影响[J]. 中国实用医刊,2013,40(22):49-51.
- [14] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000[J]. Int J Cancer, 2010, 94(2):153-156.
- [15] 刘嵘,李天,何泓,等. 宫颈癌新辅助化疗前后 uPA、VEGF 和 Ki-67 的表达及其临床意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2013, 42(6):712-714.
- [16] 谢慧君,袁明明,王伟伟,等. 宫颈癌新辅助化疗前后 Survivin、VEGF 和 Ki-67 的表达及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(19):81-83,87.

收稿日期:2016-01-26 修回日期:2016-03-25 编辑:王娜娜