

妇科肿瘤专题

· 专家述评 ·



[专家简介] 张国楠,教授、主任医师、博士生导师。国务院特殊津贴专家,四川省学术与技术带头人,四川省有突出贡献的优秀专家,四川省卫健委首批领军人才。四川省肿瘤医院·研究所/四川省癌症防治中心/电子科技大学医学院妇科肿瘤中心主任、医学伦理委员会主任委员。主要从事妇科肿瘤的应用基础研究及临床工作。《中华妇产科杂志》编委和《中国实用妇科与产科杂志》《实用妇产科杂志》《现代妇产科进展》《肿瘤预防与治疗》副主编;中华医学会妇产科学分会常务委员,中华医学会妇科肿瘤学分会常务委员,中国医师协会妇产科分会常务委员/妇科肿瘤专委会副主任委员/妇科手术快速康复专委会副

主任委员;中国抗癌协会妇科肿瘤专委会常务委员;中国研究型医院学会妇科肿瘤专委会副主任委员;中国医药教育协会妇科专委会副主任委员;世界内镜医师协会妇科分会副会长;四川省医学会妇产科分会第八届主任委员/第九届候任主任委员/妇科肿瘤学组组长、四川省医师协会妇产科分会会长、四川省抗癌协会妇科肿瘤专委会主任委员/阴道镜宫颈病变学组组长。承担国家自然科学基金 2 项、四川省科技厅重点研发项目 1 项及十余项科研项目,获省市科技进步奖 6 项,主编专著 5 部,发表学术论文 210 余篇(SCI 19 篇)。培养研究生 50 余人。

重视与践行卵巢癌的规范化治疗和全程管理*

张国楠[△]

610041 成都,四川省肿瘤医院·研究所,四川省癌症防治中心,电子科技大学医学院 妇科肿瘤中心

[摘要] 卵巢癌是死亡率最高的妇科恶性肿瘤。缺乏早期诊断方法、治疗棘手和复发率高是目前影响预后最突出的问题,在遵循治疗指南的同时,强调规范化治疗,用规范自觉约束医疗行为,兼顾个体化治疗原则,并对卵巢癌患者实施全程管理。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂作为维持治疗改变了卵巢癌的传统治疗模式。必须高度重视卵巢癌的规范化治疗和全程管理,才能提高其生存率与生活质量。

[关键词] 卵巢癌;肿瘤细胞减灭术;化疗;全程管理

[中图分类号] R737.31 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.001

引文格式:Zhang GN. Attention to and practice of standardized treatment and whole-course management of ovarian cancer[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5):377-382. [张国楠. 重视与践行卵巢癌的规范化治疗和全程管理[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5):377-382.]

Attention to and Practice of Standardized Treatment and Whole-Course Management of Ovarian Cancer

Zhang Guonan

Gynecologic Oncology Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

This study was supported by grants from Science & Technology Department of Sichuan Province (NO. 2019YFS0036).

[Abstract] Ovarian cancer is the most fatal gynecological malignancy. High recurrence rate and lack of early diagnosis and effective treatment methods are currently prominent problems affecting prognosis. While following treatment guidelines, we should emphasize standardized treatments, willingly regulate medical behaviors, take into account principles of individualized treatments, and implement whole-course management for patients with ovarian cancer. The use of poly

[收稿日期] 2020-02-20

[基金项目] *四川省科技厅重点研发项目(编号:2019YFS0036)

[通讯作者] [△]张国楠, E-mail: zhanggn@hotmail.com

(ADP-ribose) polymerase inhibitors, as a maintenance therapy, has changed the traditional treatment model of ovarian cancer. Close attention should be paid to standardized treatments and whole-course management for ovarian cancer patients in order to improve their survival and quality of life.

[Key words] Ovarian neoplasm; Cytoreductive surgery; Chemotherapy; Whole-course management

在肿瘤性疾病的治疗中,有两种情况容易导致不规范的治疗,一是治疗效果较好的肿瘤,二是治疗效果不好的肿瘤。卵巢癌即属于后者。据 2015 年中国癌症统计数据显示,我国每年新发卵巢恶性肿瘤约 52 100 例,死亡约 22 500 例,其中 90% 是卵巢癌。过去 10 年间,我国卵巢癌发病率增长 30%,死亡率增加 18%^[1]。在当今妇科恶性肿瘤中,卵巢癌的死亡率居其首位,其治疗仍然是最为棘手的难题,盖因:1) 缺乏早期诊断的方法,致使 70% 的患者在就诊时已是晚期;2) 由于肿瘤固有的生物学行为特征,晚期卵巢癌的复发率高;3) 治疗的不规范化致肿瘤早期复发;4) 复发性卵巢癌的治疗同样缺乏有效的方法。近年来,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂应用于卵巢癌的维持治疗,使其无进展生存期(progression-free survival, PFS)可望达到 49.9 个月^[2],使这一顽疾成为一种慢性疾病,并有望临床治愈。因此,要提高与改善晚期卵巢癌的生存率,尤其应该重视与规范其治疗,并进行全程管理。

1 手术是治疗的重要基础

1.1 手术的必要性及价值

手术是卵巢癌最主要的治疗手段。大量临床研究证实^[2-10],肿瘤细胞减灭术后残留病变的大小与预后有明显的相关性,尽可能缩小或消灭瘤灶对于延长患者的生存时间,尤其是提高远期生存率是有益的。Bristow 等^[7]分析了 MEDLINE 数据库收录 1989~1998 年 53 项关于肿瘤细胞减灭术对晚期卵巢癌预后的相关研究,发现手术治疗对各期卵巢癌生存均有重要意义,首次手术能否彻底地将盆腹腔内的肿瘤切除,为化疗成功提供机会,是影响预后好坏的关键。只有在残留病灶 ≤ 1 cm、最好达到无肉眼残留病变(R0)时,化疗才能有缓解甚至根治的效果。已证明 R0 是晚期卵巢癌患者预后的独立危险因素,这一结论在欧洲癌症研究与治疗组织与加拿大国立癌症研究院临床试验组(European Organisation for Research and Treatment of Cancer and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, EORTC-NCIC)对新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT) + 间歇性肿瘤减灭术(interval de-

bulking surgery, IDS)的研究中同样得到证实。基于这些发现,已达成共识:满意的肿瘤细胞减灭术不应再单指手术残留病变 < 1 cm 或 < 0.5 cm,而是指没有肉眼残留病变。

治疗卵巢癌的主要术式有全面的分期手术和肿瘤细胞减灭术,全面分期手术主要针对的是早期(尤其是 Ia 期)患者;肿瘤细胞减灭术是对晚期患者实施,满意状态是达到 R0。二者切除的基础范围几乎一致,即要求切除全子宫、双侧附件、大网膜、阑尾、腹主动脉旁淋巴结、盆腔淋巴结,以及可以切除的转移部位的器官(如脾脏、部分肠道等)。早期患者除了原发卵巢病变外,上述范围一般肉眼是没有病变的,之所以切除是为了排除隐匿转移病变准确分期,而晚期患者肉眼可见病变,分期不难,切除病变是为了减瘤,为术后化疗打下良好的基础^[11]。

关于晚期患者的淋巴结清扫问题,2019 年 NCCN 指南中推荐了最新的前瞻性随机对照 LION 研究结果^[12-13],即术前影像学和中检查提示淋巴结未见异常的 IIb~IV 期卵巢癌,手术若能达到无瘤残存,可不行系统的淋巴清扫术,因为未行淋巴清扫术的晚期卵巢癌患者的总生存时间(overall survival, OS)和 PFS 与行淋巴清扫术者相比并没有差异,后者反而具有较高的手术并发症。但该研究仅是针对术前影像学和中检查淋巴结阴性的晚期患者,对于淋巴结阳性的患者未纳入研究。

1.2 合理选择晚期卵巢癌的治疗模式

目前对于晚期卵巢癌的治疗策略主要有两种:1) 初始肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS) + 化疗;2) NACT + IDS + 化疗。研究表明两种治疗模式的 5 年生存率无显著差异。晚期卵巢癌的减灭术旨在切除腹腔内所有肉眼可见的肿瘤病变,包括受累的可以切除的器官与广泛的腹膜,目的就是达到了满意的术后 R0 水平。晚期卵巢癌,由于病变腹腔内广泛转移、患者体质差与可能发生的严重并发症等因素的限制,制约了手术向着满意减瘤方向的顺利进行,满意或理想手术常常就成为了一种“奢望”。这对于 PDS 来说,常常比较困难,尤其是术后并发症较高。而 NACT 可以降低手术的难度和并发症,从而使达到 R0 的比例增加^[4-10]。

尽管美国临床肿瘤学会和妇科肿瘤学会于

2016 年就提出^[14]: 对于 IIIc 或 IV 期围手术期高风险或肿瘤细胞减灭术很难实现满意减瘤 < 1cm 的患者, 应该选择 NACT + IDS 治疗。但由于 PDS 与 NACT 组的预后无差异, 对不同患者应如何选择 PDS 或 NACT + IDS 治疗仍然存在着争议与分歧。在选择 PDS 或是 NACT 前, 首先需强调随机研究得出有利于 NACT 的数据仅限于国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) IIIc 和 IV 期卵巢癌患者。另外, FIGO IIIc 期患者只取决于腹腔内转移瘤大小而非淋巴结转移情况。因此, PDS + 化疗仍然是仅有淋巴结转移的 IIIc 期患者和肿瘤局限于盆腔或超出盆腔病灶 < 2 cm 的患者 (FIGO IIIB 期及以下) 的首选方法, PDS 对腹腔转移瘤最大直径不超过 5 cm 的患者仍然是有益的。因此, 超过 IIIc 期且转移瘤 > 5 cm 的患者才不适宜 PDS, 而应该选择 NACT + IDS 治疗。NACT 不能认为是适用于晚期卵巢癌的常规治疗, 应局限于 FIGO IIIc 和 IV 期与手术风险较大的患者, 或者肿瘤播散无法完全切除的患者。因此, 要避免滥用 NACT, 要求所有患者在决定治疗方案前要具有明确的病理诊断, 并且由经验丰富的妇科肿瘤专家进行评估, 仔细分析影响手术切净率的相关因素, 包括感染、年龄、疾病负担、远处转移、功能状态、分期以及手术团队技术等, 从而抉择患者是接受 PDS 亦或 NACT。一般 NACT 3 个疗程化疗后是手术的适宜时间, 也可根据具体情况在 4 ~ 6 个疗程后手术。主观判断为不满意减灭手术不应作为滥用 NACT 的理由^[4, 12, 15-16]。NACT 有可能导致 TP53 基因 K351N 位点突变, 容易诱导卵巢癌患者对铂类药物耐药, 增加患者术后复发的风险^[17]。

1.3 熟悉上腹部解剖与提高手术技能

晚期卵巢癌常常累及上腹部, 从而涉及到膈下、脾脏、肝脏、胰腺等部位的手术操作, 手术难度大, 并发症高。对解剖的熟悉与手术技巧, 特别在对上腹部解剖与手术的操作技巧, 是晚期卵巢癌手术成功的关键所在。但是, 这个具有高风险的手术应该根据患者的基本条件和疾病的严重程度作出相应调整^[5-7]。如此, 才能降低卵巢癌高风险的手术的并发症和围手术期的死亡率, 从而提高手术的切净率。

1.4 多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 协作, 获得最佳手术效果

卵巢癌独特的生物学行为特征以及手术的彻底性与预后密切的关系, 使其手术从传统的姑息性手术早已转变为彻底的肿瘤细胞减灭术。卵巢癌病变

可以累及到盆腔内所有部位或脏器, 要获得理想的减灭达到 R0 水平, 手术涉及到肠道外科、泌尿外科、肝胆胰外科等领域与范围, 需要 MDT 合作才能完成并取得更好的无瘤效果^[18-19]。

彻底切除病灶是启用 MDT 手术的目的, 但是, 同时需明白“彻底切除的合理证据”不单依赖于患者特征和肿瘤生物学行为, 还依赖于所在医院的基础设施以及手术医生的技术和经验。高质量管理和专业培训, 能够产生更好手术效果。缺乏外科专业知识是不能达到理想肿瘤细胞减灭术的重要因素之一^[20]。重要的是, 所有晚期卵巢癌患者均应得到最先进的理念和最佳的手术治疗, 而缺乏专业知识不应成为影响患者获得理想治疗的阻碍。因此, 不论是 PDS 还是 NACT 后的 IDS, 手术均应该做到规范与彻底。

1.5 重新审视腹膜病变的临床意义与广泛性腹膜切除术

卵巢癌起源于卵巢表面上皮, 局限生长, 并通过癌细胞脱落种植至盆腹腔脏器。腹膜种植一开始就属于卵巢癌的自然病程。事实上, 国际公认的卵巢癌分期 [国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC)/美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC)/FIGO] 没有一个认为腹膜种植是真正的转移, 也没有将其纳入转移 (M), 因为这会直接导致其归入 IV 期。

腹膜是卵巢癌最常见的转移部位, 同时也是防御癌播散转移的第一道屏障。卵巢癌在腹盆腔内的转移病变, 通常不穿破侵入腹膜后, 腹膜后间隙犹如一个“世外桃源”, 在“山穷水尽疑无路”时, 作为手术的切入路径, 常有“柳暗花明又一村”之感。传统的卵巢癌肿瘤细胞减灭术对壁层腹膜上散在的微小及潜在的种植转移灶常不能彻底清除, 从而难以达到 R0 水平。一个完整的盆腔腹膜切除术通常需要切除盆腹腔腹膜, 包括被覆在膀胱、直肠表面的腹膜及包括或不包括直肠乙状结肠切除, 以及左右膈下腹膜切除术和顶叶腹膜切除术^[21]。

要实施腹膜切除术, 手术医生必须熟悉腹盆腔各个区域的解剖, 选择恰当的患者, 同时 MDT 治疗将有利于获得最佳的手术效果。

2 化疗是减少复发的关键

肿瘤细胞减灭术后系统正规的化疗是晚期卵巢癌的重要治疗措施, 也是减少其复发的保障, 在选择正确的化疗方案的同时还要做到及时、足量与规

范^[4,12]。目前指南推荐的卵巢癌化疗的一线化疗方案为铂类为基础的联合化疗,主要常用有紫杉醇+铂类、多柔比星脂质体+卡铂^[12]。二者疗效相当,脂质体多柔比星/卡铂方案的血液毒性较多见,而神经毒性和脱发较为少见。给药途径为静脉化疗为主,对于达到满意肿瘤减灭者可以采用静脉与腹腔化疗联合。对于 III 期患者在 IDS 后推荐顺铂行腹腔热灌注化疗^[12]。

化疗耐药复发是卵巢癌治疗失败的主要原因,其化疗耐药机制可谓复杂。如何减少耐药是面临的挑战。当前并未从分子型别上去制定可规避化疗耐药的方案。随着基因组学,表观遗传因素和蛋白组学引导的精准医学的发展,对卵巢癌耐药的成因和机制可望从基因或分子层面进行再认识。在具有分子表征的卵巢癌分型的靶向治疗的新兴时代,应该对其分子型别进行分层研究和监测、优化治疗方案和规避化疗耐药给予充分的重视^[22-26]。

化疗药物副反应是常见的,有时甚至是致命的,医生必须详细了解化疗药物反应的临床表现,熟悉化疗反应的预防及处理方法。

3 PARP 抑制剂维持治疗

在 PARP 抑制剂问世以前,晚期卵巢癌患者在接受了手术和完成了系统的化疗以后进入随访阶段,直到肿瘤复发才又开始治疗。由于卵巢癌在治疗后 1~2 年内的复发率高达 70%,长期以来探索的应用化疗作为维持或巩固治疗均没有解决问题。近年,PARP 抑制剂应用于卵巢癌的一线或复发患者的维持治疗突破了这一瓶颈难题,研究表明一线维持治疗可望使 PFS 延长至 49.9 个月,使卵巢癌的治疗接近了临床治愈的效果。根据患者是否存在乳腺癌基因(BREast CAncer gene, BRCA)突变,选择奥拉帕利或尼拉帕利进行维持治疗。PARP 抑制剂维持治疗改变了卵巢癌的治疗模式^[27-30],在初始治疗结束后应该考虑维持治疗。

PRIMA^[31]研究表明对于 PDS 后有残留病变等高复发风险者单用尼拉帕利一线维持治疗,结果不论 BRCA 状态,只要同源重组缺陷症(homologous recombination deficiency, HRD)阳性,都能取得明显的疗效,而 HRD 阴性者也有一定获益。同样,奥拉帕利用于 BRCA 阳性患者的维持治疗,而 PAOLA-1 研究^[32]则显示奥拉帕利+贝伐单抗联合作为一线维持治疗的,在 BRCA 阴性、HRD 阳性患者也获得了好多效果。这说明着随着研究的深入,PARP 抑

制剂的适应证和应用策略也在不断拓展。

4 复发卵巢癌的处理

4.1 手术的作用

二次肿瘤细胞减灭术(secondary cytoreductive surgery, SCS)在复发性卵巢癌管理中的作用尚不明确。研究表明接受 SCS 的患者中 OS 的最强预测因素是最大程度的减瘤,如能完全切除、最好无肉眼残留病灶,应该成为 SCS 的最终目标。如果能完全切除病变,最受益的患者是铂耐药复发患者。因为耐铂的肿瘤对全身化疗的缓解率非常低^[33-34]。铂耐药性复发的最常见部位是淋巴结(39%)和腹膜(33%)。如果孤立的复发位于淋巴结或腹膜,SCS 的生存优势就更加明显^[35]。目前,但 SCS 必须严格手术适应证,否则,可能事与愿违。

4.2 化疗的作用

4.2.1 铂敏感复发 复发后化疗方案的选择取决于无铂间期,即最后一次含铂化疗完成时间与复发时间之间的间隔,这是铂再激发反应最重要的预测因素,也是 PFS 和 OS 最重要的预测因素。以铂类为基础的化疗仍是铂敏感性复发患者的主要选择。抗血管生成药贝伐单抗和 PARP 抑制剂的应用可望改善预后。尤其是经过广泛临床研究的 PARP 抑制剂奥拉帕利和尼拉帕利,已经在铂敏感性复发卵巢癌的治疗中取得了突破性的疗效并推荐使用^[12]。

最近有研究显示^[36]:在铂敏感复发性卵巢癌患者的临床研究中,SCS 术后联合化疗与单纯化疗相比,并未延长患者的总生存期。长期以来,复发性卵巢癌的治疗棘手,应当遵循个体化治疗原则,SCS 与化疗的适应证都应该严格把控,同时 MDT 协作也是必须的,这样才能对个体选择最恰当的治疗方法。

4.2.2 铂耐药性复发 在铂耐药性复发卵巢癌中,单药化疗是标准。最有效的单一药物是紫杉醇、聚乙二醇化脂质体阿霉素、拓普替康和吉西他滨。抗血管生成剂在治疗的所有阶段都发挥着重要作用。贝伐单抗既可作为单一疗法有效,也可与环磷酰胺(口服)、紫杉醇、脂质体多柔比星、拓扑替康等药物联合使用。PARP 抑制剂尼拉帕利和奥拉帕利也推荐根据化疗后情况使用^[12]。

目前,临床研究的重点将集中在 PARP 抑制剂联合化疗、血管生成抑制剂和免疫疗法等,这些联合疗法可以提高 PARP 抑制剂的治疗效果^[33,37]。基于 PD-1/PD-L1 途径抑制剂的免疫疗法可能对卵巢癌治疗有效。它们可以与标准疗法联合使用,特别

适合复发性和铂耐药性 OC。然而免疫疗法也有一些缺点。基于 PD-1/PD-L1 途径抑制剂的治疗可能引起一些不良反应,包括严重的结肠炎,腹泻,肺炎,疲劳,关节炎,呕吐和头痛等症状。这些还必须进行后续研究,以确认在哪些 OC 病例中治疗有效,以及如何选择患者并联合用药以提高患者生存率。

5 全程管理

PARP 抑制剂作为有效的维持治疗方法,改变了卵巢癌原有的治疗模式,使卵巢癌的诊疗从诊断、手术、化疗到维持治疗,再至随访,有了一个比较完整的治疗体系。患者在完成了手术与系统的化疗后,不再像过去由于没有有效的维持治疗方法过早地进入随访阶段,面对短时间内的高复发在焦急中等待是否复发。现在,有效的维持治疗,使患者的 PFS 大为延长,患者有望达到临床治愈,因此,治疗模式的改变,将卵巢癌变为了一种像高血压、糖尿病等一样的慢性疾病,可以通过长期的全程疾病管理有效地控制病程进展。这就是卵巢癌主张全程管理的缘由。

卵巢癌的全程管理和其它恶性肿瘤一样,其全程管理涵盖诊断、治疗和随访。以患者为中心的治疗应贯穿疾病整个过程,对卵巢癌患者也应制定全程治疗和管理的长期计划。在全程管理中,利用手术、化疗、维持治疗和随访集中在妇科肿瘤医师的有利条件,每个环节都应该给予重视,不仅要关注卵巢癌疾病本身的诊断和治疗,而且在保证疗效的同时预防和减少不良事件的发生,晚期的支持治疗也非常重要。以往医生可能更注重疾病本身的治疗与复发,而忽视了在治疗过程中对患者的全程管理。在重视疗效的同时,还应强调对治疗带来的不良反应的管理,包括血液学、消化道、心脏及神经毒性等。要重视患者的需求和实际获得治疗的差距,以 MDT 形式,给患者提供个体化、多科室整合、连续性的诊疗^[38-40]。

6 结 语

随着卵巢癌治疗模式的改变,其带来的预后正在发生着惊人的变化。“没有规矩,不成方圆”,由于卵巢癌病变的严重性和差的预后,要求我们在遵循治疗指南的同时,强调规范化治疗,用规范自觉约束医疗行为;又由于病变的复杂性和特殊性,也应兼顾个体化治疗原则,并对卵巢癌患者实施全程管理。为患者提供目前拥有的所有可能的治疗方案,以改

善疗效,减少毒性,同时又关注生活质量。要提高卵巢癌的疗效,还有许多基础与临床工作需要继续努力。规范治疗是必须遵守的基础,全程管理则是疗效的保障。“路虽弥,不行不至;事虽小,不做不成”,相信卵巢癌这一顽疾的治疗效果,在不久的将来,定会大有改观。

[参考文献]

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(26): 2495-2505.
- [3] Rungruang BJ, Miller A, Krivak TC, et al. What is the role of retroperitoneal exploration in optimally debulked stage III C epithelial ovarian cancer? An NRG oncology/gynecologic oncology group ancillary data study [J]. Cancer, 2017, 123(6): 985-993.
- [4] Vergote I, Amant F, Leunen K. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? [J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(1): 6-11.
- [5] Zivanovic O, Eisenhauer E, Zhou Q, et al. The impact of bulky upper abdominal disease cephalad to greater omentum on surgical outcome for stage IIIC epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer [J]. Gynecol Oncol 2008, 108(2): 287-292.
- [6] Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, et al. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2006, 100(2): 283-287.
- [7] Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1248-1259.
- [8] Chi D, Eisenhauer E, Land J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? [J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(2): 559-564.
- [9] Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the arbeitgemeinschaft gynäkologische onkologie studien-gruppe ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the groupe d'investigateurs nationaux pour les études des cancers de l'ovaire (GINECO) [J]. Cancer, 2009, 115(6): 1234-1244.
- [10] Polterauer S, Vergote I, Concin N, et al. Prognostic value of residual tumor size in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages IIa-IV: Analysis of the OVCAD data [J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(3): 380-385.
- [11] Eoh KJ, Lee JY, Yoon JW, et al. Role of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery for optimally cytore-

- duced advanced ovarian cancer; Reappraisal in the era of radical surgery[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23):37807-37816.
- [12] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 3. 2019. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer [EB/OL]. <https://www.nccn.org/patients>. 2019-07-10.
- [13] Harter P, Schouli J, Lorusso D, et al. LION: lymphadenectomy in ovarian neoplasms: A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(S1):822-832.
- [14] Morgan RJ, Armstrong DK, Alvarez RD, et al. Ovarian cancer, version 1. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14(9):1134-1163.
- [15] Medina-Franco H, Cortés-González R, Lambreton-Hinojosa F, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases RO cytoreduction rate but does not improve final outcome in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(5):1330-1335.
- [16] Kessous R, Laskov I, Abitbol J, et al. Clinical outcome of neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(3):474-479.
- [17] Zhang GN, Liu H, Huang JM, et al. TP53 K351N mutation-associated platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3):752-757.
- [18] Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages III C-IV epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(3):1083-1090.
- [19] Benedetti Panici P, Donato VD, Fischetti M, et al. Predictors of postoperative morbidity after cytoreduction for advanced ovarian cancer: Analysis and management of complications in upper abdominal surgery[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(3):406-411.
- [20] Nishikimi K, Tate S, Matsuoka A, et al. Learning curve of high-complexity surgery for advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1):54-61.
- [21] 张国楠, 刘红, 石宇. 晚期卵巢上皮性癌广泛性腹膜切除术的理论基础与临床应用价值[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(6):417-420.
- [22] 张国楠, 朱熠, 黄建鸣. 卵巢上皮性癌紫杉醇耐药及治疗策略的思考[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(10):745-747.
- [23] 张国楠, 朱熠, 黄建鸣. 对靶向 MyD88、IDO1 和 AHR 为中心的免疫抑制信号通路和卵巢上皮性癌免疫治疗的思考[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(7):448-451.
- [24] 张国楠, 黄建鸣. 卵巢上皮癌分子分型和化疗耐药的再认识[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(6):481-483.
- [25] Huang JM, Zhang GN, Shi Y, et al. Atractylenolide-I sensitizes human ovarian cancer cells to paclitaxel by blocking activation of TLR4/MyD88-dependent pathway[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:3840.
- [26] Zhu Y, Zhang HT, Zhang GN, et al. Co-expression of CD44/MyD88 is a poor prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(5):91.
- [27] 张国楠, 石宇, 刘红. PARP 抑制剂能开启卵巢癌治疗模式的新篇章吗? [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(1):33-36.
- [28] 张国楠, 黄建鸣. 对卵巢癌治疗中 PARP 抑制剂适应证从 BRCA 突变到 HRD、铂敏感变迁的思考[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(5):551-553.
- [29] 张国楠, 黄建鸣. BRCA、HRD 与 PARP 抑制剂:卵巢癌临床研究中的相关问题与思考[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(1):40-44.
- [30] 张国楠. 鼓舞与困惑, 机遇与挑战—2018 年妇科肿瘤学临床的 3 大热点问题[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(2):99-102.
- [31] Gonzalea-Martin A, Pothun B, Vergoet I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(25):2391-2402.
- [32] Ray-Coquard I L, Pautier P, Pignata S, et al. LBA2_PRPhase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(S5):v894-895.
- [33] Luvero D, Plottia F, Aloisia A, et al. Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 140:28-38.
- [34] Suh DH, Kim HS, Chang SJ, et al. Surgical management of recurrent ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(2):357-367.
- [35] Musella A, Marchetti C, Palaia I, et al. Secondary cytoreduction in platinum-resistant recurrent ovarian cancer: A single-institution experience[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(13):4211-4216.
- [36] Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer [J]. *N Engl J Med* 2019, 381(20):1929-1939.
- [37] Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Safety and antitumor activity of Anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34):4015-4022.
- [38] Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and management of ovarian cancer[J]. *Am Fam Physician*, 2016, 93(11):937-944.
- [39] Shah MM, Leath CAI, Daily LR, et al. Does a standardized preoperative algorithm of clinical data improve outcomes in patients with ovarian cancer? A quality improvement project[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(5):798-801.
- [40] Uma DK, Purushotham N, Jayashree N. Management of ovarian cancer in younger women[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2015, 10(4):263-269.

妇科肿瘤专题

• 基础研究 •

肿瘤相关成纤维细胞对卵巢癌细胞增殖作用影响的研究*

赵宗霞, 苏玉强, 曾娟, 双婷, 陈必良[△]

710038 西安, 西安医学院第二附属医院 妇产科(赵宗霞、曾娟), 麻醉科(苏玉强); 710032 西安, 第四军医大学西京医院 妇产科(赵宗霞、陈必良); 710000 西安, 西安交通大学第一附属医院 妇产科(双婷)

[摘要] 目的: 探讨肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)分泌的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖作用的影响。方法: 选取在本院手术的卵巢癌患者及其他妇科疾病同时切除正常卵巢手术患者, 收集卵巢癌组织、癌旁组织和正常组织, 免疫组化观察卵巢癌组织、癌旁组织和正常组织中 CAF 标志蛋白 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和 I 型胶原蛋白表达情况; 用卵巢癌相关成纤维细胞(human endometrial carcinoma-1A cell, HEC-1A)培养 48 小时后的培养上清, 培养卵巢癌细胞 SKOV3 行细胞计数试剂盒-8(Cell Counting Kit-8, CCK-8)增殖实验、克隆形成实验和倒置显微镜观察检测使用 HEC-1A 培养上清后 SKOV3 细胞增殖能力变化; 酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 HEC-1A 与 SKOV3 细胞共培养 48 小时后的培养上清中 HGF 的表达。结果: 免疫组化结果显示, 卵巢癌组织中 α -SMA 和 I 型胶原蛋白的表达要明显高于癌旁组织和正常组织; CCK-8 增殖实验和克隆形成实验结果显示 HEC-1A 培养上清处理后的 SKOV3 细胞的增殖能力显著增强; 细胞形态学和免疫荧光结果提示 HEC-1A 促进 SKOV3 上皮样细胞增多; ELISA 结果显示 HEC-1A 与 SKOV3 细胞共培养 48 小时后的培养上清中 HGF 的表达明显升高。结论: 肿瘤相关成纤维细胞可能通过分泌 HGF 诱导因子促进卵巢癌细胞的增殖作用。

[关键词] 肿瘤相关成纤维细胞; 卵巢癌; 肝细胞生长因子; 增殖

[中图分类号] R737.31; R730.2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.002

引文格式: Zhao ZX, Su YQ, Zeng J, et al. Cancer-associated fibroblasts promote proliferation of ovarian cancer cells[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 383-388. [赵宗霞, 苏玉强, 曾娟, 等. 肿瘤相关成纤维细胞对卵巢癌细胞增殖作用影响的研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 383-388.]

Cancer-Associated Fibroblasts Promote Proliferation of Ovarian Cancer Cells

Zhao Zongxia, Su Yuqiang, Zeng Juan, Shuang Ting, Chen Biliang

Department of Gynecology and Obstetrics, Second Hospital Affiliated to Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China (Zhao Zongxia, Zeng Juan); Department of Gynecology and Obstetrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China (Zhao Zongxia, Chen Biliang); Department of Anesthesiology, Second Hospital Affiliated to Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China (Su Yuqiang); Department of Gynecology and Obstetrics, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710000, Shaanxi, China (Shuang Ting)

Corresponding author: Chen Biliang, E-mail: cblxjh@fmmu.edu.cn

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81702555).

[收稿日期] 2019-11-15 **[修回日期]** 2020-02-11

[基金项目] * 国家自然科学基金项目(编号:81702555)

[通讯作者] [△] 陈必良, E-mail: cblxjh@fmmu.edu.cn

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of hepatocyte growth factor (HGF) secreted by cancer-associated fibroblast (CAF) on the proliferation of ovarian cancer SKOV3

cells. **Methods:** Patients with ovarian cancer or other gynecological diseases undergoing oophorectomy in our hospital were selected. Ovarian cancer tissue, paracancer tissue and normal ovarian tissue were collected. Immunohistochemical staining was used to analyze the expression of α -SMA and Collagen I, CAF-specific markers, in ovarian cancer tissue, paracancer tissue and normal ovarian tissue. Ovarian cancer SKOV3 cells cultured by the supernatant of HEC-1A, a CAF, were used for Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay and colony formation assay. Inverted microscope was used to detect the proliferation of HEC-1A supernatant-cultured SKOV3 cells. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression of HGF in the supernatant of HEC-1A co-cultured with SKOV3 for 48 hours. **Results:** Results of immunohistochemistry showed that the expression of α -SMA and Collagen I in ovarian cancer tissue was significantly higher than that in adjacent tissue and normal ovarian tissue. Results of CCK-8 assay and clone formation assay showed that the proliferation of HEC-1A supernatant-cultured SKOV3 cells significantly enhanced. Results of cytomorphology and immunofluorescence suggested that HEC-1A promotes proliferation of epithelial-like SKOV3. ELISA results showed that HGF-1A expression significantly increased in the supernatant of HEC-1A co-cultured with SKOV3 for 48 hours. **Conclusion:** CAF may promote the proliferation of ovarian cancer cells by secreting HGF-inducing factors.

[**Key words**] Cancer-associated fibroblasts; Ovarian cancer; Hepatocyte growth factor; Proliferation

卵巢癌是一种严重威胁全球妇女健康的恶性肿瘤。虽然其发病率低于宫颈癌和子宫内膜癌,但其死亡率在女性妇科肿瘤中最高^[1]。卵巢癌在发病早期缺乏特异性的临床表现,导致大部分患者在诊断时就已处晚期并出现转移,导致预后极差^[2]。研究表明,卵巢癌的发生发展是一个多因素影响的复杂病理过程,其中卵巢癌细胞的高转移性和侵袭性导致卵巢癌发生转移^[3],而肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)在卵巢恶性肿瘤的发生发展中发挥重要的促进作用^[4]。TME 是指由环绕在肿瘤组织周围的肿瘤细胞及相关成纤维细胞、巨噬细胞、间充质细胞及炎症相关因子等组成的生物环境^[5]。卵巢癌具体的发病机制尚不完全明确,研究显示肝癌、结肠癌和胃癌等肿瘤组织中,肿瘤相关的成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)可以分泌细胞基质衍生因子、骨桥蛋白和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等细胞因子促进肿瘤细胞的增殖和迁移。HGF 是一种可以促进肝细胞生长的细胞因子,有文献报道其在多种肿瘤组织中都异常高表达,促进肿瘤的发生发展^[6],但是 HGF 在卵巢癌中的表达及与卵巢癌发生发展的关系尚不明确。因此,本研究采用卵巢癌患者肿瘤组织、癌旁组织和正常卵巢组织及卵巢癌细胞系 SKOV3 细胞,探讨肿瘤相关成纤维细胞分泌的 HGF 与卵巢癌细胞增殖是否相关。

1 材料和方法

1.1 组织标本

本次研究共纳入本院妇产科 2017 年 5 月至 2018 年 10 月收治的 49 例卵巢癌患者及需妇科手术治疗的非卵巢癌患者 40 例。纳入标准:1)所有

卵巢癌患者的临床表现和病理学检查结果均符合卵巢癌的诊断(依据《妇产科学》第 8 版);2)卵巢癌患者均于我院首诊,且术前未经任何放化疗;3)病历资料完整。排除标准:1)依从性差;2)其他系统合并症;3)有绝对手术禁忌证。49 例卵巢癌患者的年龄为 32 ~ 69 岁,平均年龄(41.82 ± 7.35)岁。40 例非卵巢癌患者年龄为 31 ~ 71 岁,平均年龄(45.28 ± 5.91)岁。

1.2 材料

卵巢癌相关成纤维细胞(human endometrial carcinoma-1A cell, HEC-1A)、卵巢癌细胞 SKOV3 均购自中国科学院上海细胞典藏库;磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)、聚丙烯酰胺凝胶、结晶紫固体粉末购自广州科维生物技术有限公司;蛋白定量试剂盒购自美国 Thermo Scientific 公司;DMEM 培养液、胰蛋白酶及胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;双抗及 4% 多聚甲醛购自西安科昊有限公司。

1.3 方法

1.3.1 免疫组化染色 本研究中收集的卵巢癌组织 49 例、癌旁组织(距肿瘤 ≥ 1 cm 的正常卵巢组织)49 例以及正常组织 40 例进行石蜡包埋切块。随后进行脱蜡和水化处理,抗原修复后滴加封闭液;1:500 稀释 HGF 一抗孵育;孵育结束后用 PBS 进行冲洗,加生物素标记的二抗进行孵育;PBS 再次冲洗,滴加亲和素-过氧化酶溶液孵育。次日二氨基联苯胺显色液显色,苏木素染液复染,中性树胶固封;PBS 作为一抗阴性对照组,结果判断采用半定量分析^[7]。

1.3.2 CCK-8 增殖实验 体外增殖实验分对照组和实验组;对照组:用 RPMI-1640 培养基调整 SK-

OV3 细胞浓度为 5×10^4 /mL, 取 200 μ L 细胞悬液加入 96 孔板; 实验组, 收集 HEC-1A 细胞培养 48 小时后的培养上清 2 mL 重悬 SKOV3 细胞, 调整细胞浓度为 5×10^4 /mL, 取 200 μ L 细胞悬液加入 96 孔板, 每组 6 复孔, 培养箱内分别培养 12 h、36 h 和 48 h 后加入 CCK-8 溶液 10 μ L, 37 $^{\circ}$ 孵育 1~4 小时后在酶联免疫仪上选择 450 nm 波长测定吸光度值, 计算每组浓度复孔的平均值。

1.3.3 平板克隆形成实验 取对数生长期的细胞, 常规消化离心收集细胞沉淀, 重悬细胞沉淀, 进行细胞计数, 调整 SKOV3 细胞浓度为 1×10^3 /mL, 取 150 μ L 细胞悬液 (即 150 个细胞) 接种至培养皿, 补加培养基至 10 mL, 作为对照组。实验组收集 HEC-1A 细胞培养 48 小时后的培养上清 2 mL, 重悬 SKOV3 细胞, 调整细胞浓度为 1×10^3 /mL, 取 150 μ L 细胞悬液接种至培养皿, 补加 HEC-1A 培养上清至 10 mL, 在 37 $^{\circ}$ C、95% 湿度、5% CO₂ 培养箱培养 15 天, 弃培养液, 加入 5 mL PBS 洗剂 2 次, 弃 PBS, 4% 多聚甲醛固定 15 min, 弃固定液, 0.1% 结晶紫染色 20 min, 自来水冲洗, 空气干燥, 计算肉眼可见的克隆数。

1.3.4 细胞形态学和免疫荧光 取对数生长期 SKOV3 细胞, 胰蛋白酶消化, 细胞计数, 调整细胞密度为 5×10^5 /mL, 每孔 2 mL 细胞混悬液, 直接接种至 6 孔板, 作为对照组。实验组 HEC-1A 细胞与 SKOV3 细胞按 1:1 的比例接种于 Transwell 小室上室, 在 37 $^{\circ}$ C、95% 湿度、5% CO₂ 培养箱培养 48 h 后

在倒置显微镜下观察 SKOV3 细胞形态变化, 并进一步通过免疫荧光检测两组上皮细胞标志物上皮-钙粘素的表达。

1.3.5 酶联免疫吸附实验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 取对数生长期 SKOV3 细胞, 胰蛋白酶消化, 细胞计数, 调整细胞密度为 5×10^5 /mL, 每孔 2 mL 细胞混悬液, 直接接种至 6 孔板, 作为对照组。实验组 HEC-1A 细胞与 SKOV3 细胞按 1:1 的比例接种于 Transwell 上室, 在 37 $^{\circ}$ C、95% 湿度、5% CO₂ 的培养箱培养 48 h 后收集两组细胞培养液, 低温离心, 严格按照 ELISA 试剂盒说明书步骤, 检测培养液中 HGF 的含量。

1.4 统计学分析

所有实验结果应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验。P < 0.05 为有统计学差异。

2 结果

2.1 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和 I 型胶原蛋白 (Collagen I) 在卵巢癌组织、癌旁组织和正常组织中的表达情况

首先, 免疫组织化学染色检测 CAF 标志蛋白 α -SMA 和 Collagen I 在卵巢癌患者 3 种不同组织中的表达情况, 结果显示 α -SMA 和 Collagen I 在卵巢癌中的表达明显高于癌旁组织和正常组织 (***) (P < 0.001) (图 1)。

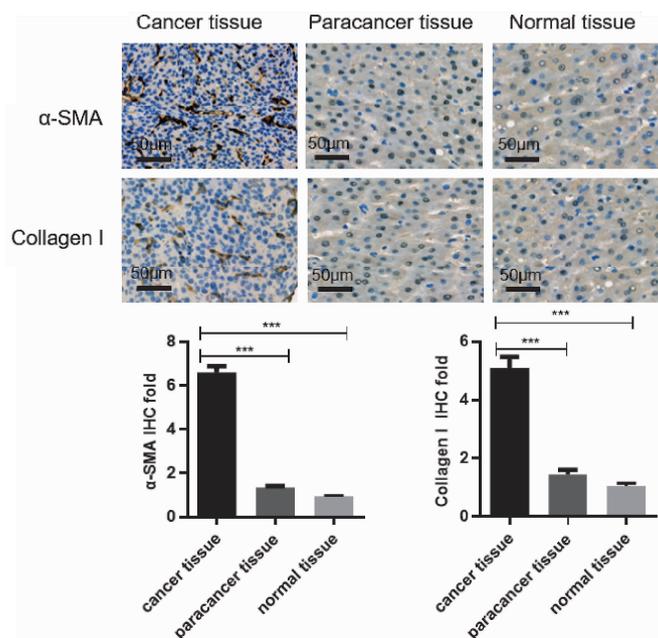


图 1 肿瘤相关成纤维细胞标志蛋白 α -SMA 和 Collagen I 在卵巢癌患者组织中的表达

Figure 1. Expression of α -SMA and Collagen I in Tissue of Patients with Ovarian Cancer

2.2 HEC-1A 细胞培养上清促进 SKOV3 细胞增殖

为了体外验证肿瘤相关成纤维细胞是否对卵巢癌起到促癌作用,体外我们将卵巢癌相关成纤维细胞 HEC-1A 培养 48 小时后的培养上清孵育卵巢癌细胞 SKOV3。结果表明用 HEC-1A 细胞培养上清处理后的 SKOV3 细胞培养 36 h 和 48 h 后,增殖能力显著增强 (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$) (图 2)。

2.3 HEC-1A 细胞培养上清促进 SKOV3 细胞克隆形成能力

为了进一步验证肿瘤相关成纤维细胞对卵巢癌的促癌作用。我们用克隆形成实验检测了 HEC-1A 细胞培养上清培养 SKOV3 细胞后克隆形成能力的变化。结果显示 HEC-1A 培养上清培养后,SKOV3 细胞克隆形成能力明显增强,差异具有统计学意义

(*** $P < 0.001$) (图 3)。肿瘤成纤维细胞可以促进卵巢癌细胞的增殖作用。

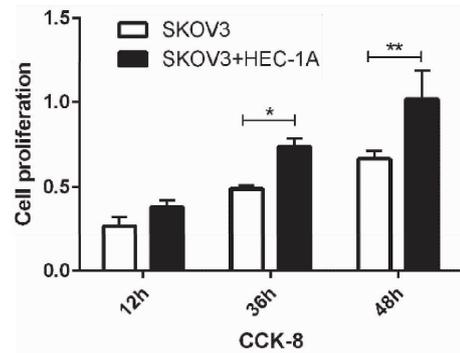


图 2 HEC-1A 培养上清对 SKOV3 细胞增殖能力影响
Figure 2. Effect of HEC-1A Supernatant on the Proliferation of SKOV3 Cells

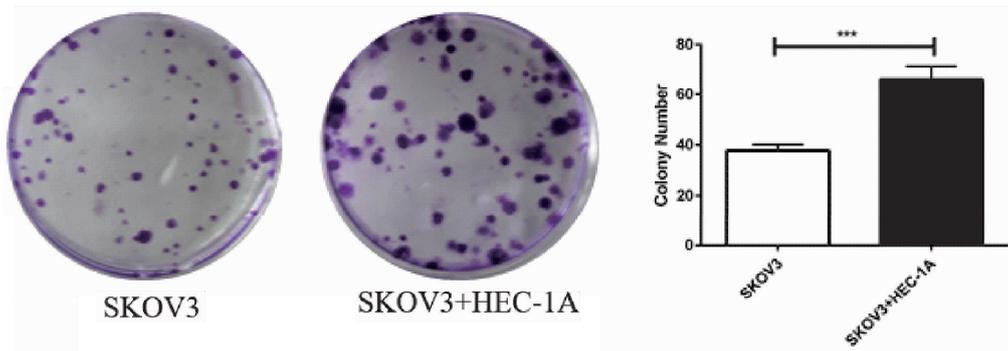


图 3 HEC-1A 细胞培养上清对 SKOV3 细胞克隆形成能力影响
Figure 3. Effect of HEC-1A Supernatant on Clone Formation Ability of SKOV3 Cells

2.4 HEC-1A 细胞共培养后促进 SKOV3 上皮样细胞增多

肿瘤相关成纤维细胞分泌的相关因子,对肿瘤细胞的形态具有一定的诱导作用,具体表现为肿瘤细胞上皮样细胞增多,从而导致其增殖和迁移能力增强。为了观察肿瘤相关成纤维细胞对卵巢癌细胞形态变化的影响,将 SKOV3 细胞与 HEC-1A 细胞共培养后,在倒置显微镜下观察 SKOV3 细胞的形态变

化,结果发现共培养后卵巢癌 SKOV3 细胞呈上皮样细胞形态明显增多,并聚集成簇(图 4)。并进一步通过免疫荧光检测了两组上皮细胞标志物上皮-钙粘素的表达,结果显示 HEC-1A 培养上清处理组细胞的表达明显高于未处理组 ($P < 0.01$) (图 5),这说明肿瘤相关成纤维细胞可以激活卵巢癌细胞的增殖和迁移能力。

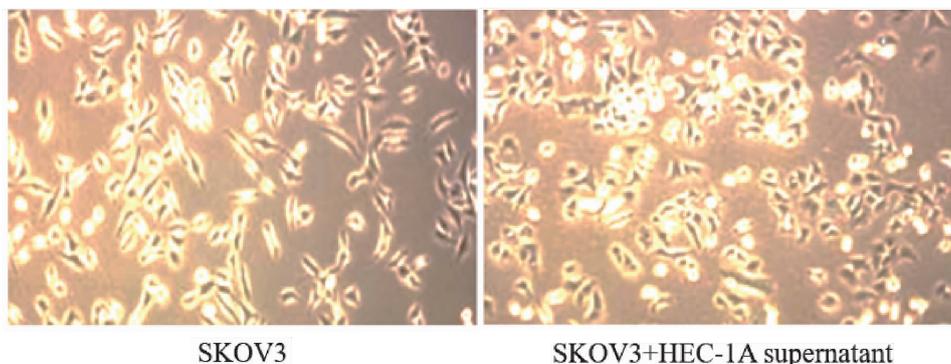


图 4 HEC-1A 细胞共培养对 SKOV3 细胞形态变化影响
Figure 4. Effect of HEC-1A Co-Cultured with SKOV3 on Morphological Changes of SKOV3 Cells

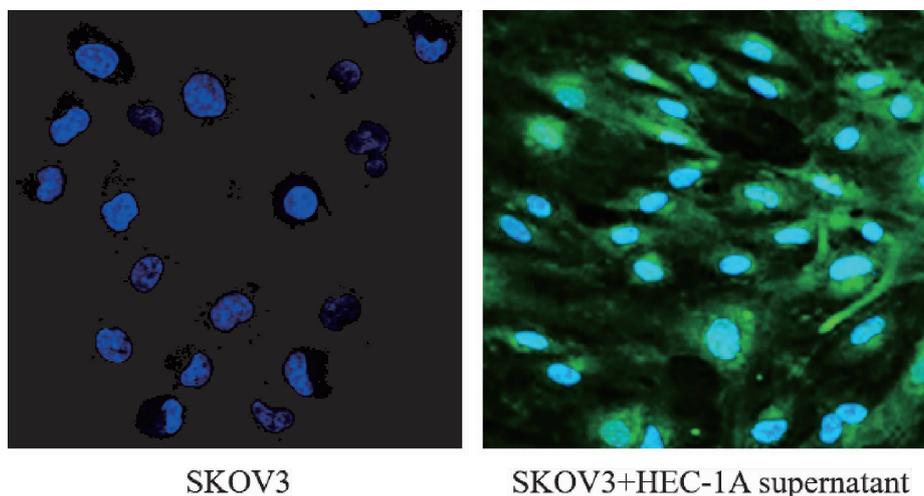


图 5 E-cadherin 在 HEC-1A 培养上清处理组和未处理组 SKOV3 细胞中的表达

Figure 5. Expression of E-cadherin in HEC-1A Supernatant Treated and Untreated SKOV3 Cells

2.5 HEC-1A 细胞共培养后 SKOV3 细胞培养液 HGF 表达明显增高

为了研究肿瘤相关成纤维细胞是否通过分泌 HGF 来促进卵巢癌细胞的增殖能力, ELISA 检测了共培养前后 SKOV3 细胞培养液 HGF 的表达情况。结果显示共培养后 SKOV3 细胞培养液 HGF 表达明显高于对照组 SKOV3 细胞, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$) (图 6)。说明肿瘤相关成纤维细胞可能通过分泌 HGF 促进了卵巢癌的增殖作用。

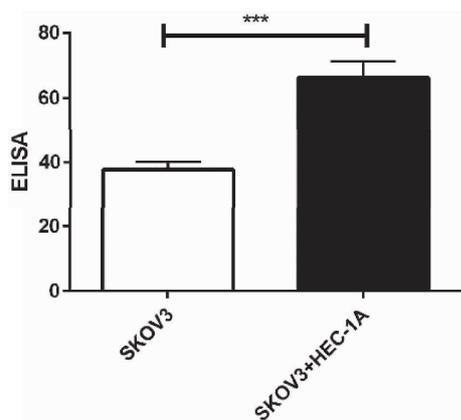


图 6 Elisa 检测 HEC-1A 细胞共培养后 SKOV3 细胞培养液中 HGF 表达变化

Figure 6. Changes of HGF Expression in the Supernatant of HEC-1A Co-Cultured with SKOV3 Detected by Enzyme Linked Immunosorbent Assay

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率居妇科肿瘤相关死亡第一位。卵巢癌早期由于缺乏特异性的临床表现和诊断方法, 导致诊断时已处于晚期并合并其他脏器的转移, 5 年生存率

约 40%, 复发率约 80%, 预后差^[8-9]。癌转移是死亡的重要原因, 高复发率和高耐药率是导致该疾病高死亡率的最重要原因。因此, 探究卵巢癌发生机制及如何改善早期卵巢癌检测的筛查方法就显得尤为重要。

尽管对癌细胞进行了广泛的研究, 但目前研究表明癌症的进展主要取决于个体的生物学行为, 这些行为是通过癌细胞与 TME 之间的相互作用来调节的^[10]。大量研究表明, TME 在不同肿瘤进展中具有关键作用^[11-13]。TME 本质上是异质性的, 包含周围的细胞外基质和几种不同类型的细胞, 包括 CAF、内皮细胞、免疫细胞、局部和骨髓来源的基质干细胞和祖细胞^[14]。几种因素介导 CAF 的分化, 某些标记物包括 α -SMA、成纤维细胞活化蛋白和血小板衍生生长因子受体 α/β , 已被用于区分 CAF 和其他类型的成纤维细胞^[15-17]。

有研究报道肿瘤相关成纤维细胞可以分泌骨桥蛋白和肝细胞生长因子从而促进胃癌细胞的增殖和转移^[18]。同时有文献报道在结肠癌组织中的肿瘤相关成纤维细胞分泌的肝细胞生长因子能够刺激结肠癌细胞衍生为肿瘤干细胞, 导致其促进了结肠癌细胞的增殖、转移和侵袭能力^[19]。HGF 是一种生理状态下由间质细胞产生的具有多功能的细胞生长因子, 与其特异性受体酪氨酸蛋白激酶 Met 结合后可以发挥多种生物学功能, 例如: 促进恶性肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 并促进肿瘤组织血管和淋巴管的生成等^[20]。

本研究首先通过检测肿瘤相关成纤维细胞标志蛋白 α -SMA 和 Collagen I 在卵巢癌组织、癌旁组织及正常卵巢组织中的表达, 发现其在肿瘤组织中的

表达显著高于癌旁组织和正常卵巢组织,表明肿瘤相关成纤维细胞可能与卵巢癌的发生发展关系密切。随后通过体外 CCK-8 实验和克隆形成实验显示肿瘤相关成纤维细胞促进 SKOV3 细胞的增殖能力。此外,肿瘤相关成纤维细胞和卵巢癌细胞共培养后 SKOV3 细胞培养液中 HGF 的表达明显增高,进一步说明卵巢癌相关成纤维细胞可能通过分泌 HGF 促进了卵巢癌细胞的增殖能力。

综上所述,肿瘤相关成纤维细胞可能通过分泌 HGF 促进卵巢癌细胞增殖能力,与卵巢癌的发生发展相关。而卵巢癌患者体内肿瘤相关成纤维细胞来源何处,HGF 是否还有下游调控因子来调控卵巢癌的发生发展均有待于进一步的研究证实。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Li YT, Lee WL, Tsui KH. Endometrial thickness still presents a best reference to predict endometrial cancer[J]. Taiwan J Obstet Gynecol,2016,55(1):148-149.
- [2] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: A review[J]. Cancer Biol Med,2017,14(1):9-32.
- [3] Klymenko Y, Nephew KP. Epigenetic crosstalk between the tumor microenvironment and ovarian cancer cells: A therapeutic road less traveled[J]. Cancers (Basel),2018,10(9):295.
- [4] Sceneay J, Griessinger CM, Hoffmann S, et al. Tracking the fate of adoptively transferred myeloid-derived suppressor cells in the primary breast tumor microenvironment[J]. PLoS One,2018,13(4):e0196040.
- [5] Trivedi S, Rosen CA, Ferris RL. Current understanding of the tumor microenvironment of laryngeal dysplasia and progression to invasive cancer[J]. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg,2016,24(2):121-127.
- [6] Czyz M. HGF/c-MET signaling in melanocytes and melanoma[J]. Int J Mol Sci,2018,19(12):3844.
- [7] Li W, Wang YQ, Tan SB, et al. Overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and HER-2 in bladder carcinoma and its association with patients' clinical features[J]. Med Sci Monit.2018,24:7178-7185.
- [8] Doherty JA, Peres LC, Wang C, et al. Challenges and opportunities in studying the epidemiology of ovarian cancer subtypes[J]. Curr Epidemiol Rep, 2017, 4(3):211-220.
- [9] Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, et al. Ovarian cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16061.
- [10] Suzuki HI, Katsura A, Matsuyama H, et al. MicroRNA regulons in tumor microenvironment[J]. Oncogene,2015,34(24):3085-3094.
- [11] Peng CW, Tian Q, Yang GF, et al. Quantum-dots based simultaneous detection of multiple biomarkers of tumor stromal features to predict clinical outcomes in gastric cancer[J]. Biomaterials,2012,(33):5742-5752.
- [12] Lee K, Hwang H, Nam KT. Immune response and the tumor microenvironment: How they communicate to regulate gastric cancer[J]. Gut Liver,2014,8(2):131-139.
- [13] Kim JW, Nam KH, Ahn SH, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. Gastric Cancer,2016,19(1):42-52.
- [14] Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification [J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1965,64:31-49.
- [15] Kanemaru A, Yamamoto K, Kawaguchi M, et al. Deregulated matriptase activity in oral squamous cell carcinoma promotes the infiltration of cancer-associated fibroblasts by paracrine activation of protease-activated receptor 2[J]. Int J Cancer,2017,140(1):130-141.
- [16] Räsänen K, Vaheri A. Activation of fibroblasts in cancer stroma[J]. Exp Cell Res,2010,316(17):2713-2722.
- [17] Xia Q, Zhang FF, Geng F, et al. Improvement of anti-tumor immunity of fibroblast activation protein α based vaccines by combination with cyclophosphamide in a murine model of breast cancer[J]. Cell Immunol,2016,310:89-98.
- [18] Maacha S, Bhat AA, Jimenez L, et al. Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: Roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance[J]. Mol Cancer,2019,18(1):55.
- [19] Zhang W, Chen L, Ma K, et al. Polarization of macrophages in the tumor microenvironment is influenced by EGFR signaling within colon cancer cells[J]. Oncotarget,2016,7(46):75366-75378.
- [20] Konstorum A, Lowengrub JS. Activation of the HGF/c-Met axis in the tumor microenvironment: A multispecies model[J]. J Theor Biol,2018,439:86-99.

妇科肿瘤专题

• 基础研究 •

GRP78 在不同亚型宫颈癌细胞株中表达情况及对顺铂敏感性影响*

张冉浠[#], 周莉[#], 陆安伟, 秦娟[△]

550004 贵阳, 贵州医科大学 临床医学院 (张冉浠、秦娟); 550004 贵阳, 贵阳市妇幼保健院 妇科肿瘤科 (周莉、秦娟); 518000 广东 深圳, 南方医科大学深圳医院 妇科 (陆安伟)

[摘要] 目的: 研究不同亚型宫颈癌细胞株中葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 表达情况, 以及 GRP78 表达水平对宫颈癌细胞顺铂敏感性的影响。方法: 采用免疫组织化学法检测人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 16(+) SiHa、HPV18(+) HeLa 以及 HPV(-) C33a 宫颈癌细胞中的 GRP78 表达, MMT、Western blot 法检测以上 3 种细胞在不同浓度顺铂、衣霉素 + 顺铂处理后的细胞抑制率及 GRP78 表达水平, 采用单因素方差分析, 分析相同浓度下单独顺铂、衣霉素 + 顺铂联合处理后 3 种细胞的细胞抑制率及 GRP78 蛋白表达的差异。结果: SiHa、HeLa 细胞 GRP78 阳性表达水平明显高于 C33a 细胞, SiHa 细胞 GRP78 阳性表达水平最高 ($P < 0.01$)。随着顺铂浓度增加, 3 种宫颈癌细胞抑制率增加呈浓度依赖性, 且 HeLa 细胞抑制率最高 ($P < 0.05$)。与单独顺铂组相比, 衣霉素联合顺铂药物处理组中 HeLa 及 SiHa 细胞抑制率显著升高 ($P < 0.05$), 并且 GRP78 表达水平也明显升高 ($P < 0.01$), 且各细胞株中 GRP78 表达水平均随顺铂浓度增加而增加。结论: GRP78 表达水平与宫颈癌细胞亚型有关, SiHa、HeLa 细胞对顺铂敏感性高于 C33a 细胞。衣霉素导致 GRP78 明显高表达, 增加了 SiHa、HeLa 细胞对顺铂的敏感性。

[关键词] 宫颈癌; GRP78; 内质网应激; 顺铂

[中图分类号] R737.33; R730.53 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.003

引文格式: Zhang RX, Zhou L, Lu AW, et al. Expression of GRP78 and its effect on cisplatin sensitivity in different subtypes of cervical cancer cells [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 389-394. [张冉浠, 周莉, 陆安伟, 等. GRP78 在不同亚型宫颈癌细胞株中表达情况及对顺铂敏感性影响 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 389-394.]

Expression of GRP78 and Its Effect on Cisplatin Sensitivity in Different Subtypes of Cervical Cancer Cells

Zhang Ranxi[#], Zhou Li[#], Lu Anwei, Qin Juan

[#]Contributed equally

College of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China (Zhang Ranxi, Qin Juan); Department of Gynecologic Oncology, Guiyang Maternal and Child Health Hospital & Guiyang Children's Hospital, Guiyang 550004, Guizhou, China (Zhou Li, QinJuan); Department of Gynecologic Oncology, Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518000, China (Lu Anwei)

Corresponding author: Qin Juan, E-mail: ant000999@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81860328), and by grants from Guizhou Science and Technology Department (NO. [2016]5603, NO. [2013]2020, NO. [20161001]14).

[收稿日期] 2020-03-10 **[修回日期]** 2020-04-15

[#]共同第一作者

[基金项目] * 国家自然科学基金 (编号: 81860328); 贵州省科技计划项目 (编号: 黔科合平台人才 [2016]5603); 贵州省科学技术基金项目 (编号: 黔科合 J 字 [2013]2020 号); 贵阳市科技计划项目 (编号: 筑科合同 [20161001]14 号)

[通讯作者] [△] 秦娟, E-mail: ant000999@163.com

[Abstract] Objective: To study the expression of glucose-regulated protein 78 (GRP78) in different subtypes of cervical cancer cells and the effect of GRP78 expression on the sensitivity of cervical cancer cells to cisplatin. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect the expression of three cervical cancer cells, GRP78 in human papillomavirus (HPV) 16-positive SiHa, HPV18 positive-HeLa and HPV-negative C33a. Methyl thiazolyl tetrazolium and Western blot were used to detect the inhibition rate and GRP78 level of the above cells treated with different concentration of cisplatin and tunicamycin plus cisplatin. One-way ANOVA was used to analyze the differences in inhibition rate and GRP78 level in three kinds of cells treated with cisplatin and tunicamycin + cisplatin at the same concentration. **Results:** The GRP78 level in SiHa and HeLa were significantly higher than that in C33a, and the expression of GRP78 in HeLa was the highest ($P < 0.01$). As the concentration of Cisplatin increased, the inhibition rate increased in a concentration-dependent manner, and the inhibition rate of HeLa was the highest ($P < 0.05$). Compared with the Cisplatin group, the inhibition rate of HeLa and SiHa and the GRP78 level in the tunicamycin plus cisplatin group were significantly higher, and the GRP78 level in all cell lines increased as the concentration of cisplatin increased. **Conclusion:** The GRP78 level is related to the subtypes of cervical cancer cells. The sensitivity of SiHa and HeLa to cisplatin is higher than that of C33a. Tunicamycin induces higher expression of GRP78, which increases the sensitivity of SiHa and HeLa to cisplatin.

[Key words] Cervical cancer; GRP78; Endoplasmic reticulum stress; Cisplatin

宫颈癌是全球女性死亡的主要原因之一。顺铂通过损伤细胞 DNA 用于宫颈癌的化疗。但顺铂化疗的敏感性问题亟需解决。葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 是内质网上的一个主要应激介导蛋白, 既往认为 GRP78 表达水平与宫颈癌发生、发展有关^[1]。已有研究发现内质网应激反应 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 可降低 P53 突变肺癌细胞对顺铂的化疗耐受^[2]。目前已知 GRP78 在卵巢肿瘤细胞中有抗顺铂耐药作用^[3]。但 GRP78 与人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 相关宫颈癌细胞对顺铂敏感性之间的关系尚不明确。本试验拟探讨不同 HPV 亚型宫颈癌细胞 GRP78 表达水平的差异; 通过不同浓度顺铂处理后, 对比内质网激活剂衣霉素联合顺铂处理后, 宫颈癌细胞对顺铂的敏感性 & GRP78 的表达水平变化, 了解 ERS 与宫颈癌顺铂耐药间的关系, 寻找宫颈癌治疗的新的方向。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 人宫颈癌细胞株 SiHa (HPV16 +)、HeLa (HPV18 +) 及 C33a (HPV -) 购自上海中乔新舟生物科技有限公司。

1.1.2 试剂 DMEM 培养基、胰酶、胎牛血清、GRP78 (兔抗人) 一抗、二抗: 羊抗兔 IgG、顺铂、衣霉素、细胞全蛋白抽提试剂盒、聚氧基丙烯酸正丁酯 (butyleanoacrylate, BCA) 蛋白定量试剂盒。

1.2 主要方法

1.2.1 细胞株培养 培养于含有 10% 胎牛血清及 1% 双抗的高糖 DMEM 培养液中, 于 37℃ 5% CO₂ 培

养箱中培养, 细胞密度约为 5×10^5 个/mL 时进行后续实验。

1.2.2 免疫组织化学法 取 3 种细胞的细胞爬片各一张, 磷酸缓冲盐溶液冲洗, 加入 4% 多聚甲醛、一抗 (GRP78 抗体, 稀释倍数 1:100), 湿盒、4℃ 孵育过夜。二抗处理后二氨基联苯胺显色、苏木素复染。显微镜下观察: 阳性染色细胞浆或胞核呈黄色, 用 IPP 6.0 软件进行阳性着色细胞计数。阳性细胞表达率 = 阳性细胞数/细胞总数 $\times 100\%$ ^[4]。

1.2.3 药物处理 将 HeLa、SiHa、C33a 细胞株各自分为 3 组, 空白组仅用缓冲液处理, A 组为不同浓度顺铂处理 (1、10、20 $\mu\text{mol/L}$); B 组为不同浓度顺铂 (1、10、20 $\mu\text{mol/L}$) + 衣霉素处理 (衣霉素组采用二甲基亚砷培养基稀释, 浓度为 1 mg/L)。

1.2.4 四甲基偶氮唑蓝 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT) 比色法 调节细胞浓度为 1×10^6 个/mL, 接种于 96 孔板, 每个样品设 5~8 个平行孔, 分为对照组、A 组 (顺铂组)、B 组 (顺铂 + 衣霉素组): 每组给予药物处理 (浓度梯度如上述), 培养 24 h 后^[5], 每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 20 μL , 继续培养、离心, 吸取上清液, 后测定吸光度值。同时设立空白组, 计算细胞抑制率。

1.2.5 Western blot 提取细胞内蛋白后用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜至聚偏二氟乙烯膜; 以 5% 脱脂牛奶封闭 2h 后孵育一抗, 于 4℃ 孵育过夜; 吐温磷酸盐缓冲液洗涤 3 次后孵育二抗, 于室温孵育 2h, Bio-Rad 凝胶成像系统获取图像。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料

用均数 ± 标准差表示, 多组间相互比较先进行单因素方差齐性检验, 方差齐性时用杜凯氏方法, 方差不齐时用非参数检验的两独立样本秩和检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈癌细胞中 GRP78 表达

SiHa 细胞呈多角形, 细胞浆和细胞核内均出现

棕黄色颗粒, 染色为强阳性。HeLa 细胞形态与 SiHa 类似, 胞浆表现为强阳性, 但胞核染色较 SiHa 细胞稍弱。C33a 细胞较小, 外形呈圆形且细胞核较大, C33a 细胞中的染色较弱, 胞浆为弱阳性(图 1)。3 类宫颈癌细胞中 SiHa 细胞中的 GRP78 蛋白阳性率表达最高(P < 0.01); 与 SiHa、HeLa 细胞相比较, C33a 细胞中的蛋白阳性表达率最低(表 1, 图 1)。

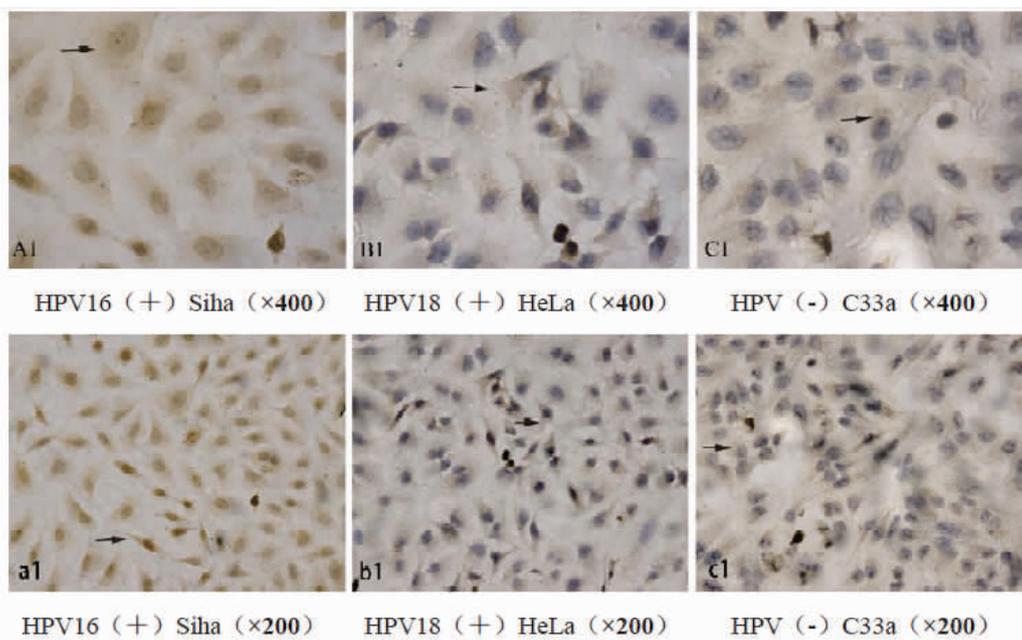


图 1 GRP78 在 3 种细胞株中的表达

Figure 1. Expression of GRP78 in Three Cell Lines

A1, B1, C1: Positive immunoreactivity in SiHa, HeLa, C33a (as indicated by the arrow, ×400); a1, b1, c1: Positive immunoreactivity in SiHa, HeLa, C33a (as indicated by the arrow, ×200).

GRP78: Glucose regulated protein 78.

表 1 在不同 HPV 亚型宫颈癌细胞 GRP78 阳性细胞数及率的比较 (F=315.41, P<0.001; $\chi^2 = 11.454, P=0.003$)

Tab 1. Comparison of positive cell number and rate of Grp78 in cervical cancer cells with different HPV subtypes (F=315.41, P<0.001)

Cell subtypes	Number of positive cells(x ± s)	LSD-t	P	Positive rate(%)	χ^2	P
HPV16(+) SiHa	181 ± 4.13	14.60	<0.001	99.15%	11.34	0.001
HPV18(+) HeLa	157 ± 4.38	25.67	<0.001	86.45%	4.35	0.039
HPV(-) C33A	124 ± 2.52			68.52%		

P: HPV16(+) SiHa vs HPV(-) C33a; HPV18(+) HeLa vs HPV(-) C33a

HPV: Human papilloma virus.

2.2 MTT 检测 3 组细胞抑制率

A(顺铂组)、B组(顺铂 + 衣霉素)随着顺铂浓度增加(1 μmol/L、10 μmol/L、20 μmol/L): HeLa、C33a 细胞抑制率均呈增高趋势, SiHa 细胞抑制率于顺铂浓度为 10 μmol/L(33.50%)时稍有降低, 但整体呈上升趋势; A组中: HeLa 细胞抑制率(53.40%、58.80%、74.30%)明显高于 SiHa 细胞(33.90%、

33.50%、45.10%)、C33a 细胞(6.20%、20.40%、30.60%)(P < 0.05); B组中 C33a 细胞抑制率分别为 16.20%、23.50%、39.40%, 较 A组有所升高, 但差异无统计学意义(P > 0.05); HeLa 细胞抑制率分别为: 71.20%、81.50%、94.10%; SiHa 细胞抑制率分别为: 43.80%、57.70%、62.30%。与 A组相比, B组中 HeLa 和 SiHa 两种宫颈癌细胞抑制率较 A组升

高,差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 2)。

2.3 不同浓度顺铂及衣霉素对三种亚型宫颈癌细胞 GRP78 表达水平的影响

A(顺铂组)、B 组(顺铂 + 衣霉素组)中 GRP78 在 3 种细胞中均随着顺铂药物浓度增加而表达水平升高。相同顺铂浓度下, B 组 SiHa、HeLa 细胞

GRP78 蛋白表达水平较 A 组明显升高($P < 0.01$); C33a 细胞在顺铂浓度为 $1\mu\text{mol/L}$ 、 $20\mu\text{mol/L}$ 时 GRP78 蛋白表达水平较 A 组升高($P < 0.05$),在顺铂浓度 $10\mu\text{mol/L}$ 时 GRP78 蛋白表达水平较 A 组稍低,但差异无统计学意义($P > 0.05$) (图 3、4)。

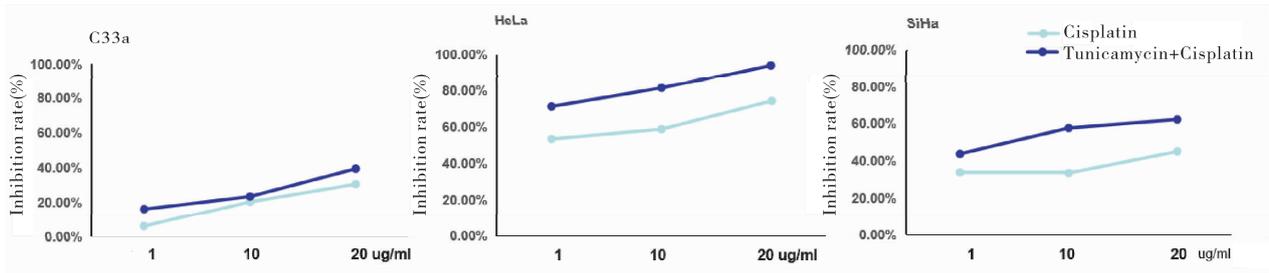


图 2 A 组(顺铂组)及 B 组(衣霉素 + 顺铂组)宫颈癌细胞增殖抑制情况

Figure 2. Proliferation of Cervical Cells Inhibited by Cisplatin or Tunicamycin plus Cisplatin at Different Concentrations

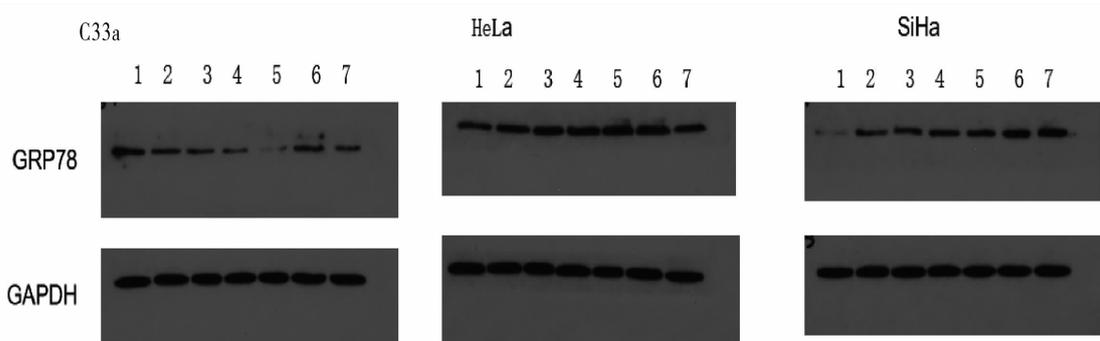


图 3 各组细胞 GRP78 的表达(以 GAPDH 为内参)

Figure 3. Expression of GRP78 in Each Group (GAPDH as Internal Reference)

1: Normal control; 2-4: Treated with cisplatin alone (1, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$); 5-7: Treated with tunicamycin + cisplatin (1, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$).

GRP78: Glucose regulated protein 78; GAPDH: Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase.

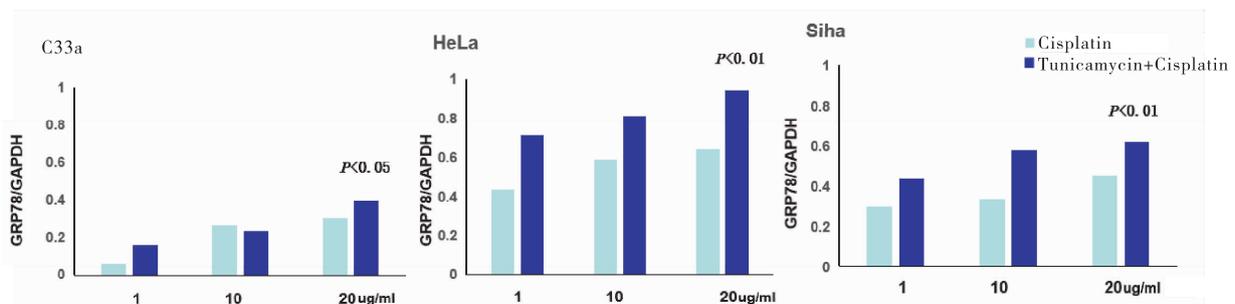


图 4 A 组(顺铂组)、B 组(衣霉素 + 顺铂组)中 3 种细胞 GRP78 蛋白表达水平比较

Figure 4. Expression of GRP78 in Three Kinds of Cells Treated with Cisplatin or Tunicamycin plus Cisplatin

3 讨论

3.1 宫颈癌与 GRP78 蛋白关系

宫颈癌的发生、进展与高危型 HPV 持续感染有关,中国大陆女性中常见 HPV 感染类型包括 HPV16、18、52、33 等,不同地区型别分布和感染率

不同^[6]。内质网是真核细胞常见细胞器,肿瘤细胞中基因突变和基因重排导致错误折叠蛋白的累积,进而引起 ERS^[7]。GRP78 是 ERS 的主要调节器。研究表明,GRP78 与肿瘤增生、侵袭等信号通路有关。GRP78 在许多肿瘤组织中高表达^[8]。研究发现宫颈癌组织中,GRP78 在高危型 HPV 感染阳性组

织中表达率显著高于低危型 HPV 及 HPV 阴性组织^[9]。也有研究指出 HPV16、18 宫颈癌患者 ERS 相关蛋白表达水平 (GRP78 等) 明显高于 HPV-6 和 HPV 阴性宫颈癌患者^[10]。本研究结果发现 GRP78 蛋白在 3 种宫颈癌细胞中均有表达, 而 HeLa、SiHa 细胞株中的蛋白表达明显高于 C33a 细胞株, 且 SiHa 细胞的表达水平最高, 故认为 GRP78 表达与宫颈癌不同 HPV 亚型相关, ERS 可能参与宫颈癌的发生和进展。

3.2 顺铂敏感性与 GRP78 蛋白关系

顺铂是通过损伤细胞 DNA 发挥抗肿瘤作用的化疗药物, 作用机制在于其可与 DNA 构成嘌呤间产生交联作用, 影响 DNA 修复, 引起 DNA 损伤, 从而导致肿瘤细胞凋亡。顺铂引起细胞凋亡的途径, 与细胞应激导致半胱氨酸蛋白酶 9 前体活化, 形成凋亡体复合体有关, 但一旦发生凋亡不足则会导致顺铂耐药^[11]。

Cubillos-Ruiz 等^[12]发现原位癌中 ERS 通常与高级别癌变、化疗耐药相关。GRP78 广泛用作 ERS 的生物标记。近期发现 GRP78 与癌症发生、进展及顺铂耐药密切相关。有研究指出 GRP78 高表达与肿瘤侵袭性增加、预后有关, GRP78 蛋白通过调节肿瘤细胞凋亡通路, 改变肿瘤细胞对抗肿瘤药物的反应^[13], Luo 等^[14]发现 GRP78 与宫颈癌细胞顺铂敏感性有关, 然而 GRP78 在化疗耐受方面的作用与肿瘤类型有关^[15]。

本研究通过不同浓度顺铂、顺铂联合衣霉素处理 3 种亚型宫颈癌细胞后, 发现 3 种宫颈癌细胞株对顺铂都存在浓度依赖性反应。不同亚型宫颈癌细胞对顺铂敏感性不同, 其中 HeLa、SiHa 细胞抑制率较高, C33a 细胞抑制率最低, 从而推测 HPV(-) 细胞对顺铂的敏感性低于 HPV16/18 亚型宫颈癌细胞。Xu 等^[16]研究认为顺铂可以使 HeLa 细胞的 GRP78、转录因子 C/EBP 同源蛋白等 ERS 相关蛋白表达增加, 且乳胞素可以通过引起 GRP78 表达水平上调增强顺铂对 HeLa 细胞的细胞毒性。本实验结果提示 HPV 阴性细胞 (C33a) 较 HPV 高危阳性细胞 (HeLa、SiHa 细胞), GRP78 蛋白呈现低表达, 并且顺铂作用后的细胞抑制率最低。故推测这种低表达与 HPV 阴性宫颈癌细胞对顺铂敏感性降低有关, GRP78 表达趋势可能与宫颈癌细胞对顺铂的敏感性相关。

3.3 内质网激活剂增加顺铂敏感性

衣霉素是一种内质网激活剂, 通过引发内质网

应激导致细胞凋亡的发生。Ahmad 等^[17]发现 A549 肺癌细胞在用衣霉素处理后, 通过上调 GRP78 蛋白表达, 激活应激活化蛋白激酶通路和核因子激活的 B 细胞的 k-轻链增强通路, 导致细胞凋亡, 使 A549 肺癌细胞对顺铂呈高度敏感性。本项研究发现与顺铂组相比, 联合衣霉素组 GRP78 表达水平明显增加, 且抑制细胞增殖能力增强, 其中 HeLa、SiHa 细胞抑制率升高有统计学意义, 由此推测衣霉素联合顺铂可以显著抑制宫颈癌 HeLa 细胞、SiHa 细胞增殖, 其原因可能与激活内质网应激蛋白的表达, 减少脱氧核糖核酸双链断裂修复, 导致细胞死亡有关。研究结果发现: 衣霉素顺铂联合作用于宫颈癌细胞后, GRP78 表达水平均升高, 较单独顺铂作用所介导的细胞抑制率进一步升高, 以 HeLa 细胞株抑制率上升最明显。而 C33a 细胞在联合衣霉素使用后, 顺铂对该种细胞的抑制率无明显改变。此结果表明: ERS 导致 GRP78 蛋白一过性升高可增加 HPV16/18(+) 宫颈癌细胞株对顺铂的敏感性, 而对于 HPV 阴性宫颈癌细胞衣霉素并未改善其对顺铂的敏感性。

一些研究认为 GRP78 表达水平上调可以增加 SPCA1 肺癌细胞、EC9706 食管癌细胞对顺铂化疗的敏感性^[18-19]。Belfi 等^[20]也认为上调 GRP78 表达水平可以增加直肠癌细胞株 (HCT116、SW480、VACO-8) 对包括顺铂在内等通过损伤细胞 DNA 发挥作用的肿瘤化疗药物的敏感性。Gaddameedhi 等^[21]认为未折叠蛋白反应、GRP78 蛋白水平上调可下调促进 DNA 修复的基因, 引起线粒体介导的细胞死亡, 进而增加 A549 肺癌细胞对顺铂的敏感性。本研究结果也表明 GRP78 水平升高会增加宫颈癌细胞的化疗敏感性, 衣霉素联合顺铂可以增强顺铂的抗肿瘤作用, 尤其增强对 HPV 阳性宫颈癌细胞的抗肿瘤作用。因此, 推测可能与 GRP78 蛋白表达上调可以活化半胱氨酸蛋白酶有关。以上研究结果可以为使用衣霉素增敏顺铂治疗宫颈癌提供新的思考方向。

4 结 论

本文结果提示内质网应激可能参与宫颈癌的发生和发展; GRP78 表达水平与宫颈癌细胞顺铂敏感性有关。宫颈癌 HeLa 及 SiHa 细胞可能通过上调 GRP78 蛋白来增加对顺铂的化疗敏感性, 该结论希望为宫颈癌的治疗提供相应的理论基础。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论

文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Ajiro M, Zheng ZM. E6⁺E7, a novel splice isoform protein of human papillomavirus 16, stabilizes viral E6 and E7 oncoproteins via HSP90 and GRP78[J]. *mBio*, 2015, 6(1): e02068-14.
- [2] Gan PP, Zhou YY, Zhong MZ, et al. Endoplasmic reticulum stress promotes autophagy and apoptosis and reduces chemotherapy resistance in mutant P53 lung cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(1): 133-151.
- [3] Li W, Wang W, Dong H, et al. Cisplatin-induced senescence in ovarian cancer cells is mediated by GRP78[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6): 2525-2534.
- [4] Tian T, Li XK, Hua Z, et al. S100A7 promotes the migration, invasion and metastasis of human cervical cancer cells through epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 24964-24977.
- [5] Zhang XP, Pan CC, Zhou L, et al. Knockdown of ST6Gal-I increases cisplatin sensitivity in cervical cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 949.
- [6] 余艳琴, 富诗岚, 徐慧芳, 等. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(2): 103-113.
- [7] Bailly C, Waring MJ. Pharmacological effectors of GRP78 chaperone in cancers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 163: 269-278.
- [8] Wang Y, Wang JH, Zhang XL, et al. Endoplasmic reticulum chaperone glucose-regulated protein 78 in gastric cancer: An emerging biomarker[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6087-6093.
- [9] 刘卿, 汪俊涛, 秦娟, 等. 内质网应激蛋白 GRP78 在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. *贵州医科大学学报*, 2017, 42(7): 763-766, 771.
- [10] 邵世清, 王社莲, 张永艳, 等. 内质网应激相关蛋白与宫颈癌细胞系中人乳头瘤病毒感染的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(2): 224-228.
- [11] Dasari S, Tchouwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanism of action[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 364-378.
- [12] Cubillos-Ruiz JR, Bettigole SE, Glimcher LH. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in Cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 692-706.
- [13] Cultara CN, Kozuch SD, Ramasundaram P, et al. GRP78 modulates cell adhesion markers in prostate cancer and multiple myeloma cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1263.
- [14] Luo CY, Fan W, Jiang Y, et al. Glucose-related protein 78 Expression and its effects on cisplatin resistance in cervical cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2197-2209.
- [15] Gifford JB, Hill R. GRP78 influences chemoresistance and prognosis in cancer[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(6): 701-708.
- [16] Xu Y, Li D, Wang LC, et al. Proteasome inhibitor lactacystin enhances cisplatin cytotoxicity by increasing endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in HeLa cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 189-195.
- [17] Ahmad M, Hahn IF, Chatterjee S. GRP78 up-regulation leads to hypersensitization to cisplatin in A549 lung cancer cells[J]. *Anti-cancer Res*, 2014, 34(7): 3493-3500.
- [18] Zhang LC, Wang JR, Zhao L, et al. GRP78 upregulation-induced increase in cisplatin sensitivity of SPCA1 lung cancer cells[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2011, 124(20): 3341-3346.
- [19] Zhou F, Li YH, Wang JJ, et al. Endoplasmic reticulum stress could induce autophagy and apoptosis and enhance chemotherapy sensitivity in human esophageal cancer EC9706 cells by mediating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317705748.
- [20] Belfi CA, Chatterjee S, Gosky DM, et al. Increased sensitivity of human colon cancer cells to DNA cross-linking agents after GRP78 up-regulation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257(2): 361-368.
- [21] Gaddameedhi S, Chatterjee S. Association between the unfolded protein response, induced by 2-deoxyglucose, and hypersensitivity to cisplatin: A mechanistic study employing molecular genomics[J]. *J Cancer Res Ther*, 2009, 5(S9): S61-S66.

妇科肿瘤专题

· 临床研究 ·

一次性使用内窥镜标本取物袋在腹腔镜子宫(肌瘤)分碎术中应用的有效性与安全性分析*

石宇[#], 刘红[#], 张国楠[△], 黄静, 王登凤, 史洵玮, 余健

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 妇科肿瘤中心 (石宇、刘红、张国楠、王登凤、史洵玮、余健), 手术室(黄静)

[摘要] 目的: 探讨一次性使用内窥镜标本取物袋(密闭式分碎袋)在腹腔镜子宫(肌瘤)分碎术中应用的有效性与安全性。方法: 选取 2018 年 3 月至 2019 年 12 月在我院妇科肿瘤中心的 51 例子宫肌瘤患者作为研究对象, 分析其人口统计学基本信息、手术情况及术后并发症, 评估术中应用密闭式分碎袋的应用价值。结果: 51 例患者的平均年龄(44.8 ± 4.5)岁(范围 39 ~ 49 岁); 平均体重指数(22.4 ± 5.6) kg/m²(范围 16.6 ~ 27.2 kg/m²); 平均子宫大小孕(14.1 ± 3.2)周(范围孕 10 ~ 20 周)。所有患者均在密闭式分碎袋中成功进行并完成分碎术, 手术平均时间为(136.5 ± 86.3) min(范围 95 ~ 310 min); 放置密闭式分碎袋、穿刺器导管及标本置入的平均时间为(22.1 ± 8.9) min(范围 18 ~ 45 min); 病灶分碎的平均时间为(33.5 ± 6.5) min(范围 20 ~ 55 min); 病灶取出的平均时间为(9.3 ± 3.7) min(范围 5 ~ 15 min); 处理密闭式分碎袋的平均时间为(15.4 ± 8.2) min(范围 8 ~ 25 min)。术中平均出血量为(64.5 ± 27.8) mL(范围 20 ~ 150 mL); 子宫平均重量为(433.8 ± 204.3) g(范围 290 ~ 980 g); 无手术并发症和密闭式分碎袋意外破裂发生; 术前后腹腔冲洗液中均未查见梭形细胞或恶性肿瘤细胞。结论: 腹腔镜子宫(肌瘤)分碎术中应用一次性使用内窥镜标本取物袋(密闭式分碎袋)能安全且有效地预防分碎术所致的细胞或组织播散种植, 值得临床推广应用。

[关键词] 内窥镜标本取物袋; 子宫肌瘤; 腹腔镜下子宫(肌瘤)分碎术

[中图分类号] R737.33; R730.56 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.004

引文格式: Shi Y, Liu H, Zhang GN, et al. Efficacy and safety of disposable endoscopic retriever bag in laparoscopic morcellation [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 395-400. [石宇, 刘红, 张国楠, 等. 一次性使用内窥镜标本取物袋在腹腔镜子宫(肌瘤)分碎术中应用的有效性与安全性分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 395-400.]

Efficacy and Safety of Disposable Endoscopic Retriever Bag in Laparoscopic Morcellation

Shi Yu[#], Liu Hong[#], Zhang Guonan, Huang Jing, Wang Dengfeng, Shi Xunwei, Yu Jian

[#]Contributed equally

Gynecologic Oncology Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Shi Yu, Liu Hong, Zhang Guonan, Wang Dengfeng, Shi Xunwei, Yu Jian); Surgery Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Huang Jing)

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

This study was supported by grants from Sichuan Provincial Health Department (NO. [2007]407).

[收稿日期] 2020-03-25 **[修回日期]** 2020-04-07

[#]共同第一作者

[基金项目] *四川省医学重点学科建设项目(编号:川卫办发[2007]407号)

[通讯作者] [△]张国楠, E-mail: zhanggn@hotmail.com

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical application of disposable endoscopic retriever bag in laparoscopic morcellation for fibroids. **Methods:** Demographic information, oper-

ation conditions and postoperative complications of 51 patients with fibroids in our gynecologic cancer center from March 2018 to December 2019 were selected and analyzed, and the application value of endoscopic retriever bags used in operations was evaluated. **Results:** The average age of the 51 patients was (44.8 ± 4.5) years (39–49 years); the mean body mass index was (22.4 ± 5.6) kg/m^2 ($16.6 - 27.2 \text{ kg}/\text{m}^2$); the mean uterine size was (14.1 ± 3.2) weeks (10–20 weeks). Laparoscopic in-bag morcellation was successfully conducted for all patients. The average operation time was (136.5 ± 86.3) min (95–310 min); the average time for placing the endoscopic retriever bag plus the puncture catheter plus the specimen in a morcellation was (22.1 ± 8.9) min (18–45 min); the average time for crushing foci was (33.5 ± 6.5) min (20–55 min); the average time for retrieving foci was (9.3 ± 3.7) min (5–15 min); the average time for handling endoscopic retriever bags was (15.4 ± 8.2) min (8–25 min). The average hemorrhage volume was (64.5 ± 27.8) mL (20–150 mL); the average weight of uterus was (433.8 ± 204.3) g (290–980 g). Operative complications and accidental rupture of endoscopic retriever bags were not observed. No spindle cells or malignant cells were found in the peritoneal lavage cytology before and after operation. **Conclusion:** It is safe and effective to use disposable endoscopic retriever bag in laparoscopic morcellation.

[Key words] Endoscopic retriever bag; Fibroid; Laparoscopic morcellation

子宫(肌瘤)分碎术是指腹腔镜子宫次全切除术或子宫肌瘤切除术需要借助电动分碎器将子宫(肌瘤)标本分碎后从腹腔中经穿刺孔取出的手术过程,其便捷完美的过程令人称绝。但电动分碎导致的子宫(肌瘤)组织碎片遗留在腹腔内可引起播散性寄生性平滑肌瘤病、感染、疼痛,甚至再次手术治疗。而且子宫肉瘤在术前诊断困难,在进行子宫(肌瘤)分碎时存在分碎隐匿性肉瘤的风险。分碎过程中无论恶性还是良性组织播散的风险已经对该方法的常规使用提出了挑战。为此,我们于2012年5月在国内首先对分碎术的不良后果提出了警示^[1-2]。2014年4月,美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发出对电动分碎器使用的警告并停止其临床使用。最近,密闭式分碎袋内进行分碎术已被提议作为克服这一临床挑战问题的策略,通过降低病灶播散的风险,从而有效地提高患者分碎术的安全性^[3-6],同时又保持了微创手术的重要优势。本研究旨在探讨一次性使用内窥镜标本取物袋(密闭式分碎袋)在腹腔镜子宫(肌瘤)分碎术中应用的有效性及其安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年3月至2019年12月在我院妇科肿瘤中心接受腹腔镜子宫(肌瘤)分碎术的51例子宫肌瘤患者作为研究对象。术前经妇科检查、实验室检查、盆腹腔彩超或MRI检查排除了子宫恶性肿瘤的可能性、严重心脑血管疾病、严重肝肾肾功能不全、精神疾病、自身免疫系统疾病患者。所有患者均自愿签署在密闭式分碎袋中行子宫(肌瘤)分碎术的知情同意书。人口统计学信息包括患者年龄、体

重指数、子宫大小、既往腹部手术史及孕产次。记录整个手术时间,包括放置密闭式分碎袋、穿刺器导管及标本置入袋中的时间、病灶分碎的时间,病灶取出的时间、处理取物袋的时间、术中失血量、子宫标本重量、术前与分碎术后腹腔冲洗液进行细胞学检查、密闭式分碎袋的完整状态、手术并发症等。本临床研究中使用的一次性使用内窥镜标本取物袋(分碎袋)系完全密闭式分碎袋(图1)^[7],由北京航天卡迪技术开发研究所生产,产品准字号:京械注准20172220473,型号:HK-QW-100(C)。

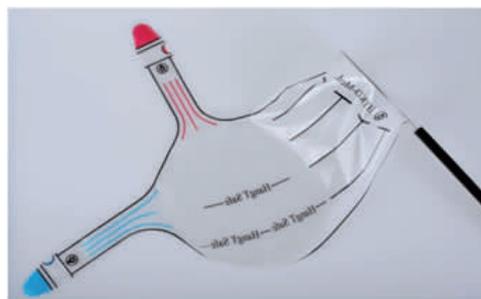


图1 一次性使用 HangT safe™ 内窥镜标本取物袋示意图
Figure 1. HangT safe™ Disposable Endoscopic Retriever Bag

1.2 密闭式分碎袋中分碎术操作步骤

全麻下,患者取膀胱截石位,常规消毒铺巾后按以下步骤进行操作:(1)取脐孔上缘做长1 cm切口,常规建立人工气腹并置镜观察盆腹腔;于脐平面左侧4 cm处做1 cm长切口,于右下腹麦氏点做长0.5 cm切口,左下腹对应位置做长0.5 cm切口,分别置入腹腔镜器械,建立操作孔。手术前200 mL生理盐水冲洗腹腔,收集腹腔冲洗液进行细胞学检查分析(HE染色);(2)按标准手术程序常规行子宫次全切除或子宫肌瘤切除术,子宫体(肌瘤)标本游

离后,将一次性使用内窥镜标本取物袋从脐部左侧的主操作孔放入到盆腔内并循序展开(图 2a);(3)将游离的子宫体(肌瘤)标本放入密闭取物袋内(图 2b);(4)将取物袋操作通道 2、3 引导至体外,将穿刺器导管通过通道 2、3 置入取物袋内并在体外结扎,防止漏气;此时,密闭式分碎袋呈完全密闭状态,袋中除了标本,无其他任何脏器(图 2c);(5)将操作通道 1 自主操作孔引导至体外,将子宫分碎器套筒通过操作通道 1 置入取物袋并在体外结扎,防止漏气(图 2d);供气管连接到脐部袋内的穿刺器导管,并向包含其内部标本的一次性使用内窥镜标本取物袋充气,建立人工假气腹,腹腔镜摄像头通过进

入口放置;子宫体及肌瘤标本在直视下被分碎;(6)子宫体及肌瘤分碎后移除 2、3 操作孔的腹腔镜器械,并将通道 2、3 打结或结扎封闭(图 2e);(7)将分碎后组织标本从操作通道 1 引导取出(图 2f),所有分碎后小碎片和液体均包含在密闭式分碎袋中。将密闭式分碎袋从主操作孔取出,用盐水填充密闭式分碎袋以检查其有无破损所致的微泄漏;(8)用 1 000 mL 生理盐水再次进行腹腔冲洗,收集术后腹腔冲洗液进行细胞学检查分析[苏术精——伊红(haematoxylin and eosin, HE)染色]。检查无出血后,移除腹腔镜器械,并用可吸收缝合线封闭筋膜缺损,然后缝合皮肤。

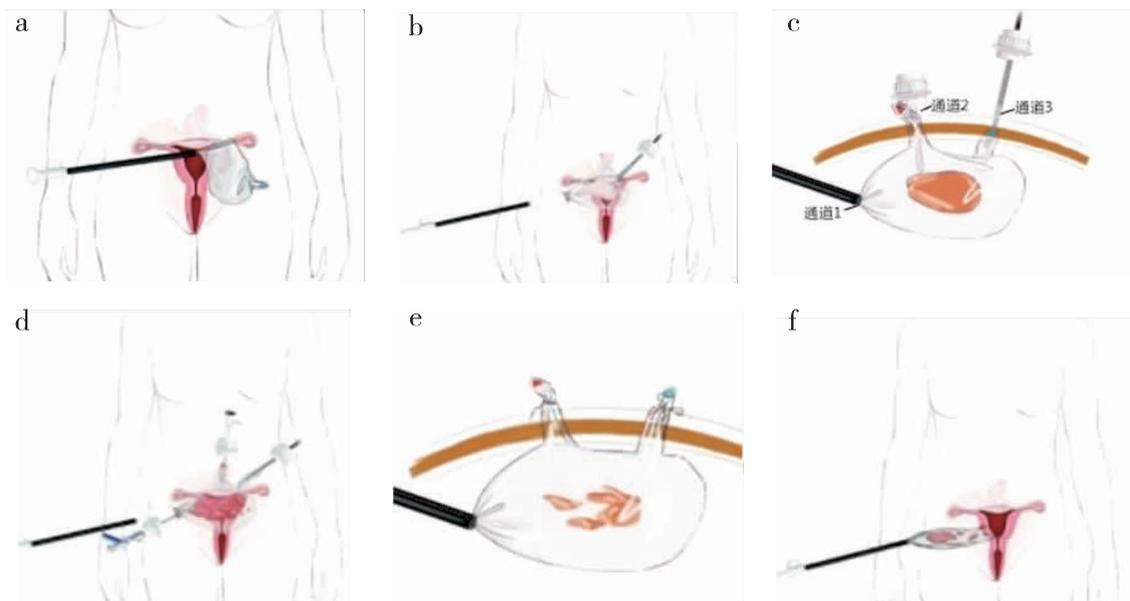


图 2 密闭式分碎袋中分碎术操作步骤^[7]

Figure 2. Procedure of Laparoscopic In-Bag Morcellation

a. Put the HangT safe™ endoscopic retriever bag into the abdominal cavity and stretch it out; b. Put the fibroids into the endoscopic retriever bag and tighten the bag (operation channel 1); c. Guide part of the bag to the outside through operation channel 2 and 3, and put trocars into the bag through the same channels; d. Guide operation channel 1 to the outside, and put the myoma drill into the bag through operation channel 1; e. After the myoma is crushed and taken out, channel 2 and 3 are knotted/ligated and sealed; f. Guide the HangT safe™ endoscopic retriever bag to the outside through operation channel 1.

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 和范围进行表示,分类资料以计数(%)表示。

2 结果

51 例患者子宫(肌瘤)分碎术均在密闭式分碎袋中成功进行并完成分碎,患者的平均年龄(44.8 ± 4.5)岁(范围 39 ~ 49 岁);平均体重指数(22.4 ± 5.6)kg/m²(范围 16.6 ~ 27.2kg/m²);平均子宫大小孕(14.1 ± 3.2)周(范围孕 10 ~ 20 周);有 27 例(27/51,52.9%)患者既往有腹部手术史;平均孕产

次(1.5 ± 1.0)次(表 1)。手术平均时间为(136.5 ± 86.3)min(范围 95 ~ 310 min);放置密闭式分碎袋、穿刺器导管及标本置入的平均时间为(22.1 ± 8.9)min(范围 18 ~ 45 min);病灶分碎的平均时间为(33.5 ± 6.5)min(范围 20 ~ 55 min);病灶取出的平均时间为(9.3 ± 3.7)min(范围 5 ~ 15 min);处理密闭式分碎袋的平均时间为(15.4 ± 8.2)min(范围 8 ~ 25 min)。术中平均出血量为(64.5 ± 27.8)mL(范围 20 ~ 150 mL);子宫平均重量为(433.8 ± 204.3)g(范围 290 ~ 980 g);无手术并发症和密闭式分碎袋意外破裂发生(表 2)。术前术后腹腔冲洗液中均未

查见梭形细胞或恶性肿瘤细胞(图 3、4)。

表 1 患者基本信息

Table 1. Demographic Information of 51 Patients

Characteristic	N
Age (year)	44.8 ± 4.5
Body mass index (kg/m ²)	22.4 ± 5.6
Uterine size (week)	14.1 ± 3.2
History of abdominal surgery	27 (52.9%)
Gravidity and parity	1.5 ± 1.0

表 2 手术情况和术后特点

Table 2. Operation Conditions and Postoperative Complications in 51 Patients

Variable	N
Operation time (min)	136.5 ± 86.3
Time for placing the endoscopic retriever bag plus the puncture catheter plus the specimen in a morcellation (min)	22.1 ± 8.9
Time for crushing foci (min)	33.5 ± 6.5
Time for retrieving foci (min)	9.3 ± 3.7
Time for handling endoscopic retriever bags (min)	15.4 ± 8.2
Intraoperative hemorrhage volume (mL)	64.5 ± 27.8
Number of complete used endoscopic retriever bags [n(%)]	51 (100%)
Incidence of operative complications [n(%)]	0 (0%)
Weight of uterine specimen (g)	433.8 ± 204.3

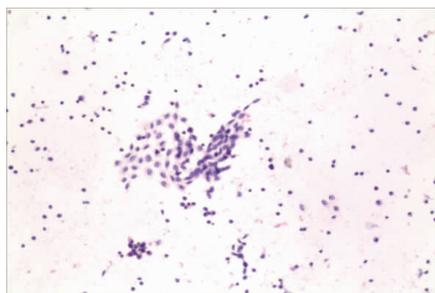


图 3 分碎术前腹腔冲洗液细胞学 HE 染色

Figure 3. HE Staining of Peritoneal Washings before Morcellation

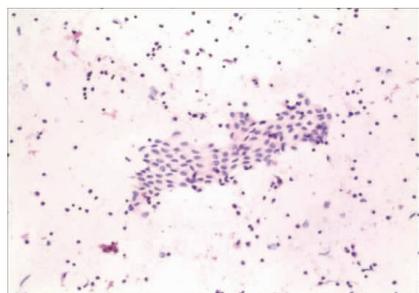


图 4 分碎术后腹腔冲洗液细胞学 HE 染色

Figure 4. HE Staining of Peritoneal Washings after Morcellation

3 讨论

3.1 子宫(肌瘤)分碎术的严重缺陷与对策

术前子宫肉瘤和子宫肌瘤由于在症状和体征方面很难鉴别,子宫肉瘤一旦被误诊为子宫肌瘤而进行了分碎术,其后果将是一场灾难。但由于子宫肉瘤的发生率低,在腹腔镜下被分碎的概率很小(约 1/350)^[3],一部分医师认为在排除了子宫恶性肿瘤后,子宫(肌瘤)分碎术用于子宫良性肿瘤进行微创手术仍然是可行的。但是,近来越来越多的临床资料与现象显示,既往子宫肌瘤经无保护措施进行分碎术后,可导致腹盆腔播散性平滑肌瘤病,患者常需要再次接受手术治疗,从而明显影响患者预后^[1-2,8-12]。因此应提高对子宫肉瘤的术前诊断率,尽可能避免对子宫肉瘤进行分碎术,哪怕是在密闭式分碎袋中分碎也是不可取的,开腹手术才是其明智的选择^[1-3,13]。而对于良性的子宫肌瘤,可以进行子宫(肌瘤)分碎术,但必须在有保护措施——也即在特制的完全密闭式分碎袋中完成分碎术,这样才能有效地避免分碎术带来的腹盆腔播散性平滑肌瘤病^[7]。我们在 2012 年首次收治外院误诊为子宫肌瘤而接受分碎术的子宫肉瘤患者,即开始撰文警示临床对于子宫肉瘤禁用分碎术,比美国 FDA 早了 2 年时间^[1-3]。随后,我们一直关注并呼吁分碎术同样不能用于没有保护措施的良好子宫肌瘤等的分碎术^[7]。此次,经过与患者进行充分的术前沟通并同意,我们将一次性使用内窥镜标本取物袋应用于临床诊断为子宫肌瘤患者的分碎术,这是一种完全密闭的充气式分碎袋,经过临床应用分析总结,能有效地防止分碎术带来的组织细胞播散种植的不良后果,使分碎术这一设计堪称完美的微创手术得以起死回生。

3.2 密闭式分碎袋的保护原理与手术操作关键点

密闭式分碎袋中进行分碎术的手术操作要点如前所介绍。本研究使用的一次性使用内窥镜标本取物袋系完全密闭式分碎袋,提供的是不穿刺多端口接入的系统,密闭式分碎袋的口也就是标本被放置进入的地方,密闭式分碎袋取出时随相应的套管针一起被移除。密闭式分碎袋有第二个预制的口,类似于一个管,设计用于光学套管针进入。在将密闭式分碎袋移除之前,通过两次打结将脐上开口的管状光学套管针封闭。由于内表面在拉出光学元件及其套管时可能已被污染,所以管状部件最初是外翻的,未被污染的部件在打结前未展开,确保了无污染

性。重新插入套管和光纤镜能直接观察到密闭式分碎袋内所有的部位,避免了刺破密闭式分碎袋而导致的组织细胞泄漏。密闭式分碎袋完全充气所致的假气腹也通过脐部套管充气后建立,这为后续的分碎术提供了一个完整的封闭的操作环境。密闭式分碎袋容量为 3 500 ~ 5 000 mL,也适用于建立完全可与临床常规相媲美的气腹空间利于分碎手术操作。

早期的临床试验报道了使用非密闭的普通标本袋进行分碎术使手术时间延长了 26 ~ 30 min^[5,14]。在我们的研究中,手术的平均时间为(136.5 ± 86.3) min(范围 95 ~ 310 min),其中放置密闭式分碎袋、穿刺器导管及标本置入的平均时间为(22.1 ± 8.9) min(范围 18 ~ 45 min),病灶分碎的平均时间为(33.5 ± 6.5) min(范围 20 ~ 55 min);病灶取出的平均时间为(9.3 ± 3.7) min(范围 5 ~ 15 min),处理密闭式分碎袋的平均时间为(15.4 ± 8.2) min(范围 8 ~ 25 min)。时间轴也反映在维持气腹的 CO₂ 消耗增加上。这方面的差异可能是由于在置入、取出密闭式分碎袋和随后重建气腹过程中造成 CO₂ 的损失量不同而有所不同。整个手术时间比过去未使用密闭式分碎袋时平均增加 20 ~ 30 min,在随后的分碎手术操作过程(包括分碎术及病灶取出在内的其他过程)时间上并没有受到明显的影响。子宫切除标本的最大重量为 980 g,并没有限制一次性使用内窥镜标本取物袋的适用性。

3.3 应用密闭式分碎袋进行分碎术的有效性与安全性

无瘤原则与无瘤技术是腹腔镜下子宫(肌瘤)分碎术的安全保障,要使子宫次全切或子宫肌瘤切除术能继续在腹腔镜手术中完成,密闭环境中进行分碎术才可能达到无瘤原则的要求。一次性使用内窥镜标本取物袋在标本置入充气后能达到完全密闭,从而相当于在腹腔内建造一个“与世隔绝”的空间,在其内进行分碎术,这一无瘤技术能最大限度地保证达到无瘤原则的要求,所以必须在密闭式分碎袋中进行分碎术^[7,14-17]。为了说明密闭式分碎袋的有效性,基于 Cohen 等^[18]的研究方法,对腹腔冲洗液进行细胞学分析可以表明组织细胞在腹腔内的扩散情况。本研究中我们对子宫(肌瘤)分碎术前及术后的腹腔冲洗液细胞学进行 HE 染色检查,均只查见腹腔中固有的间皮细胞、淋巴细胞或粒细胞,而没有发现子宫肌瘤的梭形细胞或恶性肿瘤细胞。由此可见,通过使用一次性使用内窥镜标本取物袋进行组织分碎和取出标本,可以有效地防止组

织细胞在腹腔内扩散的风险。

一次性使用内窥镜标本取物袋的透明性可以保证同时观察袋内和袋外的周围器官情况,从而使医生能够以之前训练过的常规方式实施分碎术,通过保持足够的距离来保护邻近组织免受分割刀片的伤害。传统的电动分碎后的腹腔清洗和冲洗往往是困难和耗时的,而且也不知是否清洗干净。使用一次性使用内窥镜标本取物袋可以减少这些问题,避免反复冲洗引发的逆行感染。我们的研究中没有观察到手术并发症的发生,如密闭式分碎袋破裂,感染或术后疝形成。密闭式分碎袋的使用能有效避免反复操作及多次进出腹腔导致的脏器损伤、皮下气肿、血肿形成等并发症,从而有效缩短常规腹腔镜术后反复进行腹腔冲洗的时间、组织碎块取出时间等,进而保障了腹腔镜子宫(肌瘤)分碎术的安全性。

4 结 语

综上,在进行子宫(肌瘤)分碎术时存在分碎隐匿性肉瘤的风险,即使是良性的子宫肌瘤等疾病,在无保护措施(密闭式分碎袋)分碎后,也有可能致盆腔内播散性平滑肌瘤病,患者也要再次接受手术治疗。术前应与患者讨论微创手术与剖腹手术相比的益处-风险比,术中实施子宫(肌瘤)分碎术时使用一次性使用内窥镜标本取物袋应该作为一种常规,以降低组织细胞播散种植的风险,增加手术的安全性。使用一次性使用内窥镜标本取物袋并不会影响手术时间、术中出血量及增加手术并发症。密闭式分碎袋是对分碎术的完善,是分碎术不可缺的重要组成部分。没有保护措施的肿瘤分碎术是不完整和不完善的、有着致命的缺陷。观念、决策和无瘤技术才是腹腔镜下子宫(肿瘤)分碎术的完整防范措施体系^[10]。因此,一次性使用内窥镜标本取物袋在腹腔镜子宫(肌瘤)分碎术中是一种有效和安全的操作方法,值得临床推广应用。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 张国楠, 李超. 关注子宫分碎术对早期子宫肉瘤预后的影响[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(5): 329-331.
- [2] 李超, 张国楠. 腹腔镜下子宫(肿瘤)分碎术对早期子宫肉瘤预后的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2012, 25(4): 268-271.
- [3] Brown J. AAGL advancing minimally invasive gynecology worldwide: Statement to the FDA on power morcellation[J]. J Mini Invasive Gynecol, 2014, 21(6): 970-971.
- [4] Cohen SL, Einarsson JI, Wang KC, et al. Contained power morcellation within an insufflated isolation bag[J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(3): 491-497.
- [5] Srouji SS, Kaser DJ, Gargiulo AR. Techniques for contained morcellation in gynecologic surgery[J]. Fertil Steril, 2015, 103(4): e34.
- [6] Smorgick N. Laparoscopic specimen retrieval bags[J]. J Obstet Gynaecol India, 2014, 64(5): 370-372.
- [7] 张国楠, 石宇, 朱熠. 无瘤技术是腹腔镜下子宫(肿瘤)分碎术的安全保障[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(5): 381-384.
- [8] Liu H, Zhu Y, Zhang GN, et al. Laparoscopic surgery on broken points for uterine sarcoma in the early stage decrease prognosis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31229.
- [9] Murji A, Scott S, Singh SS, et al. No. 371-Morcellation during gynaecologic surgery: Its uses, complications, and risks of unsuspected malignancy[J]. J Obstetrics Gynaecol Can, 2019, 41(1): 116-126.
- [10] Bretthauer M, Goderstad JM, Løberg M, et al. Uterine morcellation and survival in uterine sarcomas[J]. Eur J Cancer, 2018, 101: 62-68.
- [11] Tracilyn H, Susanna IL, David MB, et al. Medical device safety and surgical dissemination of unrecognized uterine malignancy: Morcellation in minimally invasive gynecologic surgery[J]. Oncologist, 2015, 20(11): 1274-1282.
- [12] Giorgio B, William AC, Giovanni DA, et al. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Gynecol oncol, 2015, 137(1): 167-172.
- [13] 朱熠, 张国楠. 子宫(肌瘤)分碎术前超声检查对鉴别子宫肉瘤的应用价值[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(6): 550-553.
- [14] Vargas MV, Cohen SL, Fuchs-Weizman N, et al. Open power morcellation versus contained power morcellation within an insufflated isolation bag: Comparison of perioperative outcomes[J]. J Mini Invasive Gynecol, 2015, 22(3): 433-438.
- [15] Rousseau M, Morel A, Dechoux S, et al. Can the risks associated with uterine sarcoma morcellation really be prevented? Overview of the role of uterine morcellation in 2018[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2018, 47(8): 341-349.
- [16] Putman JG, Biest SW. Laparoscopic specimen containment using a large isolation bag[J]. J Mini Inv Gynecol, 2019, 26(S7): S75.
- [17] Vargas MV, Cohen SL, Fuchs-Weizman N, et al. Open power morcellation versus contained power morcellation within an insufflated isolation bag: Comparison of perioperative outcomes[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2015, 22(3): 433-438.
- [18] Cohen SL, Greenberg JA, Wang KC, et al. Risk of leakage and tissue dissemination with various Contained Tissue Extraction (CTE) techniques: An invitro pilot study[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(5): 935-939.

妇科肿瘤专题

· 临床研究 ·

基于 TCGA 数据库探讨 *NKAIN1* 表达增高与子宫内膜癌预后的关系*

王翠翠, 孔繁菲, 马剑, 张远征, 马晓欣[△]

110000 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院 妇产科

[摘要] 目的: 探讨 *NKAIN1* 基因在子宫内膜癌患者组织中的表达与临床病理参数及预后的相关性。方法: 利用 TCGA 数据库评价 *NKAIN1* 在子宫内膜癌发生发展中的作用。通过 Wilcoxon (或 Kruskal) 检验和逻辑回归的方法分析 *NKAIN1* 表达与临床病理参数之间的关系。采用 Cox 回归和 Kaplan-Meier 法评估各个临床病理特征包括 *NKAIN1* 的表达与总体生存率之间的关系。最后再利用 TCGA 进行基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA)。结果: TCGA 数据库证实子宫内膜癌组织中 *NKAIN1* 表达水平明显高于正常内膜组织 ($P < 0.001$)。 *NKAIN1* 高表达与肿瘤分期 ($OR = 2.04$, III 期/IV 期 vs I 期/II 期), 分级 ($OR = 2.41$, 中分化/低分化 vs 高分化), 携瘤状态 ($OR = 2.11$, 带瘤 vs 无瘤), 腹水细胞学 ($OR = 3.29$, 阳性 vs 阴性) 及组织学类型 ($OR = 3.49$, 浆液性腺癌/浆液性与子宫内膜样混合型腺癌 vs 子宫内膜样腺癌) 等明显相关 (P 均 < 0.05)。 Kaplan-Meier 生存分析表明 *NKAIN1* 高表达组较低表达组总生存期偏短 ($P < 0.001$)。单因素分析表明 *NKAIN1* 高表达与子宫内膜癌的不良生存预后相关 ($HR: 1.04; CI: 1 \sim 1.08, P = 0.016$); 多因素分析进一步证明 *NKAIN1* 高表达可作为独立的预后因子预测子宫内膜癌的不良结局 ($HR = 1.05; CI: 1.01 \sim 1.1; P = 0.013$)。 GSEA 分析提示 *NKAIN1* 基因高表达主要富集了细胞周期及剪接体通路。结论: *NKAIN1* 基因高表达可能与进展期的子宫内膜癌相关, 并有望成为子宫内膜癌不良预后结局的潜在的分子标志物。

[关键词] *NKAIN1*; 子宫内膜癌; 基因表达; 预后

[中图分类号] R737.33; R730.7 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.005

引文格式: Wang CC, Kong FF, Ma J, et al. Increased expression of *NKAIN1* in endometrial carcinoma predicts poor prognosis: An analysis based on studies from TCGA datasets [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 401-407. [王翠翠, 孔繁菲, 马剑, 等. 基于 TCGA 数据库探讨 *NKAIN1* 表达增高与子宫内膜癌预后的关系 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 401-407.]

Increased Expression of *NKAIN1* in Endometrial Carcinoma Predicts Poor Prognosis: An Analysis Based on Studies from TCGA Datasets

Wang Cuicui, Kong Fanfei, Ma Jian, Zhang Yunzheng, Ma Xiaoxin

Department of Gynaecology and Obstetrics, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning, China

Corresponding author: Ma Xiaoxin, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81872123) and by grants from Education Department of Liaoning Province (NO. [2018]479).

[Abstract] **Objective:** To identify the association of *NKAIN1* expression with clinicopathological parameters and prognosis in endometrial carcinoma (EC) patients. **Methods:** We evaluated the role of *NKAIN1* in EC using data publicly available from The Cancer Genome Atlas (TCGA). The relationships between clinicopathologic characteristics and *NKAIN1* were ana-

[收稿日期] 2019-12-04 [修回日期] 2020-03-04

[基金项目] * 国家自然科学基金项目 (编号: 81872123); 辽宁省高等学校创新团队支持计划 (辽教函[2018]479号)

[通讯作者] [△] 马晓欣, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

lyzed by the Wilcoxon test (or Kruskal-Wallis rank sum test) and logistic regression. Cox regression and Kaplan-Meier method were used to analyze the relationship between clinicopathologic features and overall survival (OS) of TCGA patients. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was also con-

ducted by using data from TCGA. **Results:** Increased *NKAIN1* expression in EC was significantly correlated with stage ($OR = 2.04$; III/IV vs I/II), grade ($OR = 2.41$; moderate/poor vs well), status ($OR = 2.11$; with tumor vs tumor free), peritoneal cytology ($OR = 3.29$; positive vs negative) and histology ($OR = 3.49$; serous/mixed vs endometrioid) (all $P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis revealed that EC with high *NKAIN1* expression had a worse prognosis than that with low *NKAIN1* expression ($P < 0.001$). Univariate analyses showed that high *NKAIN1* expression was significantly associated with a poor OS ($HR: 1.04$; 95% $CI: 1 - 1.08$; $P = 0.016$). Multivariate analysis showed that *NKAIN1* remained independently associated with OS ($HR: 1.05$; $CI: 1.01 - 1.1$; $P = 0.013$). GSEA revealed that cell cycle and spliceosome were differentially enriched in the *NKAIN1* high expression group. **Conclusion:** *NKAIN1* expression may correlate with the development of EC, and its high expression might be used as a potential prognostic molecular marker of poor survival in EC.

[Key words] *NKAIN1*; Endometrial carcinoma; Gene expression; Prognosis

子宫内膜癌是女性生殖道三大恶性肿瘤之一,其发病率居于妇科恶性肿瘤首位^[1]。随着肥胖、糖尿病、高血压等人群逐年增多,子宫内膜癌的发病率及死亡率近年来逐渐上升并呈现年轻化趋势。经过规范化治疗的子宫内膜腺癌,患者的5年生存率能达到80%^[2-3]。70%的子宫内膜癌患者为I期,预后好,而III期尤其是IV期的患者预后较差^[4]。虽然CA125水平对严重的子宫内膜癌有参考价值,但是目前仍没有有效的生物标记物能预测不良预后并指导治疗。因此从基因水平研究子宫内膜癌的病理机制,对寻求治疗靶点并改善预后至关重要。*NKAIN1*是一种可以与Na,K-ATP酶 β 亚基相互作用的新型跨膜蛋白^[5]。有研究尝试利用基因芯片表达谱数据分析及定量聚合酶链反应技术检测*NKAIN1*是否可以作为前列腺癌早期诊断的候选基因^[6]。然而目前*NKAIN1*在子宫内膜癌中的研究鲜有报道,因此,本文的研究目的是基于TCGA数据库分析*NKAIN1*评价子宫内膜癌患者预后的价值,并通过基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)进一步了解那些既参与子宫内膜癌的发生发展又和*NKAIN1*调控网络相关的生物学通路。

1 材料和方法

1.1 材料

子宫内膜癌的转录组测序数据(共575例,工作流程类型:HTSeq-FPKM)和相应的临床样本数据(共548例)均从TCGA官网上下载(<https://cancergenome.nih.gov/>)。用散点图表现*NKAIN1*在23例正常内膜组织及552例子宫内膜癌组织之间的表达差异。用箱线图对比目标基因在不同临床参数间的表达。最后联合基因测序表达数据和相应的临床样本数据做更进一步的分析。

1.2 方法

GSEA是一种电脑计算方法,用于确定一组预

先定义的基因在两种生物状态之间是否存在统计上显著的、一致的差异^[7]。在本研究中,GSEA首先根据所有基因与*NKAIN1*表达的相关性生成了一个有序的基因列表,并通过GSEA来阐明*NKAIN1*高、低表达组之间存在显著的生存差异。每个分析进行1000次基因组排列。以*NKAIN1*的表达水平作为表型标签。利用归一化富集评分(normalized enrichment score, NES)对各表型中富集的途径进行排序。

1.3 统计分析

所有统计分析均采用R语言(3.6.1)。Wilcoxon(或Kruskal)检验和Logistic回归分析*NKAIN1*的表达与临床病理特征的关系。Cox回归和Kaplan-Meier法分析TCGA患者的临床病理特征与总生存期的关系。Cox多因素分析比较*NKAIN1*表达与其它临床特征(如分期、分级、肿瘤状态、组织学类型、淋巴结转移情况、手术方式、是否有残留病灶及腹水细胞学等)对生存的影响。*NKAIN1*表达的截断值由其中位数决定。

2 结果

2.1 患者特征

于2019年10月从TCGA官网下载同时具有临床及转录组数据的原发子宫内膜癌样本共548例。其中I期的子宫内膜癌患者342例(62.4%),II期52例(9.5%),III期124例(22.6%),IV期30例(5.5%)。其中18.5%的组织样本是高分化(G1),22.6%是中分化(G2),58.9%是低分化(G3)。有426例为无瘤状态(84.5%)和78例带瘤状态(15.5%)。根据组织学类型,可将样本分为子宫内膜样腺癌(endometrioid endometrial adenocarcinoma, EEA)、浆液性腺癌(serous endometrial adenocarcinoma, SEA)以及浆液性与子宫内膜样混合型腺癌(mixed serous and endometrioid, MSE),其中EEA有405例(74.9%),MSE有22例(4.1%),SEA有114

例(21.1%)。另外,86.6%的样本存在盆腔或腹主动脉旁淋巴结转移。38.7%的患者行微创手术,14%的患者的腹腔冲洗液中找到瘤细胞以及90.7%的患者术后未见残留病灶(表1)。

表1 TCGA 子宫内膜癌患者的临床特征

Table 1. Characteristics of Endometrial Carcinoma Patients Based on Data from TCGA

Clinical characteristic	Total	Percentage(%)
Age		
< 60	181	33.2
≥ 60	365	66.8
Race		
White	374	72.5
Black	109	21.1
Asian	20	3.9
Others	13	2.5
Stage		
I	342	62.4
II	52	9.5
III	124	22.6
IV	30	5.5
Grade		
G1	98	18.5
G2	120	22.6
G3	312	58.9
Status		
Tumor free	426	84.5
With tumor	78	15.5
Pathology ^a		
EEA	405	74.9
MSE	22	4.1
SEA	114	21.1
Lymph nodes (pelvic and para-aortic)		
Negative	70	13.4
Positive	453	86.6
Surgical approach		
Mini-invasive	201	38.7
Open	318	61.3
Peritoneal wash		
Negative	350	86
Positive	57	14
Residual tumor		
R0	371	90.7
R1	22	5.4
R2	16	3.9

^a EEA; Endometrioid endometrial adenocarcinoma; MSE; Mixed serous and endometrioid; SEA; Serous endometrial adenocarcinoma.

2.2 NKAIN1 的表达与临床病理参数的关系

TCGA 数据库中共有 575 个子宫内膜相关的转录组测序数据,其中正常内膜组织样本 23 个,子宫内膜癌组织样本 552 个,子宫内膜癌组织样本中 NKAIN1 的表达水平明显高于正常内膜组织样本($P < 0.001$)(图1)。

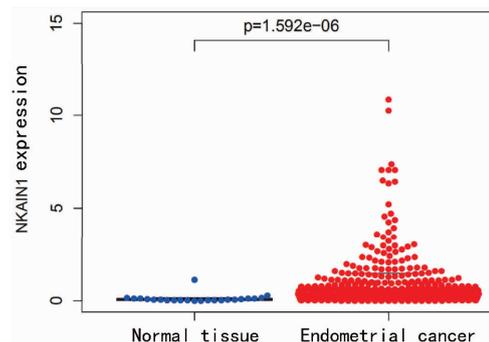


图1 NKAIN1 基因表达情况

Figure 1. The Expression of NKAIN1 in Normal Tissue and Endometrial Cancer

在 552 个子宫内膜癌组织样本中,有 548 个样本同时具有转录组测序数据及患者临床资料数据。NKAIN1 表达水平与子宫内膜癌分期,分级,肿瘤携带状态,腹水细胞学及肿瘤组织类型有关,对于期别高、分化低、腹水中可找到瘤细胞及组织类型属于 SEA 的患者, NKAIN1 表达水平明显增高($P < 0.001$)(图 2A - E)。

逻辑回归单因素分析发现 NKAIN1 表达量与不良预后相关的临床病理参数有关(表 2)。以 548 份样本 NKAIN1 表达量的中位数进行划分, NKAIN1 高表达组与肿瘤高级别($OR = 2.41, G2/G3 vs G1$)、晚期($OR = 2.04, III/IV vs I/II$)、携瘤状态($OR = 2.11$)、腹水找到瘤细胞($OR = 3.29$)及较差的组织学类型($OR = 3.49, MSE/SEA vs EEA$)有关(P 值均小于 0.05)。这些结果提示 NKAIN1 高表达的子宫内膜癌患者相比 NKAIN1 低表达的患者预后更差。

2.3 生存结局和多因素分析

Kaplan-Meier 生存分析表明 NKAIN1 高表达组总生存时间低于 NKAIN1 低表达组($P < 0.001$)(图 2F)。单因素分析表明 NKAIN1 高表达与不良生存预后相关($HR:1.04; CI:1 \sim 1.08; P = 0.016$)。其他与生存预后可能相关的临床病理特征包括肿瘤分期、分级、携瘤状态、是否有残留病灶、腹水中是否可找到肿瘤细胞、淋巴结是否有转移以及肿瘤组织学类型等。进一步多因素分析发现, NKAIN1 还可以作为独立的预后因子与总体生存期相关($HR:1.05; CI:1.01 \sim 1.1; P = 0.013$)(表 3)。

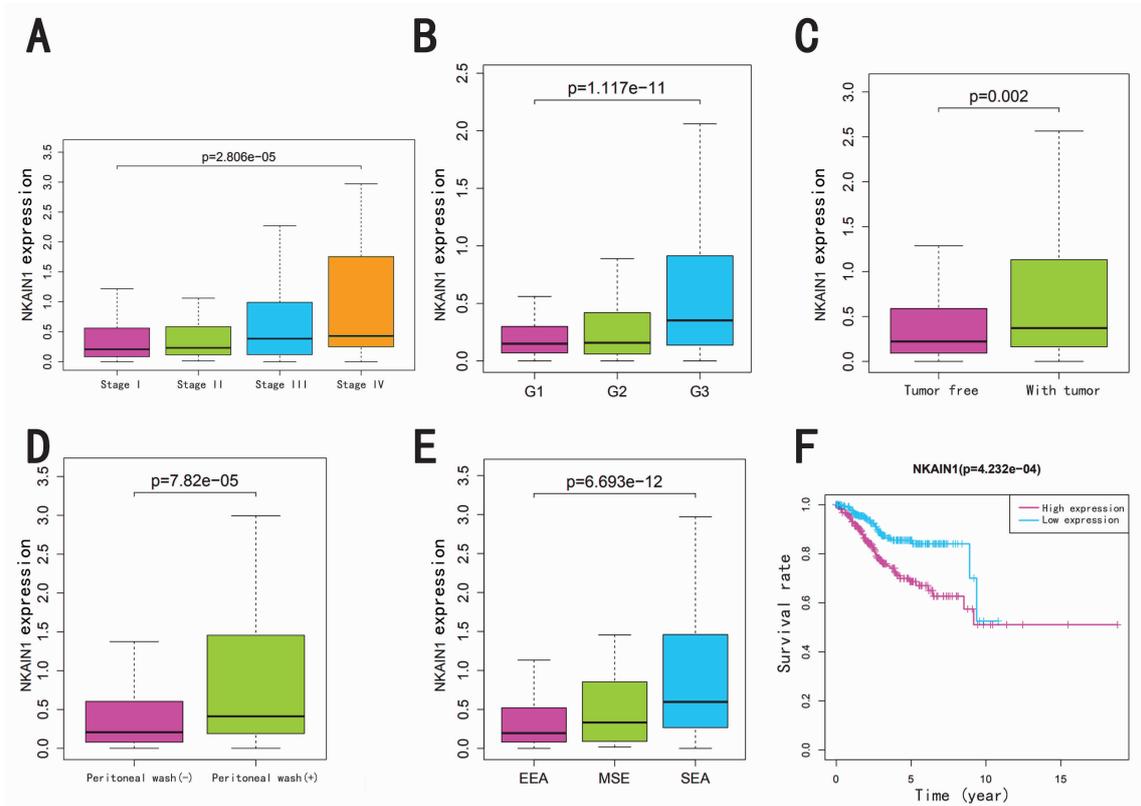


图 2 *NKAIN1* 的表达与临床病理特征的关系

Figure 2. Relationship between *NKAIN1* Expression and Clinicopathologic Features

A: Stage; B: Grade; C: Status; D: Peritoneal cytology; E: Histological type; F: Impact of *NKAIN1* expression on overall survival in EC patients in TCGA cohorts.

EEA: Endometrioid endometrial adenocarcinoma; MSE: Mixed serous and endometrioid adenocarcinoma; SEA: Serous endometrial adenocarcinoma; TCGA: The Cancer Genome Atlas.

表 2 *NKAIN1* 的表达* 与临床病理特征的关系 (逻辑回归)

Table 2. The Relationship between *NKAIN1* Expression* and Clinicopathological Characteristics (Logistic Regression)

Clinicopathological characteristic	Total (n)	OR in <i>NKAIN1</i> expression	P
Stage (III/IV vs I/II)	548	2.04 (1.39 – 3.01)	0.003
Grade (G2/G3 vs G1)	530	2.41 (1.53 – 3.87)	<0.001
Status (with tumor vs tumor free)	504	2.11 (1.29 – 3.54)	0.004
Histology (MSE/SEA vs EEA)	541	3.49 (2.31 – 5.38)	<0.001
Lymph nodes (Nx vs N0)	523	0.62 (0.37 – 1.04)	0.070
Surgical approach (open vs mini invasive)	519	1.15 (0.81 – 1.64)	0.440
Peritoneal wash (positive vs negative)	407	3.29 (1.79 – 6.33)	<0.001
Residual tumor (R1/R2 vs R0)	409	1.13 (0.58 – 2.22)	0.720

* Categorical dependent variable, greater or less than the median expression level.

Abbreviations as indicated in Figure 2.

2.4 GSEA 确定的与 *NKAIN1* 相关的信号通路

为查找子宫内膜癌中哪些通路被激活,我们以 *NKAIN1* 的表达量做为表型,分为高表达组及低表达组,完成 GSEA。以 MSigDB 数据库中 c2_cp.kegg.v5.2.symbols.gmt 数据集作为功能基因集,按 NES 进行排序,在高表达及低表达组中分别选择

FDR-q 值 <0.05 且 FWER-p 值 <0.05 的基因富集通路。结果表明 *NKAIN1* 高表达组主要富集在细胞周期及剪接体两种通路中,提示 *NKAIN1* 可能通过以上方式促进肿瘤细胞增殖、调控肿瘤的发生发展,影响患者的预后(图 3)。

表 3 单因素与多因素分析 *NKAIN1* 的表达与子宫内膜癌总生存期的关系

Table 3. Univariate Analysis and Multivariate Analysis of the Correlation between *NKAIN1* Expression and Overall Survival of Endometrial Carcinoma Patients

Variable	Univariate Cox			Multivariate Cox		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Age	1.03	0.99 – 1.06	0.118			
Stage	2.3	1.71 – 3.1	<0.001	1.38	0.93 – 2.05	0.111
Race	1.19	0.83 – 1.69	0.340			
Grade	1.94	1.16 – 3.24	0.012	1.42	0.78 – 2.59	0.250
Status	8.75	4.55 – 16.84	<0.001	6.25	2.75 – 14.19	<0.001
Peritoneal wash	5.91	3.02 – 11.57	<0.001	1.48	0.6 – 3.64	0.398
Residual tumor	2.44	1.59 – 3.75	<0.001	0.84	0.5 – 1.42	0.513
Surgical approach	0.72	0.36 – 1.43	0.344			
Lymph nodes	0.46	0.21 – 0.97	0.042	0.64	0.26 – 1.57	0.335
Pathology	1.51	1.07 – 2.13	0.020	1.16	0.76 – 1.79	0.491
<i>NKAIN1</i>	1.04	1 – 1.08	0.016	1.05	1.01 – 1.1	0.013

HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval.

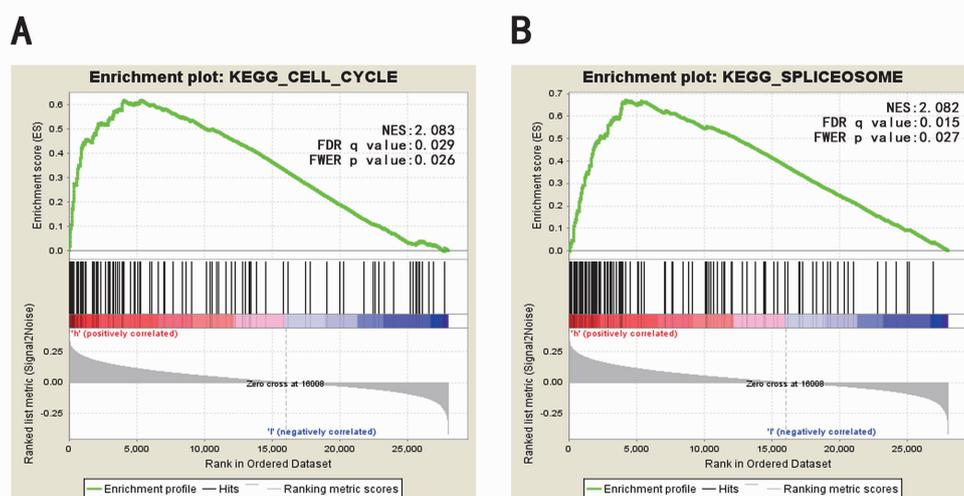


图 3 *NKAIN1* 基因高表达样本相关富集基因集

Figure 3. Enrichment Plots of GSEA Results

A: Cell cycle; B: Spliceosomes are differentially enriched in *NKAIN1*-related EC.

GSEA: Gene set enrichment analysis; NES: Normalized enrichment score; FDR: False discovery rate; FWER: Family-wise error rate; EC: Endometrial carcinoma.

3 讨论

本文利用 TCGA 提供的子宫内膜癌高通量转录组测序数据进行生物信息学分析,证明子宫内膜癌中 *NKAIN1* 表达增高与进展期的临床病理参数相关(如 III/IV 期、高级别、腹水中找到肿瘤细胞以及癌组织类型为 SEA 等)。生存分析及单因素、多因素分析也提示 *NKAIN1* 高表达与不良预后相关,且 *NKAIN1* 的表达可作为独立的指标预测患者结局。为了进一步探讨 *NKAIN1* 在子宫内膜癌中可能的作

用机制,我们又完成了 GSEA,结果显示若以 *NKAIN1* 表达量作为表型,细胞周期及剪接体通路明显地富集在 *NKAIN1* 高表达组中。

NKAIN1 是一种可与 Na, K-ATP 酶 β 亚基相互作用的新型跨膜蛋白家族^[5]。Na, K-ATP 酶作为一种跨膜蛋白复合体存在于所有高等真核生物中,它的作用是利用能量泵维持细胞内外离子和渗透压平衡。由于 Na, K-ATP 酶抑制剂可增加心肌收缩力,故其主要用于治疗心力衰竭。然而越来越多的研究发现 Na, K-ATP 酶抑制剂在很多恶性肿瘤如前列腺

癌^[8]、乳腺癌^[9]、肺癌^[10]及白血病^[11]等中具有抗癌作用,而且 Na, K-ATP 酶抑制剂已作为药物进入临床前及早期临床试验阶段^[11]。人们在肿瘤细胞株及组织中发现 Na, K-ATP 酶的亚基表达量或定位发生改变^[12-16]可能与其抑制剂的抗癌作用有关。我们推测 NKAIN 可能通过与 Na, K-ATP 酶 β 亚基相互作用,改变 β 亚基的表达量或定位,从而改变子宫内膜癌的生物行为。

NKAIN 最初是由 Svetlana Gorokhova 等利用生物信息学在哺乳动物的中枢神经系统中发现, NKAIN 家族由 4 个进化保守的膜蛋白组成 (NKAIN1, 2, 3 和 4)。研究者通过逆转录聚合酶链式反应发现 NKAIN 4 个家族成员在鼠脑的中枢神经元中高表达,其 C 端结构域可与 Na, K-ATP 酶的 $\beta 1$ 亚基相互作用并与 Na-K-ATP 酶调节子共同形成复合体。若将果蝇 NKAIN 表达减低会显现热敏表型,即当把果蝇放置在 38℃ 时,会变得严重不协调,表现出癫痫样的运动,并在 10 分钟内瘫痪^[5]。NKAIN2 位于人第 6 号染色体上,作为一种抑癌基因常常在某些肿瘤中(如前列腺癌^[17]、淋巴瘤及白血病^[18]等)因基因重排而缺失^[16]。人们对于 NKAIN1 研究仅限于酒精依赖性疾病^[19],其与肿瘤的关系尚无人研究。本研究利用 TCGA 数据库发现 NKAIN1 在子宫内膜癌组织中表达增高,高表达 NKAIN1 与子宫内膜癌不良预后呈正相关,具体机制还需进一步研究。

我们还发现 NKAIN1 表达增高与细胞周期及剪接体有关。mRNA 前体的剪接是几乎所有人类 mRNA 成熟所必需的,而且是调节许多基因表达的关键步骤。选择性剪接是指通过剪接位点的选择,将一个 mRNA 前体加工成不同的 mRNA 成熟体,从而使单个基因产生多种不同的蛋白质产物。虽然由可变剪接产生的大多数异构体的功能尚不清楚,但人们发现有些特异性异构体能够促进肿瘤发生和发展^[20]。在某些情况下,特定的剪接被剪接位点附近反复出现的点突变促进或抑制,通过诱导编码肿瘤的抑制基因发生错误剪接而促进癌症的发生^[21],或者通过使编码核心剪接体蛋白和相关的 RNA 剪接因子发生突变也能促进或抑制肿瘤的生长^[22]。NKAIN1 可能通过参与上述两种途径促进子宫内膜癌的进展。

综上所述, NKAIN1 的表达水平可能成为预测子宫内膜癌不良预后结局的潜在的分子标志物,细胞周期及剪接体可能是 NKAIN1 发挥作用的关键通

路。本文的不足在于,由于是基于 TCGA 数据库中数据,对照组样本量仅 23 例,且由于用转录组表达数据预测蛋白表达量还不够准确^[23],另外,仅用 GSEA 推测与 NKAIN1 可能相关的通路有一定的局限性,后续还需要组织、细胞及动物实验进一步验证。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 子宫内膜癌筛查专家委员会. 子宫内膜癌筛查和早期诊断专家共识(草案)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(10): 1050-1052.
- [2] Nicolaije KAH, Ezendam NPM, Vos MC, et al. Follow-up practice in endometrial cancer and the association with patient and hospital characteristics: A study from the population-based PROFILES registry[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(2): 324-331.
- [3] 黄旭鑫, 张国楠. 宫腔镜在子宫内膜癌保留生育功能治疗中的应用与存在的问题[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 169-174.
- [4] Ang C, Bryant A, Barton DP, et al. Exenterative surgery for recurrent gynaecological malignancies[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2: CD010449.
- [5] Gorokhova S, Bibert S, Geering K, et al. A novel family of transmembrane proteins interacting with beta subunits of the Na, K-ATPase[J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(20): 2394-2410.
- [6] Leyten GH, Hessels D, Smit FP, et al. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(13): 3061-3070.
- [7] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(43): 15545-15550.
- [8] Zhang H, Qian DZ, Tan YS, et al. Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1 α synthesis and block tumor growth[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(50): 19579-19586.
- [9] Wang Y, Lonard DM, Yu Y, et al. Bufalin is a potent small-mol-

ecule inhibitor of the steroid receptor coactivators SRC-3 and SRC-1[J]. *Cancer Res*, 2014,74(5):1506-1517.

[10] Dimas K, Papadopoulou N, Baskakis C, et al. Steroidal cardiac Na⁺/K⁺ ATPase inhibitors exhibit strong anti-cancer potential in vitro and in prostate and lung cancer xenografts in vivo[J]. *Anti-cancer Agents Med Chem*, 2014,14(5):762-770.

[11] Juncker T, Cerella C, Teiten MH, et al. UNBS1450, a steroid cardiac glycoside inducing apoptotic cell death in human leukemia cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011,81(1):13-23.

[12] Alevizopoulos K, Calogeropoulou T, Lang F, et al. Na⁺/K⁺ ATPase inhibitors in cancer [J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(10):988-1000.

[13] Okudela K, Yazawa T, Ishii J, et al. Down-regulation of FXYD3 expression in human lung cancers: Its mechanism and potential role in carcinogenesis [J]. *Am J Pathol*, 2009,175(6):2646-2656.

[14] Gao Q, Chen XF, Duan HX, et al. FXYD6: A novel therapeutic target toward hepatocellular carcinoma [J]. *Protein Cell*, 2014,5(7):532-543.

[15] Sakai H, Suzuki T, Maeda M, et al. Up-regulation of Na⁺,K⁺-ATPase alpha 3-isoform and down-regulation of the alpha1-isoform in human colorectal cancer [J]. *FEBS Lett*, 2004,563(1-3):151-154.

[16] Zhang CZ, Leibowitz ML, Pellman D. Chromothripsis and beyond: rapid genome evolution from complex chromosomal rearrangements [J]. *Genes Dev*, 2013,27(23):2513-2530.

[17] Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer [J]. *Nature*, 2011, 470(7333):214-220.

[18] Tagawa H, Miura I, Suzuki R, et al. Molecular cytogenetic analysis of the breakpoint region at 6q21-22 in T-cell lymphoma/leukemia cell lines [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002,34(2):175-185.

[19] Zuo LJ, Wang KS, Zhang XY, et al. Rare SERINC2 variants are specific for alcohol dependence in individuals of European descent [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2013,23(8):395-402.

[20] Zhang J, Manley JL. Misregulation of pre-mRNA alternative splicing in cancer [J]. *Cancer Discov*, 2013,3(11):1228-1237.

[21] Jung H, Lee D, Lee J, et al. Intron retention is a widespread mechanism of tumor-suppressor inactivation [J]. *Nat Genet*, 2015,47(11):1242-1248.

[22] Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia [J]. *Nature*, 2011,478(7367):64-69.

[23] Guo YF, Xiao P, Lei SF, et al. How is mRNA expression predictive for protein expression? A correlation study on human circulating monocytes [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2008, 40(5):426-436.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

英文摘要的定义及其特点

摘要 (abstract) 是现代科技论文中必不可少的内容, GB/T6447 - 1986《文摘编写规则》对摘要的定义为: 文摘是“以提供文摘内容梗概为目的, 不加评论和补充解释, 简明、确切地记叙文献重要内容的短文”。英文摘要作为科技论文的重要组成部分, 有其特殊的意义和作用, 它是国际间知识传播、学术交流与合作的桥梁和媒介, 尤其是目前国际上各主要检索机构的数据库对英文摘要的依赖性很强; 因此, 好的英文摘要对于增加期刊和论文的被检索和引用机会、吸引读者、扩大影响起着不可忽视的作用。

摘要 是论文主体的高度浓缩, 它应该能提炼论文的主要观点, 简明地描述论文的内容和规范, 简短地进行概括和总结。

英文摘要的基本特点

- 1) 通常为一段, 应统一、连贯、简明、独立;
- 2) 应顺序体现论文的目的、方法、结果、结论和建议等;
- 3) 各个部分之间的联系和转换逻辑上要严谨;
- 4) 不能添加论文涉及范围以外的新的信息, 但可以总结本文;
- 5) 能被更加广泛的读者所理解;
- 6) 通常用被动语态, 弱化作者, 强化信息。

英文摘要的可能用途

- 1) 作者在准备一篇论文的时候会自己或要求其助手为他从不同水平的期刊摘取相关论文的摘要, 供其快速决定是否需要阅读全文;
- 2) 读者通常先阅读摘要, 然后判断是否值得花费时间阅读全文;
- 3) 图书馆采购人员通过摘要对期刊或系列读物内容得出一个总体判断;
- 4) 一些组织或会议的报纸也会为其会员提供有关的文章摘要。

妇科肿瘤专题

· 临床研究 ·

数据库挖掘 *ACAA2* 基因在卵巢癌中的表达及血根碱对其水平的影响*

倪娜, 杨艳, 张琴, 冷天艳, 杨丽华[△]

650101 昆明, 昆明医科大学第二附属医院 妇科

[摘要] 目的: 卵巢癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤, 死亡率居高不下且预后差。血根碱是白屈菜中的主要活性成分之一, 具有潜在的抗癌作用。本研究通过 Oncomine 数据库挖掘乙酰辅酶 A 酰基转移酶 2 (acetyl-Coenzyme A acyltransferase 2, *ACAA2*) 在浆液性卵巢癌中的表达情况及其临床意义, 并在体外实验中探究血根碱对卵巢癌细胞 *ACAA2* 水平的影响。方法: 获取并二次分析 Oncomine 数据库中 *ACAA2* 的信息, 探讨 *ACAA2* 在浆液性卵巢癌中的表达, 借助 Kaplan-Meier Plotter 数据库进行生存分析, 探讨其与卵巢癌患者预后的关系。血根碱处理人浆液性卵巢癌 SKOV3 细胞, 基因芯片检测, 获得差异表达基因, 探讨血根碱对卵巢癌 SKOV3 细胞 *ACAA2* 基因表达的影响。结果: Oncomine 数据库中收录了 447 项 *ACAA2* 基因在不同类型肿瘤中的研究数据, 其中 9 项超过 1 500 个样本涉及卵巢癌的研究。与正常卵巢组织相比, *ACAA2* 在浆液性卵巢癌中表达降低差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 *ACAA2* 高表达者总体生存率高于低表达者 ($P < 0.05$)。血根碱处理后卵巢癌 SKOV3 细胞中 *ACAA2* 表达水平显著上调 ($|\log_{2}FC| \geq 2$, $FDR < 0.05$, $P < 0.05$)。结论: 浆液性卵巢癌组织中 *ACAA2* 表达降低, 表达水平高者预后更好, 可能发挥抑癌基因的作用, 血根碱可能通过上调 *ACAA2* 基因发挥作用。

[关键词] 浆液性卵巢癌; *ACAA2*; Oncomine 数据库; 血根碱

[中图分类号] R737.31; R73-36 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.006

引文格式: Ni N, Yang Y, Zhang Q, et al. Expression of *ACAA2* gene in ovarian cancer and the effect of sanguinarine on its level: A study based on database mining [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 408-413. [倪娜, 杨艳, 张琴, 等. 数据库挖掘 *ACAA2* 基因在卵巢癌中的表达及血根碱对其水平的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 408-413.]

Expression of *ACAA2* Gene in Ovarian Cancer and the Effect of Sanguinarine on Its Level: A Study Based on Database Mining

Ni Na, Yang Yan, Zhang Qin, Leng Tianyan, Yang Lihua

Department of Gynecology, Second Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China

Corresponding author: Yang Lihua, E-mail: yanglihua0628@163.com

This study was supported by National Natural and Scientific Foundation of China (NO. 81960469), and by grants from Health and Family Planning Commission of Yunnan Province (NO. D-201633), and Science & Technology Department of Yunnan Province and Kunming Medical University [NO. 2017FE467(-062)].

[收稿日期] 2019-07-25 **[修回日期]** 2020-03-20

[基金项目] * 国家自然科学基金项目 (编号:81960469); 云南省卫生和计划生育委员会医学学科带头人培养项目 (编号:D-201633); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资金项目 [编号:2017FE467(-062)]

[通讯作者] [△] 杨丽华, E-mail: yanglihua0628@163.com

[Abstract] **Objective:** Ovarian cancer is a common malignant tumor in gynecology. The mortality rate is the highest in gynecological malignant tumors and the prognosis is poor. Sanguinarine is the main active ingredient in *Chelidonium majus* L and has potential anti-cancer effects. The expression and clinical significance of Acetyl-Coenzyme A acyltransferase 2 (*ACAA2*) in serous ovarian carcinoma were investigated based on data from Oncomine, a database. The effect of

sanguinarine on the level of *ACAA2* in ovarian cancer cells was investigated. **Methods:** Information of *ACAA2* was extracted from Oncomine and analyzed to investigate the expression of *ACAA2* gene in serous ovarian carcinoma. Kaplan-Meier Plotter was used to analyze the survival of patients with ovarian cancer. Gene expression profiles of SKOV3 ovarian carcinoma cells and sanguinarine-treated SKOV3 ovarian carcinoma cells were detected. Differently expressed genes were screened to explore the effect of sanguinarine on the expression of *ACAA2* gene in SKOV3 ovarian carcinoma cells. **Results:** A total of 447 studies on *ACAA2* gene in different tumors were collected from Oncomine. Nine of these studies involved more than 1,500 samples of ovarian cancer. *ACAA2* in serous ovarian carcinoma was significantly lower than that in normal ovarian tissue ($P < 0.05$). Patients with higher *ACAA2* expressions had better prognosis ($P < 0.05$). Sanguinarine significantly up-regulated the expression of *ACAA2* gene in SKOV3 ovarian carcinoma cells ($|\log_2FC| \geq 2$, $FDR < 0.05$, $P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of *ACAA2* gene decreased in serous ovarian cancer tissue, and patients with higher *ACAA2* expression have better prognosis, which may play a role as a tumor suppressor gene in ovarian cancer, and sanguinarine may function through up-regulating *ACAA2* gene.

[Key words] Serous ovarian carcinoma; *ACAA2*; Oncomine; Sanguinarine

卵巢癌是女性生殖系统常见三大恶性肿瘤之一,近半个世纪以来,卵巢癌全世界范围发病率上升近 2~3 倍^[1],在女性生殖系统恶性肿瘤发病率中排名第二,而死亡率却位居妇科肿瘤之首^[2]。浆液性卵巢癌是最常见的病理类型,发病隐匿,恶性程度高且预后差^[3]。尽管近年来诊疗技术不断改进,但该病仍缺乏有效的筛查手段及早期诊断指标和策略,约 70% 的患者在初诊时已为晚期卵巢癌,标准的细胞减灭术联合辅助性化疗的治疗方案亦很难达到治愈效果,并且超过 70% 的晚期患者因化疗耐药在 2 年内复发,5 年生存率仍徘徊在 30%,严重威胁着人类健康^[4]。因此,探索卵巢癌发病机制,寻找与卵巢癌发生发展相关的关键分子,对于浆液性卵巢癌的诊治具有重要的临床意义。近些年研究显示脂代谢与多项恶性肿瘤疾病的发生发展密切相关。乙酰辅酶 A 酰基转移酶 2 (acetyl-Coenzyme A acyltransferase 2, *ACAA2*) 是脂肪酸氧化步骤中的关键酶之一,可通过催化脂肪酸 β -氧化,参与脂肪酸降解及延伸,是脂代谢过程中一个重要调控因子。Guo 等^[5] 报道,直肠癌患者中 *ACAA2* 表达高者预后更好。近年来,白屈菜的药理作用越来越多的受到国内外学者的关注,对白屈菜中抗癌活性成分开展了一系列研究,其主要的有效成分为异喹啉生物碱以及一些非生物碱类成分,具有抗癌作用的活性成分为白屈菜生物碱类化合物,包括血根碱、白屈菜红碱、白屈菜碱等^[6]。多项研究表明血根碱有抑制肿瘤生长的作用:Ma 等^[7] 报道血根碱作用于 Shh-Gli-Nanog pathway 通路,抑制胰腺癌干细胞的增殖;Wei 等^[8] 报道血根碱通过上调 Fas 相关因子 1 抑制非小细胞肺癌细胞的增殖。因此,从中草药资源中挖掘新型抗肿瘤药物,有望成为浆液性卵巢癌中草药抗肿瘤药物的重要靶点。本研究基于公共数据库中

肿瘤信息,探讨 *ACAA2* 在浆液性卵巢癌中的表达及其预后关系,并分析血根碱对 *ACAA2* 基因表达水平的影响。

1 材料与方法

1.1 Oncomine 数据库 (<https://www.oncomine.org/>) 收集提取数据

根据如下筛选条件在数据库中进行设定,用来筛选和提取所需的数据信息,设定具体筛选条件如下:1) Gene: *ACAA2*; 2) Analysis Type: Differential Analysis, Cancer vs Cancer Analysis, Cancer vs Normal Analysis; 3) Cancer Type: Ovarian Cancer; 4) Sample Type: Clinical Specimen; 5) Data Type: mRNA; 6) 临界值设定条件 ($P < 0.05$, fold change > 2 , gene rank = top 10%)。设定研究结果采用箱状图展示。

1.2 Kaplan-Meier Plotter 数据库 (<http://kmplot.com/analysis/>) 分析患者生存周期

筛选条件如下:①“Cancer: Ovarian Cancer”; ②“Gene: *ACAA2*”; ③“Survival: OS”。

1.3 主要试剂及仪器

本课题实验中所应用的人浆液性卵巢癌细胞株 SKOV3,购自中科院昆明动物研究所;血根碱(批号:20150607,纯度 $> 98\%$,分子式: $C_{20}H_{14}NO_4$),购自上海融禾医药科技有限公司;Affymetrix 人全基因单通道表达谱芯片,购自上海吉凯基因化学技术有限公司;超净工作台,SPAG AIR TECH,购自苏州净化设备厂;倒置相差荧光显微镜,DMIL LED,购自徕卡显微系统(上海)贸易有限公司;冷冻离心机, D-37520,购自赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific);恒温振荡器,TS-211B,购自上海天呈实验器材制造有限公司;恒温培养箱,SI6R-2,购自美国 Shellab 公司。

1.4 人浆液性卵巢癌细胞株 SKOV3 培养

使用含 10% 标准胎牛血清和双抗的 RPMI-1640 细胞培养液,置于恒温培养箱中(设定培养条件:温度 37.0 ℃、浓度 5% CO₂、湿度 95%)。细胞长满培养瓶底面积八九成(贴壁率 80% ~ 90%),经过胰酶消化、传代、收集、离心,筛选对数生长期细胞冻存。

1.5 应用基因芯片检测血根碱引起的差异表达基因

取对数生长期的浆液性卵巢癌 SKOV3 细胞,将细胞密度调整为 1 × 10⁵/mL,每孔 500 μL,分别接种于 12 孔培养板中,划分血根碱组及对照实验组,每组 3 个复孔。6 小时后于血根碱组加入含 2.0 μmol/L 血根碱培养液,对照组中则加生理盐水;48 小时后应用 TRIzol 法提取细胞样品中总 RNA。使用 Nanodrop ND-1000 UV 进行质检;根据 RNeasy MiNi Protocol,使用 QLAG-ENR Neasy[®] Kit 提取纯化总 RNA。应用 Affymetrix 人全基因单通道表达谱芯片,由上海吉凯生物技术有限公司进行实验检测,进行归一化整理,归一化实验数据并行差异表达基因分析,以上调及下调 2 倍作为差异基因标准(|logFC| ≥ 2, FDR < 0.05, P < 0.05)。

1.6 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 进行统计分析,各组数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,Oncomine 数据库 ACAA2 基因在正常组织与卵巢癌中的差异表达采用 *t* 检验,各组间比较采用 *F* 检验,ACAA2 基因表达与卵巢癌病患预后的关系采用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACAA2 基因在人卵巢癌组织中的表达

自 Oncomine 数据库提取数据显示,自 2004 年开始,共有 9 项研究涉及 ACAA2 基因在浆液性卵巢癌组织和正常组织中的表达,共有 1 569 个样本,文章分别发表于 Br J Cancer、Cancer Res、Clin Cancer Res、Cancer Sci,并有 1 168 个来自 TCGA 数据库(美国癌症与肿瘤基因组图谱)的样本。在 Oncomine 数据库中对这 9 项研究结果进行统计分析发现,与正常组相比,ACAA2 基因在卵巢癌组织中表达显著降低(*P* = 0.028) (图 1)。

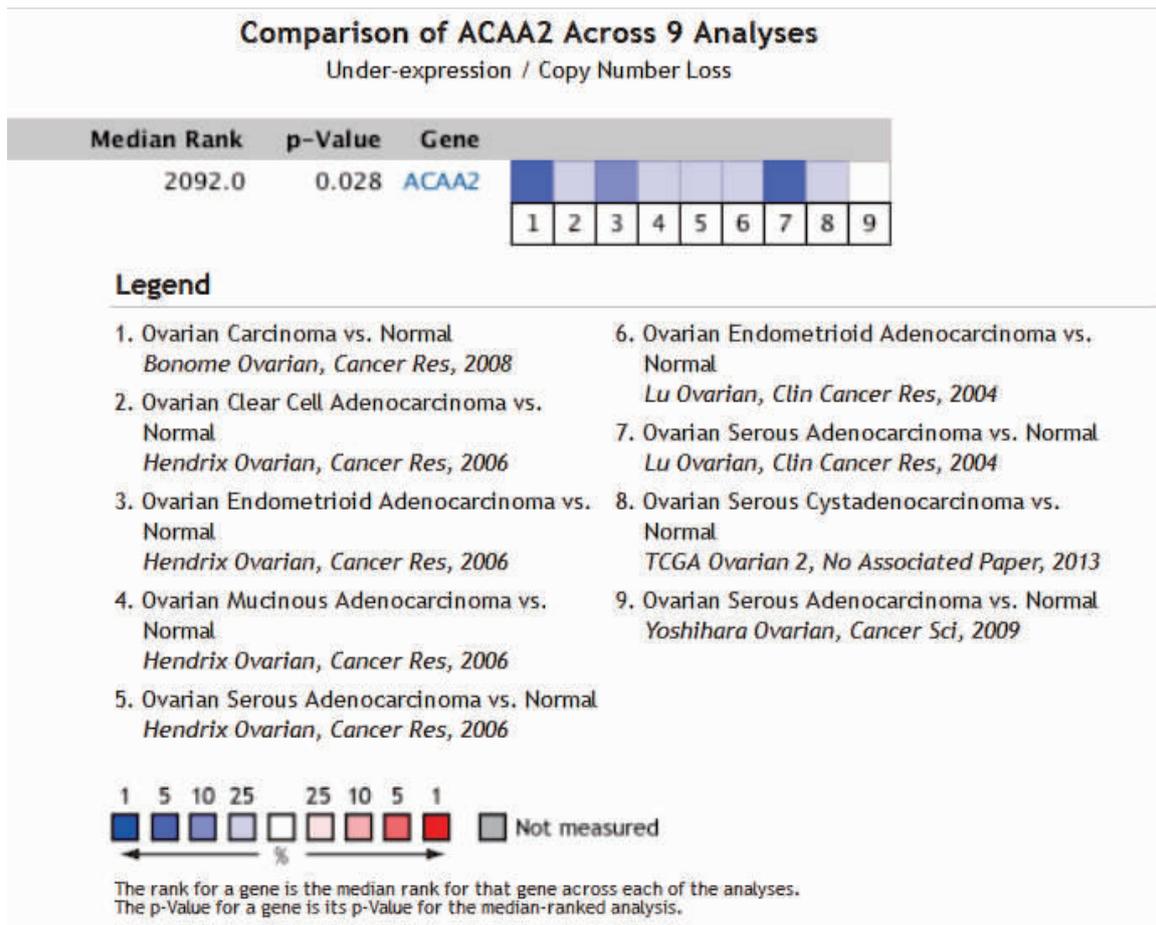


图 1 ACAA2 在 Oncomine 数据库中卵巢癌中的表达
Figure 1. ACAA2 Gene Expression in Ovarian Cancer in Studies Identified in Oncomine

2.2 不同数据集中 ACAA2 基因在卵巢癌和正常卵巢组织中的表达

Oncomine 数据库中有 9 项关于 ACAA2 基因卵巢肿瘤中表达水平的研究在 Bonome 等^[9]、Hendrix

等^[10]、Lu 等^[11]、Yoshihara 等^[12]及 TCGA 数据集 5 项涉及浆液性卵巢癌的研究中, ACAA2 在浆液性卵巢癌中的表达量均显著低于正常卵巢组织(P 均 < 0.05) (图 2)。

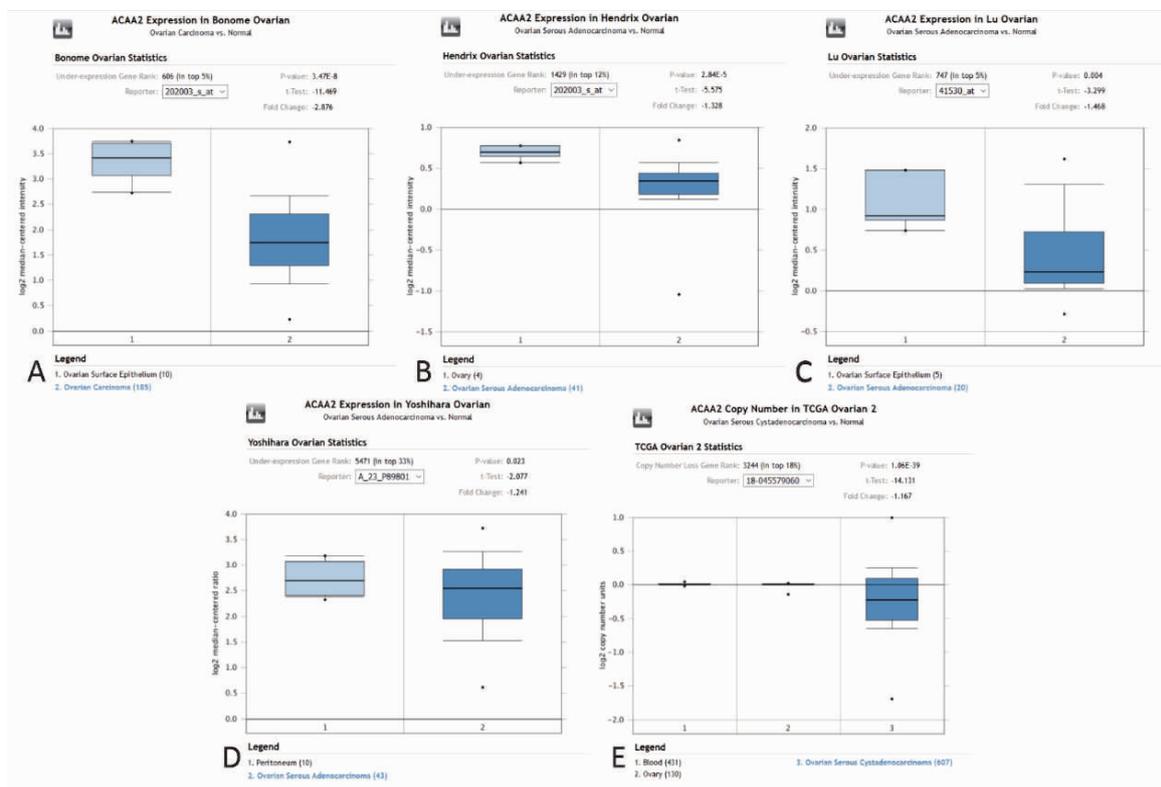


图 2 Oncomine 数据库中 ACAA2 在不同卵巢癌研究芯片中的表达 ($P < 0.05$)

Figure 2. ACAA2 Gene Expression in Different Ovarian Cancer Studies from Oncomine ($P < 0.05$)

2.3 ACAA2 水平与卵巢癌病患预后的关系

Kaplan-Meier Plotter 数据库分析结果显示: ACAA2 表达高的卵巢癌患者总生存率高于表达低者 ($P < 0.05$) (图 3)。

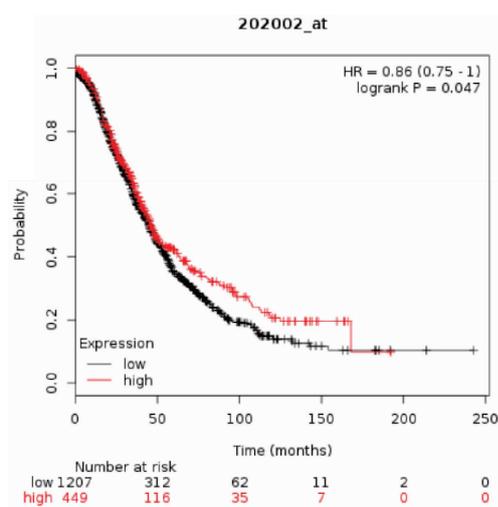


图 3 ACAA2 水平与卵巢癌患者总体生存率之间的关系
Figure 3. Relationship between ACAA2 Levels and Overall Survival of Ovarian Cancer Patients

2.4 血根碱对卵巢癌细胞 ACAA2 基因表达丰度的影响

基因芯片检测血根碱作用于卵巢癌 SKOV3 细胞后的基因表达谱, ACAA2 为其中一个差异表达基因, 血根碱处理后 ACAA2 水平显著增高 ($P < 0.001$, $FDR = 9.22 \times 10^{-7}$, $|\logFC| = 3.15$) (图 4)。

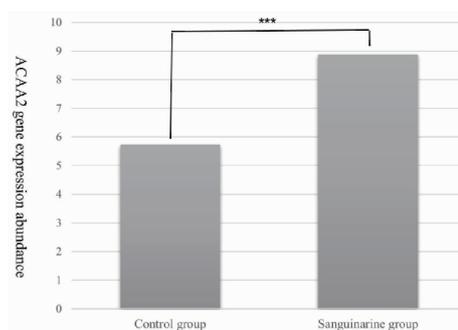


图 4 血根碱对卵巢癌 SKOV3 细胞 ACAA2 基因表达的影响 (注: 与对照组比较, *** $P < 0.001$)
Figure 4. Effect of Sanguinarine on ACAA2 Gene Expression in SKOV3 Ovarian Carcinoma Cells (Sanguinarine Group vs Control Group, *** $P < 0.001$)

3 讨论

近年来,越来越多研究证实,脂质代谢与胶质母细胞瘤^[13]、乳腺癌^[14]、肺癌^[15]、直肠癌^[16]及胃癌^[17]等多种肿瘤的发生发展密切相关,脂肪生成增加几乎是所有癌细胞的共性,大部分产生的脂肪都在细胞增殖中用于细胞膜的构建^[18-19]。Kim 等^[20]提出卵巢癌恶性腹水中胆固醇升高,其机制是通过上调胆固醇受体 LXR α/β 及药物外排泵蛋白(ABCG2,MDR1)的表达来增加对 PAC 化疗方案(包括顺铂 DDP、阿霉素 ADM 及环磷酰胺 CTX)的敏感性。Schafer 等^[21]首次证明了脂肪酸氧化对肿瘤细胞代谢应激状态下的生存起着至关重要的作用。参与脂肪酸合成过程中的关键酶,如三磷酸腺苷-柠檬酸裂解酶、脂肪酸合酶以及乙酰辅酶 A 羧化酶在多种恶性肿瘤中表达活性增加^[22],并且 Qiu 等^[23]的研究表明膳食脂肪摄入及脂肪酸膳食与卵巢癌发生密切相关。

ACAA2 是脂肪酸 β -氧化途径中的关键酶,参与体外脂肪细胞分化。ACAA2 分布在线粒体中,脂肪酸在进行 β -氧化时产生的乙酰辅酶 A,在 ACAA2 作用下催化缩合进入三羧酸循环氧化释放维持细胞活性所需的能量,参与脂肪酸代谢、调节线粒体细胞信号转导、细胞凋亡信号等,为参与脂类代谢的关键基因。多位学者研究认为,过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR α)通过 ACAA2 等关键基因作用于细胞脂肪酸摄取、线粒体脂肪酸氧化等途径参与脂质代谢,并提出 ACAA2 可能通过 PPAR 信号通路参与脂代谢^[24-25]。本研究通过挖掘并分析 Oncomine 数据库中收录的卵巢癌基因表达谱数据,发现 ACAA2 基因在浆液性卵巢癌组织中的表达明显低于正常卵巢组织。Kaplan-Meier Plotter 数据库分析生存数据发现,高表达患者的预后更好,推测 ACAA2 基因在浆液性卵巢癌中可能发挥抑癌基因的作用,并主要通过脂肪酸 β -氧化途径参与脂肪细胞的分化而发挥作用的。

中草药提取物的抗癌作用历史悠久,如紫杉醇、长春新碱和喜树碱等已广泛用于恶性肿瘤的治疗^[26]。近年来筛选以天然成为为主的有效且毒副作用小的中草药抗癌药物,并对具有抗癌活性的有效成分进行深入研究已成为抗肿瘤药物开发领域的热点之一。白屈菜 *Chelidonium majus L.* 最早记载于《救荒本草》用作镇痛药,也有记载白屈菜用于胃癌、皮肤癌、肺结核以及皮肤脓疮和虫蛇咬伤等的治

疗^[27]。目前白屈菜仍广泛用与我国的多种方剂中,如天蟾胶囊、理肺止咳胶囊方、辅助肺癌化疗的中药制剂方^[28]。乌克兰应用白屈菜提取白屈菜生物碱硫代磷酸复合物 UKRAIN 进行胰腺癌的治疗,取得良好疗效^[29]。血根碱为白屈菜主要成分之一,多项研究均证实血根碱可抑制胰腺癌及非小细胞肺癌^[7-8]。本课题组在前期研究中也证实,血根碱可以抑制卵巢癌、耐药卵巢癌细胞增殖及转移,并有诱导卵巢癌细胞凋亡的作用^[30-31]。为探讨 ACAA2 在卵巢癌治疗中的靶点作用,我们团队通过人全基因组表达谱芯片检测了血根碱作用于卵巢癌细胞株后的基因表达改变。基因芯片检测共获 1 185 个差异基因,ACAA2 为其中之一,并且血根碱可显著上调 ACAA2 基因表达丰度,这提示 ACAA2 可能为血根碱的一个靶基因,血根碱通过上调 ACAA2 而表达发挥抑制卵巢癌细胞增殖的作用。

综上所述,通过 Oncomine 数据库及 Kaplan-Meier Plotter 数据库生存分析软件进行卵巢癌中 ACAA2 相关信息的挖掘,我们发现 ACAA2 基因在浆液性卵巢癌组织中表达降低,且其表达水平与卵巢癌预后呈正相关。细胞学试验初步证实,血根碱可能通过上调其表达抑制卵巢癌细胞增殖,但后期仍需进一步体外实验验证,同时深入探讨其作用机理,为卵巢癌的诊治提供新视角。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(4): 284-296.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] Desal A, Xu JY, Aysola K, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview[J]. World J Transl Med, 2014, 3(1): 1-8.

- [4] Gupta KK, Gupta VK, Naumann RW. Ovarian cancer: Screening and future directions [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(1): 195-200.
- [5] Guo HL, Zeng WG, Feng L, et al. Integrated transcriptomic analysis of distance-related field cancerization in rectal cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61107-61117.
- [6] 杨明慧, 雷钧涛, 张丹丹, 等. 白屈菜抗癌成分与作用的研究进展 [J]. *人参研究*, 2017, 2: 55-57.
- [7] Ma YM, Yu W, Shrivastava A, et al. Sanguinarine inhibits pancreatic cancer stem cell characteristics by inducing oxidative stress and suppressing sonic hedgehog-Gli-Nanog pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(10): 1047-1056.
- [8] Wei GX, Xu YH, Peng T, et al. Sanguinarine exhibits antitumor activity via up-regulation of Fas-associated factor 1 in non-small cell lung cancer [J]. *J Biochem Mol Toxic*, 2017, 31(8): e21914.
- [9] Bonome T, Levine DA, Shih J, et al. A gene signature predicting for survival in suboptimally debulked patients with ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5478-5486.
- [10] Hendrix ND, Wu R, Kuick R, et al. Fibroblast growth factor 9 has oncogenic activity and is a downstream target of Wnt signaling in ovarian endometrioid adenocarcinomas [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1354-1362.
- [11] Lu KH, Patterson AP, Wang L, et al. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(10): 3291-3300.
- [12] Yoshihara K, Tajima A, Komata D, et al. Gene expression profiling of advanced-stage serous ovarian cancers distinguishes novel subclasses and implicates ZEB2 in tumor progression and prognosis [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(8): 1421-1428.
- [13] Geng F, Cheng X, Wu XN, et al. Inhibition of SOAT1 suppresses glioblastoma growth via blocking SREBP-1-mediated lipogenesis [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21): 5337-5348.
- [14] Wang TY, Fahrman JF, Lee H, et al. JAK/STAT3-regulated fatty acid β -oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 136-150.
- [15] Li FF, Zhang H, Li JJ, et al. Interaction with adipocytes induces lung adenocarcinoma A549 cell migration and tumor growth [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 1973-1980.
- [16] Gao T, Li MT, Mu GQ, et al. PKC ζ phosphorylates SIRT6 to mediate fatty acid β -oxidation in colon cancer cells [J]. *Neoplasia*, 2019, 21(1): 61-73.
- [17] Dolatkhan H, Movahedian A, Somi MH, et al. Effect of pufas oral administration on the amount of apoptotic caspases enzymes in gastric cancer patients undergoing chemotherapy [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2017, 17(1): 93-101.
- [18] Beloribi -Djefallia S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2016(5): e189.
- [19] Holthuis JCM, Menon AK. Lipid landscapes and pipelines in membrane homeostasis [J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 48-57.
- [20] Kim S, Lee M, Dhanasekaran DN, et al. Activation of LXR α/β by cholesterol in malignant ascites promotes chemoresistance in ovarian cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1232.
- [21] Schafer ZT, Grassian AR, Song L, et al. Antioxidant and oncogene rescue of metabolic defects caused by loss of matrix attachment [J]. *Nature*, 2009, 461(7260): 109-113.
- [22] Flavin R, Peluso S, Nguyen PL, et al. Fatty acid synthase as a potential therapeutic target in cancer [J]. *Future Oncol*, 2010, 6(4): 551-562.
- [23] Qiu WL, Lu H, Qi YN, et al. Dietary fat intake and ovarian cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 37390-37406.
- [24] Nelson ER, Chang CY, Mc Donnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology [J]. *Trends Endocrin Metabol*, 2014, 25(12): 649-655.
- [25] Qadir M, Malik SA. Plasma lipid profile in gynecologic cancers [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2008, 29(2): 158-161.
- [26] Muntean DM, Adrian S, Pavel IZ, et al. Modulation of cancer metabolism by phytochemicals-A brief overview [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(5): 684-692.
- [27] 朱橹原, 王家葵 等校注. 救荒本草校释与研究 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2007.
- [28] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2015 年版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [29] Zemskov V, Prokopchuk O, Susak Y, et al. Efficacy of ukrain in the treatment of pancreatic cancer [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2002, 387(2): 84-89.
- [30] 梁宏. 基于生物信息学挖掘卵巢癌顺铂耐药机制及潜在治疗药物 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [31] 王妍妍, 张琴, 冷天艳, 等. 血根碱通过下调 TGF- β 1/Smad 通路抑制紫杉醇耐药卵巢癌细胞生长 [J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(7): 1127-1131.

妇科肿瘤专题

· 临床研究 ·

术后病理意外发现子宫肉瘤的临床病理分析及处理*

刘红, 石宇, 张国楠[△], 樊英, 宋水勤, 周凤智

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 妇科肿瘤中心

[摘要] 目的: 回顾性分析行子宫肌瘤手术意外发现子宫肉瘤的患者的临床病理资料, 探讨如何提高此类患者的术前诊断率, 并采取何种治疗方式来改善患者的预后。方法: 选取 2011 年 12 月至 2019 年 10 月以诊断为子宫肌瘤在外院行手术治疗, 术后病理确诊为子宫肉瘤然后在我院行后续治疗的患者。分析其临床病理资料并随访其预后。结果: 共计 25 例行子宫肌瘤手术意外发现的子宫肉瘤患者, 患者平均年龄(43.68 ± 6.66)岁, 子宫平滑肌肉瘤 15 例, 子宫内膜间质肉瘤 9 例, 子宫癌肉瘤 1 例, FIGO I 期 22 例, II 期 3 例, 行子宫全切除术 12 例, 子宫次全切除术 7 例, 子宫肌瘤切除术 6 例, 开腹手术 17 例, 腹腔镜手术 8 例, 术后行二次手术者 18 例, 术后单纯化疗者 8 例, 同步放化疗者 13 例, 4 例患者未采取术后辅助治疗。随访至 2020 年 2 月, 平均随访(31.48 ± 16.40)个月, 复发 11 例, 死亡 5 例。平均复发时间(11.4 ± 5.8)个月, 中位无进展生存期 41 个月, 中位总体生存期数据尚未观察到。结论: 应加强提高子宫肉瘤的术前诊断率, 对于意外发现子宫肉瘤的患者应根据患者的病情选择合适的手术及辅助治疗方案以提高患者的生存率。

[关键词] 子宫肌瘤; 子宫肉瘤; 治疗; 预后

[中图分类号] R737.33; R730.5 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.007

引文格式: Liu H, Shi Y, Zhang GN, et al. Clinicopathology and management of postoperative uterine sarcoma[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 414-422. [刘红, 石宇, 张国楠, 等. 术后病理意外发现子宫肉瘤的临床病理分析及处理[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 414-422.]

Clinicopathology and Management of Postoperative Uterine Sarcoma

Liu Hong, Shi Yu, Zhang Guonan, Fan Ying, Song Shuiqin, Zhou Fengzhi

Gynecologic Oncology Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

This study was supported by grants from Sichuan Provincial Health Department (NO. [2007]407).

[Abstract] **Objective:** To retrospectively analyze the clinical data of patients with unexpected uterine sarcomas after surgery for uterine fibroids, in order to explore how to improve the preoperative diagnosis rate of such patients and what kind of treatment can improve the survival rate of these patients. **Methods:** From December 2011 to October 2019, patients who were diagnosed as uterine fibroid and pathologically confirmed as uterine sarcoma after surgery were selected to analyze their clinicopathological data and follow up their prognosis. **Results:** There were 25 cases of unexpected uterine sarcomas, including 15 cases of leiomyosarcoma, 9 cases of endometrial stromal sarcoma and 1 case of uterus carcinosarcoma. The mean age of the patients was 43.68 ± 6.66 years old. 22 cases were in FIGO stage I and 3 cases were in FIGO stage II. 12 cases underwent hysterectomy, 7 cases underwent supracervical hysterectomy, and 6 cases underwent myomectomy; 17 cases underwent open surgery, 8 cases underwent laparoscopic surgery. After surgery, 18 cases underwent another surgery; 8 cases received chemotherapy, 13 cases received concurrent radiochemotherapy, 4 cases did not receive adjuvant treatment. Follow-

up was conducted till February 2020. The median follow-up time was (31.48 ± 16.40) months. 11 cases of recurrence and 5 cases of death were observed. The mean recurrence time was 11.4 months, and the median progression free survival was 41 months, the median overall survival was not observed.

[收稿日期] 2020-03-26 **[修回日期]** 2020-04-07

[基金项目] *四川省医学重点学科建设项目(编号:川卫办发[2007]407号)

[通讯作者] [△]张国楠*, E-mail: zhanggn@hotmail.com

Conclusion: In order to improve the survival rate of patients with unexpected uterine sarcoma, we should raise the preoperative diagnosis rate of uterine sarcoma and choose appropriate surgery and adjuvant treatment according to patients' condition.

[**Key words**] Uterine fibroid; Uterine sarcoma; Treatment; Prognosis

子宫肌瘤是常见的妇科良性肿瘤,其手术方式包括子宫全切除术(经阴道的、传统腹腔镜或机器人辅助的腹腔镜手术、开腹手术)、子宫次全切除术和子宫肌瘤切除术。子宫肉瘤的临床表现及体征往往缺乏特异性,且缺乏有效的预测肿瘤标志物及影像学检查特征,术前常难以与子宫肌瘤区分,常被误诊为子宫肌瘤。据美国食品药品监督管理局报道有 0.3% 接受了子宫切除术或肌瘤切除术的子宫肌瘤患者意外发现为子宫肉瘤^[1]。本文回顾性分析 25 例外院行子宫肌瘤手术后意外发现的子宫肉瘤患者来我院诊治的临床病理资料,以期提高子宫肉瘤术前诊断正确率及通过探讨对此类患者的临床处理从而改善患者的预后。

1 资料与方法

1.1 资料来源

对 2011 年 12 月至 2019 年 10 月在院外行子宫肌瘤手术意外发现子宫肉瘤然后在我院行后续治疗的 25 例子宫肉瘤患者的临床资料进行回顾性分析。所有病例术后石蜡病理切片均经我院病理专家会诊确诊,并按照国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)2009 年子宫肉瘤临床分期标准进行分期。

1.2 观察项目及随访

统计患者发病年龄、主要临床症状、术前子宫大小、临床分期、首次手术治疗方式、病理类型、二次手术

术情况及术后辅助治疗方式等。所有患者到我院治疗后均定期随访,前 2 年每 3 个月复查 1 次,第 3~5 年每 6 个月复查 1 次,5 年后每年复查 1 次。对所有患者进行电话及门诊随访,随访截止日期为 2020 年 2 月 1 日。复发时间为患者首次手术时间至发现疾病复发时间,生存期为患者首次手术时间至患者由于该疾病死亡时间或随访结束日期。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,生存资料采用 Kaplan-meier 生存分析方法。

2 结果

2.1 子宫肌瘤手术意外发现子宫肉瘤患者的临床病理特点

患者平均年龄(43.68 ± 6.66)岁;子宫平滑肌肉瘤 15 例,子宫内膜间质肉瘤 9 例,其中高级别子宫内膜间质肉瘤(high-grade endometrial stromal sarcoma, HGESS) 2 例,低级别子宫内膜间质肉瘤(low-grade endometrial stromal sarcoma, LGESS) 7 例,子宫癌肉瘤 1 例;FIGO I 期 22 例,FIGO II 期 3 例。首次在外院的手术方式:子宫全切除术 12 例,子宫次全切除术 7 例,子宫肌瘤切除术 6 例,开腹手术 17 例,腹腔镜手术 8 例(其中 2 例行分碎术)。术前子宫大小孕 10 周到孕 22 周不等,主要症状为经量增多,经期延长,阴道不规则流血,腹盆腔扪及包块及下腹部疼痛(表 1)。

Table 1. Clinicopathological Data of Patients

Number	Age (year)	Main symptom	Size of uterus (weeks of gestation)	Primary surgery	FIGO stage	Pathological type
1	34	Pelvic mass	12	LM	IB	LMS
2	43	Abdominal mass	22	TAH + BSO	IIB	LMS
3	39	Abdominal mass with pain	14	AM	IB	LMS
4	37	Abdominal pain	14	LM	IB	LMS
5	34	Abdominal pain	16	AM	IB	LMS
6	31	Pelvic mass	12	LM	IB	LMS
7	47	Menorrhagia	16	LAVH + BS	IB	LMS
8	44	Menorrhagia	10	TAH	IB	LMS
9	46	Menorrhagia	14	ASCH	IB	LMS
10	46	Abdominal pain	14	TAH + BSO	IB	LMS

(Table 1 continues on next page)

(Continued from previous page)

Number	Age (year)	Main symptom	Size of uterus (weeks of gestation)	Primary surgery	FIGO stage	Pathological type
11	48	Menorrhagia	14	ASCH + BS	IB	LMS
12	43	Irregular vaginal bleeding	14	ASCH	IB	LMS
13	45	Abdominal mass	20	TAH	IB	LMS
14	48	Irregular vaginal bleeding	12	ASCH + BS	IB	LMS
15	54	Abdominal mass	20	TAH + BSO	IB	LMS
16	45	Irregular vaginal bleeding	10	LAVH + BS	IB	LGESS
17	28	Irregular vaginal bleeding	14	TAH	IB	LGESS
18	51	Irregular vaginal bleeding	12	TAH	IB	LGESS
19	46	Irregular vaginal bleeding	10	ASCH + BS	IIA	LGESS
20	49	Menstrual disorder	10	ASCH	IA	LGESS
21	42	Abdominal pain	20	TAH + BS	IB	LGESS
22	45	Menstrual disorder	14	LAVH + BS	IB	LGESS
23	47	Irregular vaginal bleeding	10	TLH	IB	HGESS
24	45	Irregular vaginal bleeding with pain	12	LASH	IB	HGESS
25	55	Irregular vaginal bleeding	10	HM	IIB	UCS

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; LM: Laparoscopic myomectomy; LMS: Leiomyosarcoma; TAH: Total abdominal hysterectomy; BSO: Bilateral salpingo-oophorectomy; AM: Abdominal myomectomy; LAVH: Laparoscopic supracervical hysterectomy; BS: Bilateral salpingectomy; ASCH: Abdominal supracervical hysterectomy; LGESS: Low-grade endometrial stromal sarcomas; TLH: Total laparoscopic hysterectomy; HGESS: High-grade endometrial stromal sarcoma; LASH: Laparoscopic supracervical hysterectomy; HM: Hysteroscopic myomectomy; UCS: Uterine carcinosarcoma.

2.2 子宫肌瘤手术意外发现子宫肉瘤患者的治疗及随访

术后在我院行二次手术者 18 例(患者接受腹部再探查术包括残留宫颈切除 + 双侧输卵管卵巢切除术和或分期手术),有 7 例患者未行 2 次手术,其中 3 例为平滑肌肉瘤 (leiomyosarcoma, LMS), 已行经腹全子宫 + 双侧附件切除,分期为 I ~ II 期,术后 CT 检查未见异常,所以未行二次手术;1 例患者在院外行经腹子宫次全切除术,术后诊断为子宫腺肌症,子宫平滑肌瘤伴水肿,手术后存在误诊,未立即行手术治疗,术后随访复查时发现宫颈残端占位病变,术后 11 月在我院会诊病理切片考虑 LMS 复发才行手术治疗;1 例 LGESS 患者临床分期 Ib 期,28 岁,已行经腹全子宫切除术,考虑其比较年轻,术后 CT 检查未见明显异常,所以未切除双侧附件,术后予化疗;1 例 LGESS 患者临床分期 Ib 期,51 岁,已行经腹全子宫切除术,术后 CT 检查未见明显异常,患者术后拒绝行二次手术,术后予补充放化疗;1 例患者在院外行腹腔镜下子宫次全切除术,术后 CT 检查未见异常,患者由于个人原因拒绝行二次手术

及术后辅助治疗,术后 9 月发现盆腔复发再到我院治疗。本组患者首次手术至第二次手术的平均间隔时间为 (34.50 ± 20.01) 天,术后辅助治疗:单纯化疗 8 例,同步放化疗 13 例,未行辅助治疗者 4 例,其中 1 例患者术后行二次手术,但手术后拒绝行术后辅助放化疗;1 例患者因术后误诊未及时行术后辅助治疗,术后复发后才到我院治疗;1 例患者诊断为 LGESS,分期为 IB 期,在院外术后未辅助治疗,术后复发后来我院治疗;1 例患者术后拒绝行二次手术及术后辅助治疗,复发后来我院治疗。随访至 2020 年 2 月,平均随访时间为 (31.48 ± 16.40) 个月,11 例患者复发,其中 5 例为 LMS,2 例为 HGESS,3 例为 LGESS,1 例子宫癌肉瘤,平均复发时间 (11.4 ± 5.8) 个月;5 例患者死亡,4 例 LMS 患者和 1 例 HGESS 患者在疾病复发或转移后 5 ~ 24 个月内死亡(表 2)。截止随访期共 20 例患者存活,无瘤生存者 17 例,带瘤生存者 3 例,中位无进展生存期 (progression free survival, PFS) 41 个月,中位总体生存期 (overall survival, OS) 由于截止随访期未能观察到 50% 患者的生存结局,因此数据未观察到(图 1、2)。

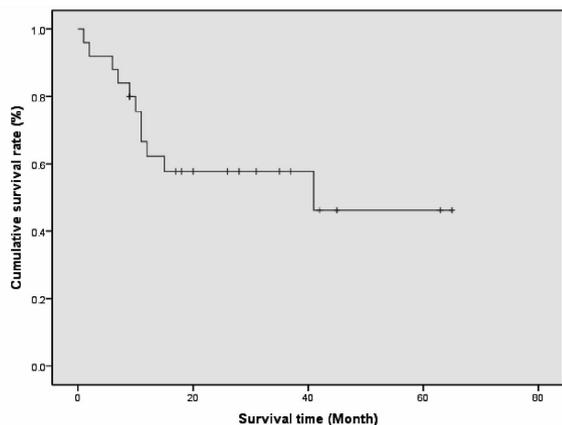


图 1 子宫肌瘤手术意外发现子宫肉瘤患者的无疾病进展生存期曲线

Figure 1. Progression Free Survival of Patients with Unexpected Uterine Sarcomas after Surgery for Uterine Fibroids

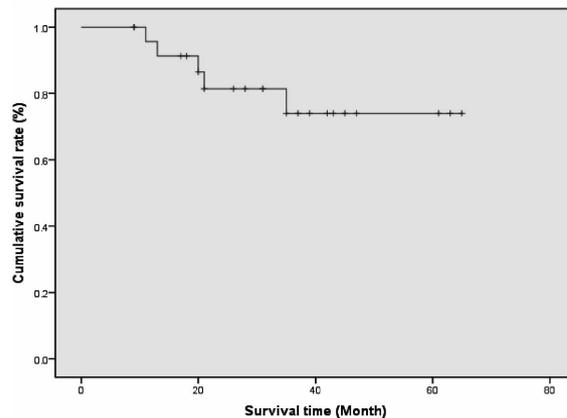


图 2 子宫肌瘤手术意外发现子宫肉瘤患者的总体生存期曲线

Figure 2. Overall Survival of Patients with Unexpected Uterine Sarcomas after Surgery for Uterine Fibroids

表 2 患者的治疗及随访情况

Table 2. Treatments and Follow-ups of Patients

Number	Second surgery	Time between first and second surgery (day)	Intraoperative findings	Adjuvant therapy	Follow-up
1	TAH + BSO + staging surgery	87	There were 0.5 - 1.0 cm plantations on retroperitoneal fold of uterus and bladder, uterine rectal cul de sac, the serous surface of the anterior wall of the rectum and the greater omentum.	-	Abdominal and pelvic metastasis 7 months after surgery; second surgery; follow-up for 43 months; ANED
2	-	-	-	RT + CT	Pelvic recurrence 7 months after surgery; follow - up for 11 months; DOD
3	LAVH + BSO + LND	14	-	CT	Follow-up for 45 months; ANED
4	TAH + BS	14	-	CT	Follow-up for 17 months; ANED
5	TAH + BSO	58	-	CT	Lung metastasis 2 months after surgery; pelvic recurrence 5 months after surgery; second surgery; follow-up for 39 months; AWD
6	LAVH + BSO + LND	38	-	RT + CT	Follow-up for 35 months; ANED
7	BO + LND	34	-	CT	Follow-up for 26 months; ANED
8	BO + LND	22	-	RT + CT	Follow-up for 63 months; ANED
9	ATC + BSO	20	-	RT + CT	Follow-up for 63 months; ANED
10	-	-	-	RT + CT	Lung metastasis 15 months after surgery; follow-up for 20 months; DOD
11	ATC + BO + LND	34	-	CT	Follow-up for 31 months; ANED
12	-	-	-	-	Cervical stump recurrence 11 months after surgery; second surgery + RT + CT; lung metastasis 19 months after surgery; follow-up for 35 months; DOD

(Table 2 continues on next page)

(Continued from previous page)

Number	Second surgery	Time between first and second surgery (day)	Intraoperative findings	Adjuvant therapy	Follow-up
13	BSO + LND	53	-	RT + CT	Follow-up for 18 months; ANED
14	ATC + BO + LND	39	-	CT	Follow-up 9 months; ANED
15	-	-	-	RT + CT	Follow-up for 42 months; ANED
16	LAVH + BS + LND	58	-	CT	Follow-up for 20 months; ANED
17	-	-	-	-	Pelvic recurrence 10 months after surgery; second surgery + RT + CT; follow-up for 31 months; AWD
18	-	-	-	RT + CT	Follow-up for 65 months; ANED
19	ATC + staging surgery	18	Pelvic lymphadenopathy	RT + CT	Follow-up for 9 months; ANED
20	ATC + BSO + LND	12	-	RT + CT	Follow-up for 37 months; ANED
21	BSO	44	-	RT + CT	Pelvic recurrence 12 months after surgery; second surgery + RT + CT; follow-up for 47 months; AWD
22	BSO	20	-	CT	Pelvic recurrence and bladder invasion 41 months after surgery; second surgery + RT, follow-up for 61 months; ANED
23	BSO + LND	18	-	RT + CT	Cervical lymph node metastasis 11 months after surgery; RT + CT; follow-up for 21 months; DOD
24	-	-	-	-	Pelvic recurrence 9 months after surgery; RT + CT; lung metastasis 11 months after surgery; followed-up for 13 months; DOD
25	TAH + BSO + staging surgery	38	Masses in vaginal walls	RT + CT	Follow-up for 21 months; ANED

TAH: Total abdominal hysterectomy; BSO: Bilateral salpingo-oophorectomy; ANED: Alive, no evidence of disease; RT: Radiotherapy; CT: Chemotherapy; DOD: Died of disease; LAVH: Laparoscopic supracervical hysterectomy; LND: Lymphadenectomy; BS: Bilateral salpingectomy; AWD: Alive with disease; BO: Bilateral ovariectomy; ATC: Abdominal trachelectomy.

3 讨论

3.1 提高子宫肉瘤的术前诊断率

本研究意外发现子宫肉瘤的 25 例患者中,临床症状与子宫肌瘤或子宫腺肌症难以区分。子宫异常出血是 ESS 最常见的症状。在我们的研究中 9 例子宫内间质肉瘤(endometrial stromal sarcoma, ESS)患者中有 7 例出现异常子宫出血,其中仅 3 例患者进行了术前宫腔诊刮,而这 3 例患者的宫腔诊刮结果均未见异常。还有 1 例子宫癌肉瘤患者,因阴道不规则流血术前行宫腔镜下子宫粘膜下肌瘤摘除术+宫腔诊刮术,术后病理提示癌肉瘤。术后 38 天到我院治疗,妇科检查发现阴道后壁近穹窿处一结节,

直径 1 cm(首次在外院入院时妇检并未发现),在我院行经腹全子宫+双侧附件切除+大网膜切除+盆腔淋巴结切除+腹主动脉旁淋巴结切除+阴道壁肿瘤切除,术后病检示子宫体后壁近左侧查见肿瘤,肿块大小 3.5 cm × 2.6 cm × 1.2 cm,浸润深度 > 1/2 肌层,阴道壁结节查见肿瘤累及。由此可见有阴道不规则流血的合并子宫肌瘤的患者在术前应常规行宫腔诊刮术,以排除子宫内膜恶性肿瘤的可能性,降低术前漏诊率。绝经后的阴道流血在术前行诊断性刮宫可以发现 30% 的子宫肉瘤与 70% 的子宫内膜间质肉瘤^[2]。当然由于已知的错误率,即使术前行子宫内膜诊刮术和超声检查也可能有漏诊,存在意外发现的恶性肿瘤病例^[2-5]。对术前高度怀疑有子

宫内膜恶性肿瘤的患者最好行诊刮术,而不建议宫腔镜检查,即使进行宫腔镜操作时也要注意动作轻柔,在不影响视野的情况下尽量降低膨宫压力,减少液体流量,缩短检查时间,把肿瘤播散的可能性降至最低。

年龄的增长是意外发现 LMS 的重要危险因素。Brohl 等^[6]在 1 241 例子宫肌瘤切除术中发现 1 例小于 40 岁的 LMS (0.81/1 000, 0.08%)。Wright 等^[7]报道,在接受旋切术的患者中,与 <40 岁的患者相比,50~54 岁患者子宫恶性肿瘤的患病率上升了 4.97%,55~59 岁患者上升了 19.37%,60~64 岁患者上升了 21.36%,≥65 岁患者则上升了 35.97%。本研究中的 25 例患者平均年龄(43.68±6.66 岁)(范围 28~55 岁),<30 岁的患者 1 例,30~40 岁的患者 5 例,>40 岁的患者 19 例。由此可见,30 岁之前隐匿性子宫肉瘤的发病率很低。6 例年龄 <40 岁的子宫平滑肌瘤患者的子宫体积均明显长大(孕 14 周~22 周),也有研究证实子宫体积增大与恶性肿瘤显著相关^[8-9]。因此在术前应注意病史的询问,对于绝经后子宫继续增大,阴道不规则流血,下腹胀痛或生育期妇女子宫肌瘤短期内迅速增大者应警惕子宫肉瘤的可能性^[10-11],对一些 LMS 患者,唯一对诊断有价值的线索就是子宫肿瘤在较短的时期内快速增大^[12]。

磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWI)联合表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可用于子宫肌瘤与子宫肉瘤的鉴别诊断。这 25 例患者中外院术前有 4 例患者彩超检查提示子宫肌瘤变性,局部血流信号丰富,但均未行 MRI 检查。由此可见,在肿瘤内或周围有丰富的血流信号的患者应引起临床医师的高度重视。当术前 B 超提示子宫肌瘤变性,不能除外恶性可能时,可进一步行 MRI 检查协助术前诊断。在术中发现肌瘤变性时应立即作冰冻病理切片检查,以便术中及时发现恶性肿瘤,决定手术范围。DWI 是通过检测目标组织中水分子扩散运动的方向观察组织内部结构及其变化情况,其定量指标为 ADC 值。由于子宫肉瘤细胞外基质较少、细胞密集、核浆比例高,导致胞内与胞外的水分子扩散空间缩小,ADC 值下降,而变性子宫肌瘤含较多囊变与出血成分,致使水分子扩散受限较子宫肉瘤低,因此可依据 ADC 值大小进行子宫肉瘤与变性子宫肌瘤的鉴别^[13]。

3.2 正确决策首次手术范围是预后的关键

手术是治疗原发性子宫肉瘤的首选主要方法,

临床研究已经证明,彻底的手术切除是目前仅有的最为有效的方法,具有潜在治愈子宫肉瘤的可能性。经典的手术范围包括经腹全子宫切除术+双侧附件切除术,如果术中发现有子宫外病变,则需行肿瘤细胞减灭术。在我们的这 25 例患者中,在首次手术时,子宫次全切除术 7 例,子宫肌瘤切除术 6 例。有 1 例行经腹子宫次全切除术的患者,术后病理诊断为子宫腺肌症,子宫平滑肌瘤伴水肿,术后 2 月复查 B 超示宫颈占位,大小 2 cm,未处理。术后 11 月再次复查彩超检查发现子宫颈处异常回声,大小 4.6 cm×4.2 cm,遂到我院就诊,外院病理切片会诊为子宫平滑肌肉瘤,再行经腹腔镜残端子宫肌瘤及宫颈切除术+双侧输卵管切除术,术后病检残端宫颈及肿瘤考虑肉瘤复发。予多西他赛+吉西他滨化疗 6 周期,同时行放疗。二次手术后 3 月彩超检查发现阴道残端实性占位,4.8 cm×4.0 cm,累及膀胱浆膜层及肌层。术后 19 月胸部 CT 示双肺散在多个结节影。该患者术后病理存在误诊,延误了治疗时机,因此在病理诊断困难时,应及时行免疫组化检查协助诊断。而且这例早期子宫肉瘤患者仅进行了肿瘤切除术,这给术后带来了较高的复发率及差的临床预后。一项回顾性分析全子宫切除术、肌瘤切除术或子宫次全切除术中意外发现的子宫平滑肌肉瘤的生存率研究结果显示:行全子宫切除术相对于其他手术方式包括子宫次全切除术或子宫肌瘤切除术降低了 68% 的死亡风险,手术方式是影响 I 期子宫 LMS 复发率与存活期的唯一独立的影响因素^[14]。初次手术时未能进行全子宫切除者,术后可能有肿瘤病灶残留,加上术中手术操作不当,人为挤压,无瘤操作观念不强,都可能引起肿瘤播散,同时子宫动脉结扎后残留宫颈血供改变,也可能引起肿瘤血行转移。已有数据证实,软组织肉瘤的治疗方式应为切除所在病变器官,尤其强调手术切缘应无病灶残留,患者预后会更好^[15-16],由此可见全子宫切除对子宫肉瘤的预后很重要。对于 40~49 岁的女性选择行保留子宫的手术,需考虑是否具有强烈的保留子宫的愿望。一般选择行子宫全切除术,尽量避免选择子宫次全切除术。

3.3 子宫肉瘤被意外分碎后的补救措施

25 例患者中,有 1 例在院外诊断为阔韧带肌瘤行腹腔镜下子宫肌瘤切除术+分碎术,术后 3 月在我院行二次手术时术中探查发现膀胱腹膜反折,子宫直肠陷凹及直肠前壁浆膜面,大网膜见多个 0.5 cm~0.8 cm 肿瘤种植灶,术后病检示子宫直肠陷凹种

植灶, 直肠前壁浆膜面种植灶, 膀胱腹膜反折种植灶, 大网膜内脂肪组织均为平滑肌瘤累及。1 例 HGESS 患者术前在院外诊断为子宫肌瘤行腹腔镜下子宫次全切除 + 分碎术, 术后未治疗, 术后 9 月 MRI 检查示盆腔内腹膜多个大小不等结节影, 最大者 7.9 cm × 5.1 cm, 位于盆腔左侧。这两例行分碎术的病例, 第 1 例患者二次手术时间间隔首次手术时间为 87 天, 第 2 例患者术后 1 月在当地医院门诊复查 CT 检查未见异常, 患者由于个人原因未行二次手术探查。这两例患者都比通常的此类肿瘤复发时间明显提前。有研究报道在腹腔镜下子宫肉瘤误行分碎术的患者, 在初次手术后 2 个月手术时即在卵巢和输卵管均发现了明显的转移病灶^[17]。由此可见, 对子宫肉瘤行误行分碎术的患者应尽早行二次探查术, 以获得准确的分期、预后的相关信息和合适的术后辅助治疗^[18-19]。CT 扫描对小的种植病灶诊断困难, 因为 <4 mm 的病灶无法可靠识别。尽管在影像学研究中未发现转移病灶, 我们仍建议进行手术再探查。由于恶性肿瘤播散性病变的预后较差, 需要再次手术去除因使用分碎术而引起的腹腔内播散病灶。为了避免医源性肉瘤播散种植转移的几率, 提高术前诊断子宫肉瘤的准确性与避免对子宫肉瘤进行分碎术就显得尤其重要。无瘤技术是腹腔镜下子宫(肿瘤)分碎术的安全保障^[20]。在分碎术前需要对意外发现恶性肿瘤的风险对患者进行知情告知, 术前对患者病情进行全面评估, 严格掌握手术适应证, 当子宫肌瘤发生变性, 与子宫肉瘤鉴别困难时, 应尽量选择开腹行全子宫切除术以避免分碎术导致的肿瘤播散种植和术后复发风险。

3.4 降低医源性肿瘤播散的策略

目前有两种方法可以避免肿瘤的播散种植:

(1) 对于子宫肌瘤应尽可能地在密闭式分碎袋中进行分碎术, 以此来最大限度地降低分碎术所带来的恶性肿瘤的种植或腹腔播散性平滑肌瘤病的风险; (2) 切开阴道后穹窿从阴道内取出腹腔镜下切除的子宫体或肌瘤标本。本研究中有 3 例在院外从阴道内取出标本, 2 例患者分别随访 26 个月和 20 个月并未发现肿瘤播散转移, 1 例患者在随访 41 个月后出现盆腔复发。此种经自然腔道取出子宫标本, 即避免了腹壁切口的延长, 又减少了肿瘤播散种植的风险^[21-23]。

3.5 分碎术对病理诊断的潜在影响

分碎术的应用破坏了组织标本结构的完整性, 给术中明确病理诊断及手术病理分期带来了一定困

难。前述提到的 1 例阔韧带肌瘤行分碎术的患者在外院术后病理示恶性潜能未定的平滑肌瘤, 在我院会诊病理切片示平滑肌瘤, 肿瘤细胞较丰富, 呈弥漫散在中-重度异型性, 可见多处地图样、凝固性、肿瘤性坏死, 分裂像 > 5/50HPF, SMA(+), Desmin(+), CD10(部分+), P53 突变型, P16(+), Ki67(+40%), PR(弱+)。子宫内膜间质或平滑肌瘤与周围肌层之间的交界面的组织学检查对非典型间质肿瘤的分类至关重要; 但是, 这个交界面常常受到分碎术的破坏^[24]。子宫肿瘤的大小、上皮或间质病变浸润子宫肌层的深度的判断在子宫分碎术后也不可能评估, 因此, 由于组织学评价的局限性, 分碎术后的病理诊断结果可能被低估或过度诊断, 造成漏诊或误诊。

3.6 术后辅助治疗有利于改善意外发现子宫肉瘤患者的预后

25 例患者术后行单纯化疗者 8 例(常用的化疗方案为: 顺铂 + 表阿霉素; 阿霉素 + 顺铂 + 氮烯咪胺; 异环磷酰胺 + 多柔比星 + 顺铂; 吉西他滨 + 多西紫杉醇), 同步放化疗者 13 例, 对于 ESS 患者, 根据雌孕激素受体的表达状态, 采取醋酸甲地孕酮进行内分泌治疗。4 例患者在首次手术后未采取术后辅助治疗, 这 4 例患者分别在手术后 7、11、10、9 个月复发。据研究报道, 76 例未行分碎术意外发现的子宫肉瘤患者平均随访 37.8 个月, 其复发率为 53.1%^[25]。本研究 25 例患者除外 2 例行分碎术的患者平均随访 31.5 个月, 有 9 例复发, 其复发率为 39.1% (9/23)。一项多中心的回顾性研究发现子宫被完整切除的 I ~ II 期子宫平滑肌瘤患者, 在诊断后的前 2.5 年内复发的占有所有患者的 71.8%^[26]。通常情况下平滑肌瘤的 PFS 是 1.1 年, 中位生存期是 3.6 年, I 期平滑肌瘤的 5 年生存率为 57%^[27]。ESS 的预后较好, 5 年生存率对于 I 期或 II 期疾病患者, 据报道为 89.0%, 而 III 期或 IV 期为 50.3%^[28]。在我们的病例中由于在首次手术时行子宫次全切除术有 7 例, 子宫肌瘤切除术有 6 例, 而且有 2 例患者实施了分碎术, 术后平均复发的时间为 11.4 个月, 复发时间明显短于文献中的报道^[26], 但患者平均随访 (31.48 ± 16.40) 个月, 其中位 PFS 为 41 个月, 中位 OS 的数据尚未观察到。由此可见, 虽然这 25 例患者平均复发的时间缩短了, 但通过二次手术及术后辅助治疗后其中位 PFS 及 OS 均得到了明显的改善。

综上, 提高子宫肉瘤的术前诊断率, 对于意外发现子宫肉瘤的患者应根据患者的病情选择合适的手

术及辅助治疗方案以提高患者的生存率。我们的研究也存在一定的局限性,其为回顾性研究,25 例患者首次治疗时均在院外进行,所以对患者疾病初期的情况了解欠详实,也未对不同术后辅助治疗方式及不同病理类型子宫肉瘤患者的预后进行分层分析,将来尚需扩大病例数进行前瞻性研究,以了解术后辅助治疗方式对不同病理类型的意外发现子宫肉瘤患者预后的影响。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] U. S. Food and Drug Administration. Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy: FDA Safety Communication [EB/OL]. http://www.fda.gov/oc/ohrt/2015/01/FDA_Safety_Communication_04-17-2014.pdf. 2014-04-17.

[2] Bansal N, Herzog TJ, Burke W, et al. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(1) : 43-48.

[3] Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR, et al. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162(4) : 968-976.

[4] Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, et al. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma [J]. *Obstet Gynecol*, 1991, 77(6) : 954-956.

[5] Zorlu CG, Cobanoğlu O, Işık AZ, et al. Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 1994, 38(4) : 272-275.

[6] Brohl A, Li L, Andikyan V, et al. Age-stratified risk of unexpected uterine sarcoma following surgery for presumed benign leiomyoma [J]. *Oncologist*, 2015, 20(4) : 433-439.

[7] Wright JD, Tergas AI, Burke WM, et al. Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation [J]. *JAMA*, 2014, 312(12) : 1253-1255.

[8] Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, et al. Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms

[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11) : e50058.

[9] Graebe K, Garcia-Soto A, Aziz M, et al. Incidental power morcellation of malignancy [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2) : 274-277.

[10] Radha Bai Prabhu Thangappah. Uterine sarcoma: A clinico-pathological study [J]. *J Obstet Gynecol India*, 2019, 69(S2) : 147-152.

[11] Innis C, Bianca F, Laura H, et al. Clinical characteristics differentiating uterine sarcoma and fibroids [J]. *JSL*, 2018, 22(1) : e2017.

[12] 张国楠. 子宫肉瘤的手术治疗 [J]. *实用妇产科杂志*, 2012, 28(1) : 11-13.

[13] 刘雪芬, 李海明, 张国福, 等. 子宫内间质肉瘤的 MRI 表现 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24(5) : 379-381, 383.

[14] Perri T, Korach J, Sadetzki S, et al. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(2) : 257-260.

[15] Gronchi A, Miceli R, Allard MA, et al. Personalizing the approach to retroperitoneal soft tissue sarcoma: Histology specific patterns of failure and post relapse outcome after primary extended resection [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(5) : 1447-1454.

[16] Olivier T, Pop D, Chouiter Djebaili A, et al. Treating metastatic sarcomas locally: A paradox, a rationale, an evidence? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 95(1) : 62-77.

[17] Della Badia C, Karini H. Endometrial stromal sarcoma diagnosed after uterine morcellation in laparoscopic supracervical hysterectomy [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17(6) : 791-793.

[18] Einstein MH, Barakat RR, Chi DS, et al. Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(5) : 1065-1070.

[19] Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve EE, et al. The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(2) : 360-365.

[20] 张国楠, 石宇, 宋熠. 无瘤技术是腹腔镜下子宫(肿瘤)分碎术的安全保障 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(5) : 381-384.

[21] Zhang J, Li T, Zhang J, et al. Clinical characteristics and prognosis of unexpected uterine sarcoma after hysterectomy for presumed myoma with and without transvaginal scalpel morcellation [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(3) : 456-463.

[22] Uccella S, Cromi A, Bogani G, et al. Transvaginal specimen extraction at laparoscopy without concomitant hysterectomy: Our experience and systematic review of the literature [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013, 20(5) : 583-590.

[23] Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, et al. Transumbilical versus transvaginal retrieval of surgical specimens at laparoscopy: A randomized trial [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207(2) : 112.

[24] Anthony-Kyung WH, Kirim H, Miseon K, et al. Unexpected uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential and sarcoma: A single center cohort study in South Korea [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(2) : 275-281.

[25] Raine-Bennett T, Tucker LY, Zaritsky E, et al. Occult uterine sarcoma and leiomyosarcoma: Incidence of and survival associated

with morcellation[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(1):29-39.

[26] Park JY, Park SK, Kim DY, et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2):255-259.

[27] Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, et al. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: A comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics and american joint committee on cancer staging systems[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(12):2066-2072.

[28] Chan JK, Kavar NM, Shin JY, et al. Endometrial stromal sarcoma: A population-based analysis[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(8):1210-1215.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》文章荐读:晚期卵巢癌新辅助化疗及间歇性肿瘤细胞减灭术后的问题与思考

目前对于晚期(FIGO III C-IV期)卵巢癌的治疗主要有两种模式:(1)初始肿瘤细胞减灭术(primary debulking surgery, PDS) + 化疗;(2)新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)后,再进行间歇性肿瘤细胞减灭术(interval debulking surgery, IDS) + 化疗。前者是晚期卵巢癌的标准治疗模式,后者是术前高危因素多、手术难以达到满意减灭(R0)水平时的选择方法。R0是晚期卵巢癌患者最重要的预后因素,所以两种治疗模式的目的均是将肿瘤细胞减灭术争取做到满意的R0。NACT组患者在手术并发症较低的状态下,IDS更容易达到满意减瘤的手术效果。尽管研究表明两种治疗模式的5年生存率没有显著差异,但NACT组手术的切净率更高,围手术期的并发症与死亡率更低,而受到大多数妇科肿瘤医师的推崇。

从手术的质量来说,新辅助化疗及间歇性肿瘤细胞减灭术(neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery, NACT-IDS)优于PDS,但手术质量的优势并没有转化为生存疗效的优势,因此,NACT-IDS治疗模式中,除了已经被人们所关注的NACT的化疗疗程数、给药途径以及IDS后化疗疗程数以外,还存在一些指南并没有说明的值得探讨的问题。该文作者对这些妇科肿瘤医师关注的临床问题进行阐述,旨在引发大家对NACT-IDS的进一步重视与思考,更加合理应用于临床工作与临床研究。

阅读该文请登录本刊网站 www.zlyfyzl.cn 或点击推荐文章链接:http://125.71.214.100:801/Jwk_zlyf/CN/abstract/abstract392.shtml 查看。

本刊编辑部

妇科肿瘤专题

• 临床研究 •

宫颈锥切术后病变残留的危险因素分析*

王明宇,程广艳,张雯雯,田静,曲芃芃[△]

300100 天津,天津市中心妇产科医院 妇瘤科

[摘要] **目的:** 探讨宫颈高级别鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)行宫颈锥切术后切缘阳性患者,出现病变残留的预测因素。**方法:** 对我院 2018 年 6 月至 2018 年 12 月因 HSIL 锥切手术,因切缘阳性接受二次手术的 80 例患者进行横断面研究,采用单因素及多因素 Logistic 回归模型,分析患者年龄、生育情况、绝经状态、吸烟与否、高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)感染型别、宫颈液基细胞学检查结果、颈管搔刮结果、转化区类型、病变是否累及腺体、病变范围(累及象限)、圆锥周长、圆锥长度、阳性切缘位置等因素与宫颈锥切术后病变残留的相关性。**结果:** 单因素分析显示宫颈 HSIL 患者锥切术后病变残留与绝经状态($P = 0.025$)、HR-HPV 感染型别($P = 0.011$)、转化区类型($P = 0.005$)、圆锥长度($P < 0.001$)相关;多因素回归分析提示圆锥长度($OR = 0.21$, $CI 0.071 \sim 0.633$)和转化区类型($OR = 2.394$ $CI 3.198 \sim 4.100$)是病变残留的独立危险因素。**结论:** 转化区类型和锥长是锥切术后病变残留的独立危险因素。

[关键词] 宫颈鳞状上皮内病变;宫颈锥切术;切缘阳性;病变残留;危险因素

[中图分类号] R737.33;R730.56 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.008

引文格式: Wang MY, Cheng GY, Zhang WW, et al. Risk factors for the incidence of residual lesions after cervical conization [J]. J Cancer Control Treat, 2020,33(5):423-427. [王明宇,程广艳,张雯雯,等. 宫颈锥切术后病变残留的危险因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020,33(5):423-427.]

Risk Factors for the Incidence of Residual Lesions after Cervical Conization

Wang Mingyu, Cheng Guangyan, Zhang Wenwen, Tian Jing, Qu Pengpeng

Department of Gynecologic Oncology, Tianjin Central Hospital of Gynecology and Obstetrics, Tianjin 300100, China

Corresponding author: Qu Pengpeng, E-mail: qu.pengpeng@hotmail.com

This study was supported by grants from Tianjin Municipal Science and Technology Bureau (NO. 19YFZCSY00600).

[Abstract] **Objective:** To explore factors predicting the incidence of residual lesions in high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive margin after cervical conization. **Methods:** A cross-sectional study was conducted on 80 HSIL patients who got positive margin after conization and underwent the second surgery in our hospital from June 2018 to December 2018. Logistic regression models were used to analyze the correlation between the incidence of residual lesions and factors including age, parity, postmenopausal status, history of smoking, types of high-risk human papillomavirus (HR-HPV), results of liquid based cytology, results of endocervical curettage (ECC), types of transformation zone, the extent of lesions (involved quadrants), glandular involvement, the location of the positive margin, the perimeter of cone and the length of cone. **Results:** Monofactor analysis showed that the incidence of residual lesions were correlated with postmenopausal status ($P = 0.025$), the type of HR-HPV ($P = 0.011$), the type of transformation zone ($P = 0.005$) and the length of cone ($P = 0.000$). Multivariate regression analysis suggested that the length of cone ($OR = 0.21$, $CI = 0.071 - 0.633$) and the type of transformation zone ($OR = 2.394$, $CI = 3.198 - 4.100$) were independent risk factors for the incidence of residual lesions. **Conclusion:** The type of transformation zone and cone length are independent risk factors for the incidence of residual lesions after conization.

[收稿日期] 2020-02-12 **[修回日期]** 2020-04-10

[基金项目] *天津市科技计划项目(编号:19YFZCSY00600)

[通讯作者] [△]曲芃芃, E-mail: qu.pengpeng@hotmail.com

and the type of transformation zone ($OR = 2.394$, $CI = 3.198 - 4.100$) were independent risk factors for the incidence of residual lesions. **Conclusion:** The type of transformation zone and cone length are independent risk factors for the incidence of residual lesions after conization.

[Key words] Cervical squamous intraepithelial lesion; Cervical conization; Positive margin; Residual lesion; Risk factor

宫颈癌是全世界妇女中第二常见的恶性肿瘤^[1]。高级别鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)与子宫颈癌密切相关,通常采用宫颈冷刀切除术或环形电切除术治疗,可达到在获得组织样本的同时兼顾诊断与治疗的双重目的^[2]。锥切术后切缘状态与本病持续/复发风险相关^[3-4]。据估计,切缘阴性患者治疗后两年的复发率约为 4%~18%,平均为 8%,然而,在切缘阳性的患者中,复发的风险可达到切缘阴性患者的 5 倍^[5],有研究报告称,这一风险约为 38.8%^[6]。

对于锥切术后切缘阳性的患者,处理方法是存在争议的。一些专家建议对切缘阳性的患者进行临床随访,进行包括宫颈液基细胞学检查(liquid based cytology, TCT)、高危性人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)分型及阴道镜在内的检查;而另一些专家则建议进行再次手术治疗,如二次锥切或子宫切除术。而最终决定的依据往往是患者年龄、生育要求、是否有适当的随访,或是否存在其他妇科疾病包括子宫肌瘤、腺肌症等,这些疾患本身可能就是子宫切除的指征。

事实上,部分女性是没有必要接受二次手术的,因为并没有病变残留,也有研究认为一些锥切术后的病变残留可以自然消退,二次手术可能给患者带来不良影响,二次锥切可能影响有生育要求者的妊娠结局,导致出现早产、胎膜早破甚至失去妊娠机会,并且增加了手术并发症。如果不进行手术,就会出现另一种风险,那就是有 HSIL 甚至恶性肿瘤残留风险的患者没有得到充分的治疗,有研究认为锥切术后切缘阳性的患者估计病变残留的可能性大于 30%^[7-8],因此,许多研究人员都在寻找可能与 HSIL 病变残留相关的危险因素,而这些危险因素的识别可以指导我们做好术前评估,对于切缘阳性的患者选择适当的治疗方法。本研究旨在探讨 HSIL 合并宫颈锥切术后切缘阳性患者,出现病变残留的高危因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

这一横断面研究是在宫颈 HSIL 患者中进行

的。符合条件的患者是我院 2018 年 6 月至 2018 年 12 月因宫颈 HSIL 行锥切手术,切缘阳性(共计 226 例)接受二次手术(共 80 例)作为治疗选择的女性。80 例初治宫颈 HSIL 锥切术后切缘阳性患者,年龄 30~67 岁,平均(49.32±9.34)岁,孕次 0~8 次,产次 0~3 次,吸烟者 4 例,不吸烟者 76 例,共有 8 例接受二次锥切,72 例接受全子宫切除术。

1.2 研究方法

根据二次手术后的标本中是否存在病变残留,将患者分为两组:残病组和无残病组。两组患者均收集了人口学、临床和组织学信息。将人口统计学、临床和锥切标本特征作为残留病变的可能危险因素进行分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计分析软件对数据进行分析。计量资料经正态性检验符合正态分布者,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。在多因素分析中,采用 Logistic 回归模型,确定患者的各种特征与病变残留的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 锥切术后病变残留的单因素分析

对 80 例宫颈锥切术后行二次手术的患者标本进行分析,残病组 32 例(40%),无残病组 48 例(60%)。对病变残留可能存在的危险因素(年龄、产次、绝经与否、吸烟与否、HR-HPV 分型、TCT、颈管搔刮(endocervical curettage, ECC)、转化区类型、圆锥周长、圆锥长度、病变范围、累腺与否、阳性切缘位置等)进行了分析。宫颈 HSIL 患者术后病变残留与绝经状态、HR-HPV 分型、转化区类型、锥切长度密切相关(表 1)。

2.2 宫颈锥切术后病变残留危险因素的多因素分析

二次手术中残留病灶的 Logistic 回归分析(因变量:残留病变;自变量:绝经状态、术前 HR-HPV 分型、TCT、转化区类型、锥切长度)。多因素回归分析提示锥切长度及转化区类型与病变残留有关($P < 0.05$)(表 2)。

表 1 宫颈锥切术后病变残留危险因素单因素分析

Table 1. Monofactor Analysis of Risk Factors of the Incidence of Residual Lesions after Cervical Conization

Variable	Residue group (n = 32)	Non-residue group (n = 48)	t/x ²	P
Age (y)			1.701	0.075
≤45	10	22		
>45	22	26		
Parity			0.175	0.675
≤2	30	46		
>2	2	2		
Postmenopausal status			5.000	0.025
Yes	24	24		
No	8	24		
History of smoking			0.089	0.911
Yes	1	3		
No	31	45		
HR-HPV type ^a			6.486	0.011
HPV high risk 16/18 (+)	25	20		
HPV high risk others (+)	6	19		
TCT ^b			2.220	0.695
Negative	2	1		
ASC-US	8	15		
ASC-H	5	4		
LSIL	6	11		
HSIL	11	17		
ECC ^c			1.651	0.229
+	26	37		
-	2	8		
Type of transformation zone			8.028	0.005
I - II	9 (28.125%)	29 (60.42%)		
III	23 (71.875%)	19 (39.58%)		
Extent of lesions			0.008	0.927
≥2 quadrant	15 (46.875%)	22 (45.83%)		
<2 quadrant	17 (53.125%)	26 (54.17%)		
Glandular involvement			0.130	0.719
Yes	27 (84.375%)	42 (87.50%)		
No	5 (15.625%)	6 (12.50%)		
Positive cone margin ^d			0.359	0.382
Positive endocervical margin	27 (84.375%)	33 (68.75%)		
Positive ectocervical margin	10 (31.25%)	20 (41.67%)		
Positive basal margin	9 (28.125%)	8 (16.67%)		
Cone perimeter (cm)	4.63 ± 1.05	4.64 ± 0.76	0.015	0.988
Cone length e (cm)	1.48 ± 0.35	1.82 ± 0.38	4.173	0.000

^a In the residue group, 1 case did not underwent hybrid capture based human papillomavirus detection, 1 case was not typed, HPV high risk 16/18 (+) and HPV high risk others (+) were positive in 1 case; in the non-residue group, 5 cases underwent hybrid capture based human papillomavirus detection, 8 cases were not typed, HPV high risk 16/18 (+) and HPV high risk others (+) were positive in 4 cases. HC2; Hyrid capture 2; HR-HPV; High-risk human papillomavirus; HPV; Human papillomavirus.

^b TCT; Liquid based cytology; ASC-US; Atypical squamous cells of unknown significance; ASC-H; Atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion on cytologic smear; LSIL; Low-grade squamous intraepithelial lesions; HSIL; High-grade squamous intraepithelial lesions.

^c 4 and 3 cases did not underwent ECC in the residue group and the non-residue group, respectively. ECC; Endocervical curettage.

^d In the residue group, endocervical, ectocervical and basal margins were positive in 3 cases; ectocervical and basal margins were positive in 1 case; endocervical and ectocervical margins were positive in 2 cases; endocervical and basal margins were positive in 5 cases. In the non-residue group, endocervical, ectocervical and basal margins were positive in 4 cases; ectocervical and basal margins were positive in 2 cases; endocervical and ectocervical margins were positive in 6 cases; endocervical and basal margins were positive in 3 cases.

^e Cone length was defined as the length between the ectocervical margin and the endocervical margin according to the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) in 2011 (as is shown in Figure 1).

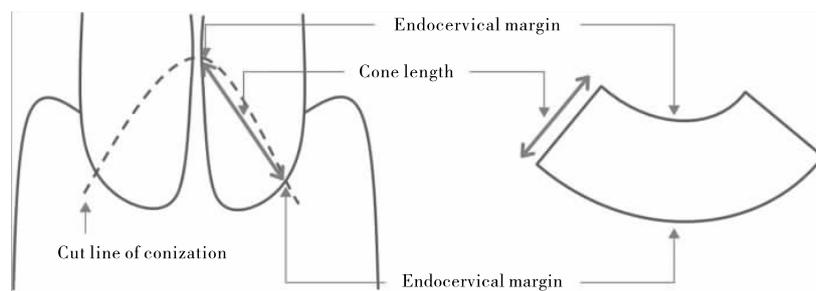


图 1 锥切标本横截面及展开图

Figure 1. Cross Section and Expansion of Conization Specimen

Cone length was defined as the length between ectocervical margin and the endocervical margin as defined by the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy in 2011.

表 2 宫颈锥切术后病变残留危险因素多因素 logistics 分析

Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis of Risk Factors for Residual Lesions after Cervical Conization

Variable	B	SE	Wald	df	P	OR	95% CI	
							Lower	Upper
Postmenopausal status	1.327	1.505	0.778	1	0.378	3.769	0.197	23.025
Transformation zone	0.873	0.275	10.107	1	0.001	2.394	1.398	4.100
Cone length	-1.551	0.558	7.721	1	0.005	0.210	0.071	0.633

3 讨论

在本研究中,约 40% 接受二次手术的患者存在病变残留,这一结果与国内一些学者报道的宫颈 HSIL 锥切术后切缘阳性行二次手术后发现病灶残留率为 41.12% 的研究结果保持一致^[8]。

对于锥切术后病变残留的相关因素,文献报道也存在很大分歧。但一般认为,切缘阳性是锥切术后病变残留的独立危险因素^[7-12]。但并非所有切缘阳性患者都有残留,故本研究选取的研究对象为切缘阳性进行二次手术患者。

在我们研究中,转化区类型是病变残留的独立影响因素,I ~ II 型转化区病例共计有 38 例,其中 9 例出现病变残留,III 型转化区病例共计 42 例,其中 23 例出现病变残留。III 型的病变残留率明显高于 I ~ II 型。其他研究也已证实转化区类型与病变残留的高风险密切相关^[13]。究其原因考虑主要为,阴道镜检查及术中复方碘溶液染色只能评估宫颈表面病变范围,但对于阴道镜检查不满意的 III 型转化区患者,与 I 型和 II 型相比,随着转化区逐渐延伸到子宫颈深部,手术难度增加,易出现切除范围不够,而引起病变残留。

到目前为止,各种研究对锥长的定义不同。2011 年,国际宫颈病理和阴道镜联合会(International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, IFCPC)定义的锥长为从切除标本的远端或外部边

缘到近端或内缘的距离^[9]。但现在大多数研究分析的是锥深,而不是锥长,本研究是依据的 IFCPC 定义测量的锥长(图 1),发现影响病变残留的另一个独立因素是圆锥标本的长度,浅锥可导致病变切除不完全,这与 Kawano 等^[14]的研究一致。有研究显示,圆锥深度小于 10 mm 会显著增加病变残留的发生率,而圆锥深度大于 18 mm 则排除了这种可能性^[15-16]。根据患者年龄和宫颈鳞状上皮内病变类型,Bae 等^[17]发现了 3 个理想的圆锥深度临界点:40 ~ 50 岁的 CIN III 患者圆锥深度截断值(AUC 0.64,敏感度 0.86)为 1.8 cm;小于 50 岁的 CIN II 患者的截断值为 1.2 cm(AUC 0.75,敏感度 0.90);小于 40 岁的 CIN III 患者截断值为 1.8 cm(AUC 0.60,灵敏度 0.88);小于 40 岁的 CIN II 女性,截断值为 0.9 cm(AUC 0.87,灵敏度 0.83)。Papoutsis 等^[18]的研究显示,当锥深小于 10 mm 时,在大环切除转化区后,患者有可能出现阳性边缘。将这些研究结果与我们的研究结果进行比较,我们可以得出结论,圆锥标本的长度与病变残留是相关的。

国外一些学者认为更年期状态与病变残留的高风险密切相关。有研究认为主要是与绝经后女性雌激素水平低下有关,低雌激素水平减少了分泌干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α 的细胞数量,从而降低了免疫反应性,并且对促炎细胞因子的释放有加速作用,从而促进病变进展^[19]。另有报道认为与生殖道萎缩和绝经女性宫颈鳞柱交界区内移增加手术难度有

关^[20]。而在我们此次研究中,并未证实更年期状态是病变残留的独立危险因素,考虑可能与绝经年限不同,所导致身体激素水平及生殖道形态差异很大有关。

综上所述,转化区类型和锥切长度是宫颈锥切术后病变残留的独立危险因素。应加强对患者术前的评估,设计手术切除圆锥的形状,术中注意锥切范围,特别是Ⅲ型转化区患者,以期降低病变残留发生率。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2) : 87-108.

[2] 杨旒,陈飞,楼伟珍,等. 宫颈上皮内瘤变的治疗对妊娠结局的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2) : 165-168.

[3] Ayhan A, Tuncer HA, Reyhan NH, et al. Risk factors for residual disease after cervical conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 and positive surgical margins[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 201 : 1-6.

[4] Shaco-Levy R, Eger G, Dreiherr J, et al. Positive margin status in uterine cervix cone specimens is associated with persistent/recurrent high-grade dysplasia[J]. Int J Gynecol Pathol, 2014, 33(1) : 83-88.

[5] 金明杨. 273 例宫颈上皮内瘤变患者术后切缘阳性的危险因素及预后分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(5) : 997-1000.

[6] 朱思敏,刘杰,杨光,等. 宫颈锥切切缘阳性患者残留或复发的危险因素及再处理分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 9(19) : 400-403.

[7] 郑鹏涛,张琳,闫璐,等. 宫颈锥切术后病变残留危险因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2) : 131-134.

[8] 王三锋,胡克,钟沅月,等. 宫颈 HSIL 行锥切术后病灶残留的

高危因素及子宫切除时机探讨[J]. 中国医药指南, 2019, 17(17) : 3-6.

[9] Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy[J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(1) : 166-172.

[10] 裴志飞,毕惠. HSIL 锥切术后切缘病理累及者病变持续存在相关因素分析-附 200 例临床资料分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(7) : 848-852.

[11] Kong TW, Song JH, Chang SJ, et al. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 2014, 135(3) : 468-473.

[12] 周萍,王沂峰. 宫颈上皮内瘤变锥切术后残留或复发相关因素 Meta 分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(7) : 546-552.

[13] Chen Y, Zhou JD. Application value of different transformation zone types and its genetic relationship with high-risk HPV type in diagnosis and therapy of cervical disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2) : 2447-2452.

[14] Kawano K, Tsuda N, Nishio S, et al. Identification of appropriate cone length to avoid positive cone margin in high grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. J Gynecol Oncol, 2016, 27(5) : e54.

[15] Papoutsis D, Rodolakis A, Antonakou A, et al. Cervical cone measurements and residual disease in LLETZ conisation for cervical intraepithelial neoplasia[J]. In Vivo, 2011, 25(4) : 691-695.

[16] Kliemann LM, Silva M, Reinheimer M, et al. Minimal cold knife conization height for high-grade cervical squamous intraepithelial lesion treatment[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 165(2) : 342-346.

[17] Bae HS, Chung YW, Kim T, et al. The appropriate cone depth to avoid endocervical margin involvement is dependent on age and disease severity[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013, 92(2) : 185-192.

[18] Papoutsis D, Rodolakis A, Mesogitis S, et al. Appropriate cone dimensions to achieve negative excision margins after large loop excision of transformation zone in the uterine cervix for cervical intraepithelial neoplasia[J]. Gynecol Obstet Invest, 2013, 75(3) : 163-168.

[19] Bilibio JP, Monego HI, Binda MLA, et al. Menopausal status is associated with a high risk for residual disease after cervical conization with positive margins [J]. PLoS One, 2019, 14(6) : e0217562.

[20] Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, et al. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(41) : e12792.

257 例 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素分析*

马海宁, 李怡冰, 霍佳宁, 马晓欣[△]

110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院 妇科

[摘要] 目的: 探讨 I ~ II 期子宫内膜癌复发的原因及相关危险因素。方法: 回顾性收集 2013 年 6 月至 2018 年 6 月期间, 中国医科大学附属盛京医院收治并连续随访的 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌患者资料, 包括一般资料、临床病理资料、随访患者的复发情况。采用单因素及多因素回归模型分析 I ~ II 期子宫内膜癌复发的相关危险因素。结果: 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌患者中, 41 例复发, 复发率为 16.0%。肿瘤直径、淋巴脉管浸润、病理分级是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的独立危险因素($P < 0.05$)。年龄、高血压、体重指数、手术病理分期、盆腔淋巴结切除术及切除数目不是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的独立危险因素($P > 0.05$)。结论: 在临床工作中, 需要对肿瘤直径 > 2 cm、存在淋巴脉管浸润、病理分级较高(G2/G3)的 I ~ II 期子宫内膜癌患者密切随访复查, 给予患者及时、足量、足疗程的辅助治疗以降低复发率。

[关键词] 子宫内膜癌; 复发; 单因素分析; 多因素分析

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.009

引文格式: Ma HN, Li YB, Huo JN, et al. Recurrence-related factors of 257 patients with stage I-II endometrial carcinoma [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 428-432. [马海宁, 李怡冰, 霍佳宁, 等. 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 428-432.]

Recurrence-Related Factors of 257 Patients with Stage I-II Endometrial Carcinoma

Ma Haining, Li Yibing, Huo Jianing, Ma Xiaoxin

Department of Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China

Corresponding author: Ma Xiaoxin, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

This study was supported National Natural Science Foundation of China (NO. 81872123).

[Abstract] **Objective:** To investigate the risk factors of the recurrence of stage I-II endometrial carcinoma. **Methods:** We retrospectively analyzed the data of 257 patients with stage I-II endometrial carcinoma treated in Shengjing Hospital of China Medical University from June 2013 to June 2018, including general data, clinicopathological data and data of recurrence. The recurrence rate of the patients was followed up. Multivariate logistic regression model was used to analyze the risk factors of the recurrence of stage I-II endometrial carcinoma. **Results:** The recurrence rate was 16% (41/257). Tumor size, lymphovascular space invasion and pathological differentiation were independent risk factors for the recurrence of stage I-II endometrial carcinoma ($P < 0.05$). Age, hypertension, body weight, stage of operation and pathology, lymphadenectomy and number of pelvic lymph nodes were not independent risk factors for the recurrence of stage I-II endometrial carcinoma ($P > 0.05$). **Conclusion:** It is suggested to follow up stage I-II endometrial carcinoma patients with tumor larger than 2 cm, lymphovascular space invasion or grade G2/G3 (pathological differentiation) tumors. The patients should be given timely and sufficient adjuvant treatment to reduce the recurrence rate.

[收稿日期] 2020-02-05 [修回日期] 2020-04-26

[基金项目] * 国家自然科学基金(编号:81872123)

[通讯作者] [△] 马晓欣, E-mail: maxiaoxin666@aliyun.com

[Key words] Endometrial carcinoma; Recurrence; Univariate analysis; Multivariate analysis

子宫内膜癌为女性生殖系统 3 大恶性肿瘤之一,其发病率在女性全身恶性肿瘤中排第 4 位,也是发达国家女性生殖道最常见的恶性肿瘤,且近年来发病率仍存在上升趋势^[1]。当前,手术合并放疗、化疗、激素治疗或靶向治疗等仍为主要的治疗方式,但是治疗只是对抗肿瘤的第一步,如何预防复发、再发及转移也是临床工作中面临的重点和难点,目前研究已经证实子宫内膜癌的分期、组织学类型和分级、肌层浸润深度和淋巴脉管间隙浸润是影响子宫内膜癌预后的主要因素^[2-4]。对于晚期转移性或复发性子宫内膜癌患者,由于手术机会的丧失,治疗失败的几率仍然很高。而 I ~ II 期子宫内膜癌患者复发转移率虽较低,但其复发的危险因素尚未完全明确。本研究的目的旨在探讨 I ~ II 期子宫内膜癌复发相关的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用回顾性病例对照研究方法,回顾性收集 2013 年 6 月至 2018 年 6 月期间,中国医科大学附属盛京医院妇科 8 个病区收治的子宫内膜癌患者 422 例,其中失访 165 例,最后归纳 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌手术患者资料。执行病理切片、新鲜肿瘤直径测量描述及诊断的均为中国医科大学附属盛京医院病理科医师。患者纳入标准:初始诊断为 I ~ II 期子宫内膜癌的患者;所有患者均按照 2009 年国际妇产科联盟制定的“子宫内膜癌手术-病理分期”标准确定病理类型及术后分期。患者排除标准:子宫内膜癌非原发第一恶性肿瘤;曾于术前行辅助治疗;伴发其他风湿、免疫、血液等严重并发症等。本研究得到伦理审查委员会批准。入院时,所有患者均对其医疗信息的被研究和使用的知情理解并签字同意。

1.2 方法

收集患者的人口学和临床病理资料。人口学资料包括年龄、体重指数、血压、基础疾病史等。临床病理资料包括肿瘤直径、淋巴脉管浸润情况、手术病理分期、病理分级、盆腔淋巴结切除及切除数目等。具体分期:I 期,肿瘤局限于子宫体,包括累及宫颈管腺体。Ia 期:肿瘤局限于内膜组织或浸润深度 < 1/2 肌层,Ib 期:肿瘤浸润深度 ≥ 1/2 肌层。II 期:肿瘤浸润宫颈间质,无宫体外蔓延,不包括累及宫颈管腺体。其中内膜样癌的处理和高危类型内膜癌(浆液性癌、透明细胞癌、未分化、去分化癌、癌肉瘤)的

处理各不相同,子宫内膜样癌对放疗相对敏感,术后辅助治疗以放疗为主,而高危类型内膜癌对化疗更敏感,术后辅助治疗以系统治疗为主。治疗结束后,患者进入常规监测程序,前 2 年每 3 个月随访一次,前 5 年每 6 个月随访一次,此后每年随访一次。跟踪随访患者 1 ~ 7 年,复发标准需通过症状、体征、肿瘤生化相关指标、包括超声、CT 或 MRI、PET-CT、阴道镜、病理学活检等确诊,包括:1) 阴道残端、阴道壁等下生殖道复发;2) 盆腔、脏器及淋巴结等复发;3) 腹部肿块包括恶性腹水及消化道、泌尿道、其他器官及腹膜、淋巴结等复发;4) 血行转移至肺、肝、肾、脑、骨骼、乳腺等部位。将患者分为复发组和未复发组。同时在病理级别、分期和手术范围方面配对,如仅行全子宫切除加双侧输卵管卵巢切除术或同时行盆腔和腹主动脉旁淋巴结清扫术。患者所有临床及病理资料来源于病历档案及原始病理报告。但因为病例来源于 8 个不同病房,参与手术的术者不同,特别是盆腔淋巴结清扫方面,部分患者未行淋巴结清扫,部分患者仅行盆腔淋巴结清扫,部分患者同时行腹主动脉旁淋巴结取样或清扫。这在患者的手术治疗和临床管理方面存在潜在的差异。

1.3 统计学方法

用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料采用四分位数表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。非参数资料采用秩和检验。Logistic 多因素回归进行危险因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复发及生存情况

共纳入研究 257 例 I ~ II 期子宫内膜癌患者,其中复发 41 例,复发率为 16.0%。I 期患者 188 例,其中复发 25 例,复发率 13.3%,II 期患者 69 例,复发 16 例,复发率 23.2%。初治与复发的间隔时间为 46(6 ~ 93) 月,其中 7.3% (3/41) 的患者在 1 年内复发,68.3% (28/41) 的患者在 3 年内复发,87.8% (36/41) 的患者在 5 年内复发。对于复发部位的数据统计结果显示:复发类型:阴道断端及阴道壁 20 例(48.8%),盆腔 9 例(22.0%),血行转移 9 例(22.0%),淋巴转移 3 例(7.3%)。复发最常见部位为阴道断端及阴道壁。盆腔内复发包括结肠复发、膀胱复发。血行复发包括肺复发及骨转移及多

器官转移。淋巴结复发包括淋巴结转移及纵隔转移。对于复发及转移的治疗:单纯手术切除 14 例,单纯化疗 8 例,单纯放疗 2 例,9 例患者手术 + 化疗,8 例患者手术 + 放疗,10 例患者放疗 + 化疗。其中 2 例死亡。

2.2 影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的单因素分析

经单因素分析结果发现,年龄、体重指数、肿瘤

表 1 影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Univariate Analysis of Influencing Factors for Recurrence of Stage I - II Endometrial Cancer

Characteristic	Recurrence group (n=41)	Nonrecurrence group (n=216)	t	χ^2	z	P
Age (year)	56.40 ± 8.992	57.60 ± 8.760	1.975			0.023
Body mass index	20.57 ± 2.77	22.34 ± 3.45	2.720			0.015
Tumor size > 2 cm	36 (87.8)	134 (62.0)		10.218		0.001
Hypertension	20 (48.8)	94 (43.5)		0.387		0.534
Diabetes	14 (34.1)	31 (14.4)		9.348		0.002
Lymphovascular space invasion	9 (22.0)	14 (6.5)		10.120		0.001
Stage of operation and pathology				7.928		0.019
Ia	17 (41.5)	140 (64.8)				
Ib	18 (43.9)	58 (26.9)				
II	6 (14.6)	18 (8.3)				
Pathological differentiation				8.553		0.014
G1	8 (19.5)	49 (22.7)				
G2	22 (53.7)	145 (67.1)				
G3	11 (26.8)	22 (10.2)				
Lymphadenectomy	25 (61.0)	150 (57.5)		1.138		0.286
Number of pelvic lymph node	18.31 ± 5.77	19.22 ± 6.32	1.073			0.215
Follow-up time (month)	49.0 (18, 60)	52.0 (15, 70)			-1.488	0.242

2.3 影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的多因素回归分析

以单因素筛选有统计学意义的危险因素作为自变量,进行多因素回归分析。

结果表明:肿瘤直径 > 2 cm、糖尿病、淋巴脉管浸润、病理分级是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的独立危险因素(表 2)。

表 2 影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的多因素回归分析

Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis of Influencing Factors for Recurrence of Stage I - II Endometrial Cancer

Variable	OR	95% CI	P
Age (year)	0.720	0.194 - 2.676	0.624
Body mass index	0.607	0.297 - 1.240	0.170
Tumor size > 2 cm	3.545	2.180 - 6.488	0.008
Diabetes	2.826	1.533 - 4.525	0.015
Lymphovascular space invasion	2.572	1.164 - 3.358	0.022
Stage of operation and pathology	0.449	0.129 - 1.568	0.210
Pathological differentiation	2.895	1.063 - 4.750	0.017

直径、糖尿病、淋巴脉管浸润、手术病理分期、病理分级是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素($P < 0.05$)。高血压、盆腔淋巴结切除及切除数目不是影响 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素($P > 0.05$)(表 1)。

3 讨论

3.1 I ~ II 期子宫内膜腺癌诊治概况

无论国内还是国际范围,I ~ II 期子宫内膜腺癌的生存率一般较好,复发转移率在 5% ~ 18% 之间,但仍然至少会有 5% 的患者最终会复发或转移^[5-6]。既往国内外的研究均集中在所有期别的子宫内膜癌患者上。随着超声、MRI 及宫腔镜探查等一系列诊断技术的飞速发展和推广,子宫内膜的早期发现逐渐成为现实^[7]。随之而来的早期治疗也得以开展及实施,所以对于 I ~ II 期子宫内膜癌腺癌的复发因素的研究变得尤为重要。而国内外目前关于 I ~ II 期子宫内膜癌复发的危险因素和预后意义的研究结论尚不完全明确。本病例对照研究集中探讨了辽沈地区就诊于中国医科大学附属盛京医院的 I ~ II 期子宫内膜癌患者复发的危险因素。这也是本地区对该研究内容的首次探讨。

3.2 I ~ II 期子宫内膜腺癌复发情况与高危因素

与国内外文献报道相一致,本研究显示复发最

常见的部位是阴道断端及阴道壁,其次是盆腔、腹腔。转移途径仍然是局部临近转移、血行转移及淋巴转移^[8-10]。同时我们的研究发现,7.3%(3/41)的患者在1年内复发,68.3%(28/41)的患者在3年内复发,87.8%(36/41)的患者在5年内复发。目前已有对比研究指出肿瘤直径及淋巴脉管浸润不是复发的显著的危险因素^[10],同样也有研究表明:早期子宫内膜样腺癌患者中出现淋巴脉管浸润、肿瘤直径>2 cm、高级别癌及宫颈间质受累可能是复发的高危因素^[11-12]。本研究发现,在单变量和多变量因素分析中淋巴脉管浸润和肿瘤直径>2 cm均是复发的独立危险因素,而宫颈间质浸润即手术病理分期达到II期则不是。同样手术病理分期中Ia/Ib及II期,病变仅局限于子宫内膜、肌层浸润及宫颈间质浸润这3种情况的复发率无差异,而一旦出现淋巴脉管浸润,则肿瘤复发的可能性较高。这也是临床上我们建议对于病变超出子宫的患者,在接受手术治疗的同时进行放疗或化疗的主要原因。2012年一项临床对照研究荟萃分析显示:I期子宫内膜癌患者接受辅助放疗对于患者的生存率无改善^[13]。目前的流行病学研究结果提示低危的子宫内膜癌即病理类型为子宫内膜样腺癌、病理分级为G1/2,手术病理分期为Ia期,肿瘤直径<2 cm复发率较低(1%~7%),并且约70%的患者因为异常的子宫出血、超声体检及进一步的MRI、宫腔镜筛查得到诊断^[14]。对于II期子宫内膜癌,如果没有淋巴脉管浸润,没有肿瘤直径>2 cm等其他高危的复发因素,2020年1月NCCN发布的子宫肿瘤治疗指南中提出,合理的筋膜外全子宫切除+补充后续的外照射,或者广泛性全子宫切除术后病理提示切缘阴性后持续观察均是恰当的治疗方案^[15](子宫内膜肉瘤除外),没有研究证明此时化疗是利大于弊的^[16],当然在随后的密切随访中如果出现复发和转移,则需进一步评估化疗及其他的辅助治疗疗效。值得注意的是,本研究发现对于复发的患者体重指数不再是明显高危因素,在复发和转移的患者当中相当一部分患者的体重指数并不高于正常范围,差异没有统计学意义,目前也有文献支持对于复发和转移的患者,低体重往往标志着患者合并慢性疾病或者恶性肿瘤期别较晚,整个机体的机能下降,手术后愈合及恢复能力降低,复发及转移风险增加^[17]。我们的研究同样发现,盆腔淋巴结的切除及具体切除的数量并不是导致患者复发及转移的明确的高危因素,而由此带来的手术风险及后果,特别是淋巴瘘及囊肿的形

成,会给患者的恢复造成不良影响。所以选择性地肿大淋巴结或可疑淋巴结的清扫特别是前哨淋巴结清扫可能是一种更恰当的方法,从而确保正确的分期和更少的损伤,特别是更少的淋巴瘘及淋巴囊肿^[18]。

3.3 I~II期子宫内膜腺癌治疗展望

考虑到我们国家的国情,随着社会经济条件的改善,人民疾病预防观念的提升,早期诊断水平的发展,子宫内膜癌的发病率将会像发达国家一样逐渐增加甚至超越宫颈癌成为女性生殖系统第一恶性肿瘤,临床医生将会面临越来越多的I~II期的子宫内膜癌患者,其中除了低危型子宫内膜癌的复发率较低外,高级别子宫内膜样癌、浆液性癌、未分化癌、癌肉瘤等高危病例的复发率仍会较高,影响预后及复发的因素探讨将更加关键,也将会直接指导临床医师在制定合理的手术方案、避免手术并发症的同时及时、足量、足疗程地进行辅助治疗。

同时,我们的研究有一些局限性。首先,回顾性研究可能存在一定的偏倚;其次,我们的病例来自于不同的病区、不同的术者、不同的治疗方案,不可避免地存在潜在的差异。对于患者临床管理及随访的结果可能并不完全客观和均衡;第三,虽然所有的手术病理标本都由我们医院病理科进行肿瘤三个径线测量,冰冻切片及诊断评估,但不是同一病理医师的操作,可能存在偏倚。但总体来讲,对于整体预后较好的子宫内膜癌I~II期患者,我们使用的研究设计是恰当的,且对照观察的样本量也是合理的。尽管存在上述局限性,本研究仍是辽沈地区I~II期子宫内膜癌患者复发的首次对照研究。肿瘤直径>2 cm、存在淋巴脉管浸润、病理分级较高是I~II期子宫内膜癌复发的危险因素。对于此类患者需要密切跟踪和随访,及时给予辅助治疗的精准干预,能进一步降低复发率、提高患者的生存率。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Shogo S, Satoru N, Mikio M, et al. Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan: A project of the Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) guideline evaluation committee[J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28 (6) : e76.
- [2] Gupta V, McGunigal M, Prasad-Hayes M, et al. Adjuvant radiation therapy is associated with improved overall survival in high-intermediate risk stage I endometrial cancer: A national cancer data base analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(1) : 119-124.
- [3] Kaewpangchan P, Cheewakriangkrai C. Relapse patterns and outcomes following recurrence of endometrial cancer in northern Thai women[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(9) : 3861-3866.
- [4] Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, et al. Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(10) : 1529-1539.
- [5] Tom VN, Cristian MP, Eva C, et al. Modeling endometrial cancer: Past, present, and future[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8) : 2348.
- [6] Lee YC, Lheureux S, Oza AM. Treatment strategies for endometrial cancer: Current practice and perspective[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, 29(1) : 47-58.
- [7] 黄旭鑫, 张国楠. 宫腔镜在子宫内膜癌保留生育功能治疗中的应用与存在的问题[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 2(32) : 169-174.
- [8] Iavazzo C, Gkegkes ID, Vrachnis N. Early recurrence of early stage endometrioid endometrial carcinoma: Possible etiologic pathways and management options[J]. *Maturitas*, 2014, 78(3) : 155-159.
- [9] Huijgens ANJ, Mertens HJMM. Factors predicting recurrent endometrial cancer[J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2013, 5(3) : 179-186.
- [10] Topfedaisi NO, Meydanl MM, Sarl ME, et al. Factors associated with survival after relapse in patients with low-risk endometrial cancer treated with surgery alone[J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28 (5) : e65.
- [11] Han KH, Kim HS, Lee M, et al. Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(21) : e6976.
- [12] Rizzo S, Femia M, Buscarino V, et al. Endometrial cancer: An overview of novelties in treatment and related imaging keypoints for local staging[J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1) : 45-56.
- [13] Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: An updated Cochrane systematic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(21) : 1625-1634.
- [14] Robbins JR, Yechieli R, Laser B, et al. Is time to recurrence after hysterectomy predictive of survival in patients with early stage endometrial carcinoma? [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(1) : 38-42.
- [15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Uterine neoplasms [EB/OL]. <https://www.nccn.org/>. 2019-09-16
- [16] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): Final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(3) : 295-309.
- [17] Felix AS, Brasky TM, Cohn DE, et al. Endometrial carcinoma recurrence according to race and ethnicity: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group 210 Study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(6) : 1102-1115.
- [18] How JA, O'Farrell P, Amajoud Z, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Minerva Ginecol*, 2018, 70(2) : 194-214.

妇科肿瘤专题

• 临床经验与技术交流 •

卵巢卵黄囊瘤 9 例临床分析

张娜, 高燕, 籍海虹, 张佩瑾, 曲芃芃[△]
300100 天津, 天津市中心妇产科医院 妇瘤科

[摘要] **目的:** 探讨卵巢卵黄囊瘤(ovarian yolk sac tumor, OYST)这一罕见疾病的诊断、治疗及预后。**方法:** 对天津市中心妇产科医院 2004 年 10 月至 2014 年 10 月收治并经过手术和病理诊断确诊的 9 例 OYST 患者的临床资料进行分析、探讨和总结。**结果:** 9 例患者年龄 17~60 岁, 中位年龄 21 岁。出现腹痛症状的患者 5 例, 其余 4 例患者出现不同程度腹部坠胀现象, 早期患者(6 例 IC 期)占 66.7%, 晚期患者(1 例 IIIA 期, 2 例 IIIC 期)占 33.3%。手术前所有患者甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平均高于正常值, 对 9 例患者均施行手术治疗, 对提出保留生育功能 8 例患者行保留生育功能手术方案, 其中 2 例患者术后肿瘤未控, 再次行根治性肿瘤细胞减灭术。1 例绝经期患者直接行根治性手术。术后所有患者均采用 BEP[博来霉素(bleomycin)、依托泊苷(etoposide)、顺铂(platinol)]方案进行辅助化疗, 2 例再次肿瘤细胞减灭术患者因 AFP 下降不满意, 其中 1 例改为 IEP[异环磷酰胺(ifosfamide)、依托泊苷(etoposide)、顺铂(platinol)]方案化疗, 另 1 例改为 VeIP 方案化疗[长春新碱(vinblastine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、顺铂(platinol)]。中位随访时间 132 月(80~178 月), 1 例 IIIA 期患者死亡, 2 例 IIIC 期及 6 例 IC 期患者均无瘤生存, 接受保留生育功能手术的 6 例患者中 3 例已正常生育。**结论:** 卵巢卵黄囊瘤是一种来源于原始生殖细胞的高度恶性生殖细胞肿瘤, 发病率极低, 多见于低年龄的女性。血清 AFP 作为一种特异性较高的 OYST 标志物, 对 OYST 的诊断具有肯定的价值。OYST 对化疗非常敏感, 对提出保留生育功能的患者在术中采取相应术式, 术后可采用合理的 BEP 方案进行辅助化疗。

[关键词] 卵巢卵黄囊瘤; 甲胎蛋白; 保留生育功能手术; 化疗

[中图分类号] R737.31 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.010

引文格式: Zhang N, Gao Y, Ji HH, et al. Clinical analysis of 9 cases of ovarian yolk sac tumor[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 433-438. [张娜, 高燕, 籍海虹, 等. 卵巢卵黄囊瘤 9 例临床分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 433-438.]

Clinical Analysis of 9 Cases of Ovarian Yolk Sac Tumor

Zhang Na, Gao Yan, Ji Haihong, Zhang Peijin, Qu Pengpeng

Department of Gynecologic Oncology, Tianjin Central Hospital of Gynecology and Obstetrics, Tianjin 300100, China

Corresponding author: Qu Pengpeng, E-mail: qu_pengpeng@126.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the diagnosis, treatment and prognosis of a rare disease, ovarian yolk sac tumor (OYST). **Methods:** The clinical data of 9 patients with OYST admitted to Tianjin Central Hospital of Gynecology and Obstetrics from October 2004 to October 2014 were collected, a retrospective analysis was made and a conclusion was drawn. **Results:** The 9 patients were 17-60 year olds, and the median age was 21 years. Five patients had abdominal pain and 4 patients had abdominal distension. Six patients (66.7%) were in an early stage (IC), 3 patients (33.3%) were in the late stages (one case in stage IIIA, two cases in stage IIIC). The preoperative alpha-fetoprotein (AFP) level of all patients was in an above-normal level. All patients underwent surgeries, and those for 8 patients were adjusted as their demand for fertility preservation. The tumor of 2 patients was not controlled after operation, and they underwent cytoreductive surgery. One menopausal patient underwent radical surgery. All patients received chemotherapy with bleomycin, etoposide and platinol (know as the BEP regimen) after operation. The AFP of 2 patients did not decrease to a satisfactory level after the second

cytoreductive surgery. One patient thus received chemotherapy with ifosfamide, etoposide and platinol (know as the IEP regimen), and the other received chemotherapy with vinblastine,

[收稿日期] 2020-02-01 **[修回日期]** 2020-04-23

[通讯作者] [△]曲芃芃, E-mail: qu_pengpeng@126.com

ifosfamide and platinumol (know as the VeIP regimen). The median follow-up time was 132 (80 – 178) months. One patient with stage IIIA OYST died. Two patients with stage IIIC OYST and 6 patients with stage IC OYST had tumor-free survival. Three of the 6 patients with fertility-sparing surgery achieved fertility preservation. **Conclusion:** OYST is an ovarian malignancy originating from genital cells. It is relatively common in young women with low incidence. Serum AFP, as a OYST marker with high specificity, is of positive value in the diagnosis of OYST. OYST is highly sensitive to chemotherapy. Fertility-sparing surgery is adopted for patients with demand for fertility preservation, and BEP regimen is used for adjuvant chemotherapy after operation.

[**Key words**] Ovarian yolk sac tumor; Alpha-fetoprotein; Fertility-sparing surgery; Chemotherapy

卵巢卵黄囊瘤(ovarian yolk sac tumor, OYST), 又名内胚窦瘤是一种较为罕见的卵巢恶性肿瘤, 它的发病率仅低于无性细胞瘤, 是第二大危害女性的卵巢生殖细胞恶性肿瘤, 在卵巢恶性肿瘤中占比达到 14% ~ 20%^[1-3]。OYST 常见于儿童及年轻妇女, 该病发病率低但恶性程度高, 生长迅速, 易发生早期转移, 故早期诊断、早期治疗具有重要意义。该肿瘤可分泌甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP), 患者体内的血清 AFP 会显著升高, 故 AFP 是诊断 OYST 及病情监测的重要标志物^[4-5]。OYST 既往预后差, 经过对大量该病患者的临床资料分析, 发现该肿瘤对化疗十分敏感, 经手术及有效的联合化疗, OYST 的预后得到显著改善, 生存期明显延长。在术中, 对一些提出保留生育要求的年轻患者采取了相应的术式, 防止永久性丧失生育功能, 提高了患者的生活质量。为了更深入认识该罕见病, 改进对该病的诊疗方法, 本文对我院 10 年来收治的 9 例 OYST 患者的临床表现、诊断、治疗及影响预后的主要因素等临床资料进行回顾性分析, 并结合国内外相关资料展开讨论。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 观察对象 2004 年 10 月至 2014 年 10 月天

表 1 9 例患者的各项临床信息

Table 1. Clinical Information of 9 Patients

No.	Age	Symptom	AFP (ng/mL)	CA125 (U/mL)	Stage	Surgical procedure	Chemotherapy and prognosis
1	17	Abdominal pain	3,568	554.4	IC	Fertility-sparing surgery	BEP, DFS
2	20	Abdominal pain, fever	24,200	194.1	IIIC	Fertility-sparing surgery, cytoreductive surgery	BEP + IEP, DFS
3	60	Abdominal distension, decreased appetite	40,174.3	16.02	IC	Tumor staging surgery	BEP, DFS
4	24	Abdominal distension	6,147.8	29.11	IIIC	Fertility-sparing surgery	BEP, DFS
5	35	Abdominal pain	4,863.7	110.5	IC	Fertility-sparing surgery	BEP, DFS
6	21	Abdominal pain	93,275.4	91.51	IC	Fertility-sparing surgery	BEP, DFS

(Table 1 continues on next page)

津市中心妇产科医院收治并经过手术和病理诊断确诊的 9 例 OYST 患者。

1.1.2 随访 采用电话方式进行随访, 随访截止日期为 2019 年 10 月 31 日, 随访时间 80 ~ 178 月, 中位随访时间为 132 月。

1.2 方法

复习全部 9 例 OYST 患者的病历资料, 对其发病情况、临床表现、辅助检查、治疗、化疗及预后等资料进行回顾性分析和总结。

2 结果

2.1 临床特点

2.1.1 年龄 9 例患者年龄 17 ~ 60 岁, 中位年龄 21 岁, 8 例患者有生育要求, 1 例 60 岁患者已绝经无生育要求。

2.1.2 症状 9 例患者均存在腹痛或腹胀等症状。其中, 出现腹痛 5 例, 出现腹部坠胀 4 例。2 例患者有食欲减退症状, 1 例患者出现一定程度的发热现象。全部患者的症状情况如表 1。

2.1.3 术前肿瘤标志物及临床信息 术前对全部患者血清 AFP 进行检测, 结果均增高, 7 例患者血清 CA125 升高, 具体肿瘤标志物水平及详细临床信息见表 1 所示。

(Continued from previous page)

No.	Age	Symptom	AFP (ng/mL)	CA125 (U/mL)	Stage	Surgical procedure	Chemotherapy and prognosis
7	19	Abdominal pain	94,705	20.13	IC	Fertility-sparing surgery	BEP, DFS
8	21	Abdominal distension, decreased appetite	41,115.6	442.8	IC	Fertility-sparing surgery	BEP, DFS
9	30	Abdominal distension	39,161.21	79.07	IIIA	Fertility-sparing surgery, cytoreductive surgery	BEP + VeIP, death

AFP: Alpha-fetoprotein; DFS: Disease-free survival.

BEP = bleomycin + etoposide + platinol; IEP = ifosfamide + etoposide + platinol; Velp = vincristine + ifosfamide + platinol.

2.1.4 术前影像学检查 9 例患者彩色多普勒超声检查皆表现为单侧卵巢囊实性椭圆形肿物,直径 10~20 cm,边界清,血流丰富。5 例患者合并较多盆腔积液,4 例患者合并少量盆腔积液。

2.2 治疗

9 例患者均实施手术治疗,术后均进行联合化疗进行辅助治疗。

2.2.1 术中情况 6 例患者伴血性腹水(3 例 IC 期分别为:20 mL、30 mL、50 mL,1 例 IIIA 期为 60 mL,2 例 IIIC 期分别为:500 mL、2 000 mL);2 例为淡黄色腹水(2 例 IC 期分别为:300 mL、7 000 mL);1 例 IC 期患者为草绿色腹水,2 300 mL。9 例患者中 6 例肿瘤位于左侧卵巢,3 例位于右侧卵巢。

2.2.2 手术情况 对有要求保留生育功能的 8 例患者在术中均采用了相应的术式,5 例 I 期患者行患侧附件切除+大网膜切除+盆腔腹膜活检,其中 2 例行对侧卵巢活检,1 例行盆腔淋巴结活检。1 例 IIIA 期患者因发现对侧卵巢成熟畸胎瘤同时对侧卵巢肿物剔除,术后 5 月因肿瘤未控行根治性手术,术中发现腹主动脉旁淋巴结转移。2 例 IIIC 期患者中,1 例因对侧卵巢先天性缺如,仅行患侧卵巢肿物剔除+大网膜切除术,术后 4 月因肿瘤未控,直肠转移,再次行根治性肿瘤细胞减灭术,另 1 例因病灶广泛累及结肠、大网膜,行患侧附件+大网膜切除+盆腔病灶切除术;1 例已绝经 I 期患者行根治性切除术,包括全子宫、大网膜、双附件和盆腔淋巴结。

2.2.3 病理表现 8 例患者肿瘤直径 > 15 cm,最大直径 20 cm;1 例肿瘤直径 10 cm。1 例肿瘤无包膜;8 例肿瘤有包膜,术中发现包膜均有不同程度破裂;肿瘤具有囊实性结构,组织质脆,多有出血和坏死等现象。其中 5 例患者病理提示卵黄囊瘤伴成熟畸胎瘤成分,1 例患者合并对侧卵巢成熟畸胎瘤。遵循国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)(2000)手术病理分期标准,IC 期、IIIA 期、IIIC 期的患者分别为 6 例、1 例

和 2 例。图 1 中可见 OYST 在镜下的特征性内胚窦样结构(S-D 小体)。

2.2.4 术后化疗 全部患者在术后均采用辅助 BEP[博来霉素(bleomycin)、依托泊苷(etoposide)、顺铂(platinol)]方案化疗。因 AFP 下降不满意,2 例患者再次行肿瘤细胞减灭术,其中 1 例术后改为 IEP[异环磷酰胺(ifosfamide)、依托泊苷(etoposide)、顺铂(platinol)]方案化疗,另 1 例改为 VeIP 方案化疗[长春新碱(vinblastine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、顺铂(platinol)]。6 例 IC 期患者进行了 3~6 个疗程的化疗;1 例 IIIA 期患者化疗 10 疗程(BEP 方案 5 程+VeIP 方案 4 程+紫杉醇、异环磷酰胺方案 1 程);2 例 IIIC 期患者,1 例采用 BEP 方案化疗 8 程,另 1 例化疗 10 疗程(BEP 方案 4 程+IEP 方案 6 程)。

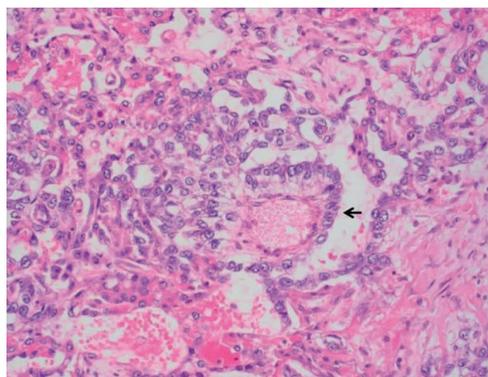


图 1 卵巢卵黄囊瘤的内胚窦样结构(HE, ×100)
Figure 1. Endodermal Sinus Like Structure of Ovarian Yolk Sac Tumor (HE, ×100) (as Indicated by the Arrow)

2.3 预后

1 例 IIIA 期患者死亡,2 例 IIIC 期及 6 例 IC 期患者均无瘤生存,其中 6 例患者保留生育功能,化疗后 3 个月内均恢复正常月经,3 例患者已完成生育,生育子女健康。

3 讨论

3.1 OYST 的临床特征和诊断

OYST 是一种较为罕见的高度恶性肿瘤,由生

殖细胞卵黄囊分化形成,患者以青少年为主,多处于育龄期^[6-7]。Cicin 等^[8]的研究中 32 例 OYST 患者的年龄分布在 20 ~ 30 岁之间。本文收集的 9 例 OYST 患者中只有 1 位为 60 岁,其余年龄 17 ~ 35 岁,中位年龄 21 岁,与文献报道一致。因此,OYST 多发于年轻女性,现已被业内公认为一种损害年轻女性健康的恶性肿瘤。

绝大多数 OYST 患者的临床表现为腹部坠胀、腹部疼痛、盆腔包块^[6]。患者瘤体通常较大,并多见于单侧卵巢,双侧卵巢同时出现较为罕见^[9]。在 Cicin 等^[8]的报道中,接近 3/4 的病例均出现了腹部包块,超过六成的患者存在不成程度的腹部疼痛症状。本文 9 例患者中均为单侧发病,5 例有腹痛症状占 56%,腹胀者占 44%。上述临床表现虽是 OYST 的典型特征,但仍不能构成足够的特异性,发生于卵巢的其它恶性肿瘤也具有上述临床表现,故 OYST 的诊断仍需依赖于特异性更强的肿瘤标志物:血清 AFP。

血清 AFP 可在肿瘤细胞中产生,因此其可作为 OYST 的特异性标志物,对该疾病的诊断、疗效观察及复发随访等均有重大意义^[10]。在 Cicin 等^[8]的报道中,85% 的患者术前 AFP 值显著升高,升高范围 10.5 ~ 35 000 ng/mL,平均为 7 682 ng/mL。本文收集的 9 例患者术前 AFP 值亦显著升高,范围 3 568 ~ 94 705 ng/mL,平均(38 579.1 ± 34 950.27) ng/mL。因此,如女性患者检测后发现肿瘤标志物 AFP 值存在显著性上调,在排除妊娠或肝病后,应考虑患者存在发生 OYST 的可能性。虽然血清 AFP 检测对确诊 OYST 意义重大,但也不能绝对地认为全部 OYST 患者在术前均存在 AFP 值异常上调。CA125 作为肿瘤标志物的特异性较低,多见于卵巢上皮性癌患者,针对 OYST 的报道中极少有关于 CA125 特异性的介绍。经对本文 9 例患者的临床特征进行统计,发现 7 例患者的 CA125 水平升高,这预示 OYST 患者 AFP 特异性升高的同时可能合并 CA125 特异性升高,可为今后该病的临床诊断提供一种新的思路和方法。

常见的影像学检查,如彩色多普勒超声、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),虽有助于提高 OYST 诊断的正确率,但其特异性不足,只能起到辅助诊断的作用。在彩色多普勒超声检查中,OYST 患者的单侧卵巢呈囊实性、实性及囊性椭圆形,边界清晰,肿瘤较大且增长迅速,血供丰富,经常有出血

及坏死液化区,部分患者在盆腹腔出现积液。该方法虽特异性较差,但其对于准确诊断 OYST 具有一定的参考价值。CT 和 MRI 相比于超声检查具有更高的准确性,其中 MRI 可多方位多序列成像,故优于 CT。但因 OYST 影像学表现缺乏特异性,故不能单纯依靠其影像学表现,应结合患者临床进行综合判断。

病理是 OYST 诊断的金标准。卵黄囊瘤大多为一侧发生,肿物一般较大,平均直径约 15 cm,切面实性,灰红、灰黄色,质脆或鱼肉样,常伴有出血及坏死现象,部分呈囊性,含胶冻样液体,通常有包膜。镜下见:多泡卵黄囊结构、微囊或网状结构及粘液瘤样结构、内胚窦结构(S-D 小体)、实性结构、乳头状结构、管泡样结构、肝样结构、腺样或原始内胚层(肠型)结构等。其中 S-D 小体是该肿瘤的特征性标志^[11]。

3.2 治疗

OYST 首选的治疗方案为手术联合化疗,OYST 多发于年轻女性,患者普遍存在生育要求,故此肿瘤手术的一个主要特点是要在术中尽量保留患者的生育能力。大量文献证明,根治性手术与保留生育功能的手术相比,前者并没有表现出更高的生存率^[12-13],随着有效的联合化疗方案使用以来,保留患者的生育功能已成为此类肿瘤治疗的重要原则之一。在佟晓晶等^[14]报道中,对不同期别的接受保留子宫和单侧附件手术患者与接受全子宫切除或双附件切除手术患者的 5 年生存率进行统计分析,发现差异不存在统计学意义。因此认为,采用保留生育功能手术对患者预后没有显著影响,建议对有生育要求的患者采用该术式。沈铿等^[15]的研究成果亦支持上述观点,作者认为无论 OYST 的分期早晚,只要患者仍具有正常的卵巢组织,皆可考虑采用保留生育功能手术。对于不具备正常卵巢组织的患者,亦可以考虑保留子宫,术后进行激素替代和体外授精胚胎移植。本研究中采用了两种手术治疗方案,3 例接受切除全子宫及双附件的根治性手术治疗,其中 I 期 1 例,为绝经患者直接行根治性手术;III 期 2 例,均为肿瘤未控患者;其余 6 例行保守手术治疗,其中 I 期 5 例,III 期 1 例。I 期患者中,全部实现 5 年无瘤生存,1 例 IIIA 期患者死亡,III 期患者 5 年无瘤生存率 66.6%。6 例接受保守手术治疗的患者中 3 例已完成生育,生育子女均健康。因此,对于有生育要求的 OYST 患者应采取保留生育功能的术式,以提高患者日后生活质量。

OYST 对化疗异常敏感,对术后患者宜及时采取有效的化疗方案进行辅助治疗,以期达到更好的治疗效果。1975 年,Smith 和 Rutledge 首次提出 VAC[长春新碱(vincristine)、更生霉素(actinomycinD)、环磷酰胺(cyclophosphamide)]方案,大为改善了患者预后。但经过大量临床分析,VAC 方案对患者损伤较大。后来,Einhorn 与 Donahue 提出改进方案——PVB[顺铂(platinol)、长春新碱(vincristine)、博来霉素(bleomycin)]。现在,首选的是 BEP 方案,BEP 毒性更小,疗效没有降低。建议低危患者进行 3 个疗程 BEP 化疗,中危和高危患者建议采取 4 个疗程 BEP 化疗^[16]。对一线化疗后效果不佳患者,推荐采用 TIP[紫杉醇(taxol)、异环磷酰胺(isocyclophosphamide)、顺铂(platinol)]方案或干细胞移植支持下的大剂量化疗,对于此类患者,应转诊至更高级别的医疗机构进行治疗。对经过多种化疗方案治疗后均不见好转、已无更好的治疗手段进行治疗的患者,建议采用复发治疗方案,包括 TIP、VAC、VeIP、VIP[依托泊苷(VP-16)、异环磷酰胺(isocyclophosphamide)、顺铂(platinol)]、顺铂+依托泊苷、多西他赛+卡铂、紫杉醇+卡铂、紫杉醇+吉西他滨、紫杉醇+异环磷酰胺、多西他赛、紫杉醇、放疗或支持治疗^[17]。

本文 9 例患者术后进行了辅助 BEP 方案化疗,2 例肿瘤未控患者再次行肿瘤细胞减灭术,1 例术后改为 IEP 方案,另 1 例改为 VeIP 方案化疗,化疗疗程 3~10 疗程,除 1 例 IIIA 期患者死亡,其余 8 例患者均无瘤生存。

3.3 预后

佟晓晶等^[14]依据 FIGO 分期标准把 I 期和 II 期 OYST 患者划归为早期患者,III、IV 期患者划归为晚期患者,对比两组患者的 5 年生存率存在着显著差异。故 OYST 分期越早,预后越好。此外,作者又按术中腹水量将患者分为 ≤ 100 mL 组和 > 100 mL 组,两组的 5 年生存率同样存在显著差异,这表明术中腹水量亦可作为预测 OYST 患者预后的重要指标。文献^[18]认为术后血清 AFP $> 1\ 000$ ng/mL、不完全的手术分期和术后残余瘤皆可作为预测卵黄囊瘤预后的危险因素,这表明是否满意减瘤对患者的预后具有重要影响。总之,OYST 是一种恶性程度高且较易复发的肿瘤,临床分期、术中腹水量、残余瘤直径、术后 AFP 下降情况和术后化疗方案是影响其预后的主要因素。本文 9 例患者,I 期 6 例,III 期 3 例,腹水 > 100 mL 5 例, ≤ 100 mL 4 例,AFP 有 2

例下降不满意更改化疗方案,3 例接受全子宫双附件切除的根治性手术患者均达到 R0 切除,随访至今,1 例 IIIA 期患者死亡,余 8 例患者均无瘤生存。但本文例数较少,对文献报道的影响预后的各个因素的分析有赖于将来大样本研究分析总结。

综上所述,OYST 是一种多发于年轻女性群体的罕见恶性卵巢生殖细胞肿瘤,血清 AEP 对 OYST 的诊断具有明确价值,但确诊仍需依靠组织病理学检查。建议采用手术及术后化疗相结合的综合治疗方法,对无生育要求患者,初治手术时宜行全面分期手术;对有生育要求者,任何期别的皆可保留生育功能。术后化疗对 OYST 患者非常必要,建议采取 BEP 方案,可改善 OYST 的预后,延长生存期,提高生活质量,减少 OYST 对女性健康的威胁。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Wang Y, Yang JX, Yu M, et al. Ovarian yolk sac tumor in postmenopausal females: A case series and a literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(33): e11838.
- [2] 郭坤蕾,张国楠. 卵巢癌靶向治疗的研究现状[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(6): 449-454.
- [3] 梅雪佳,张国楠. 早期卵巢癌患者保留生育功能治疗的临床研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2018, 31(6): 433-437, 459.
- [4] 陈秋梅,叶裕丰,袁晓芸,等. 多种影像检查结合 AFP 对卵黄囊瘤诊断的价值[J]. *现代医用影像学*, 2019, 28(3): 533-535.
- [5] 徐炼,王巍,何英,等. 卵巢卵黄囊瘤 46 例临床病理分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2018, 49(4): 680-682.
- [6] 余祥冬,倪观太. 卵巢卵黄囊瘤诊疗进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2017, 44(2): 137-141.
- [7] 赵群,张琪,罗亚,等. 幼少女生殖系统恶性肿瘤临床病理分析[J]. *北京医学*, 2016, 38(11): 1174-1177.
- [8] Cicin I, Saip P, Guney N, et al. Yolk sac tumours of the ovary: Evaluation of clinicopathological features and prognostic factors

[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 146(2): 210-214.

[9] 叶小剑,徐荣全,黄春燕,等. 卵巢卵黄囊瘤的超声及临床、病理特征[J],中国医学影像技术,2017,33(7):1029-1032.

[10] de La Motte Rouge T, Pautier P, Rey A, et al. Prognostic factors in women treated for ovarian yolk sac tumour: A retrospective analysis of 84 cases[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(2): 175-182.

[11] 张春芳,陈昊,张昶,等. SALL4 在原发性卵黄囊瘤诊断中的应用[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(4): 281-283.

[12] Lakshmanan M, Gupta S, Kumar V, et al. Germ cell tumor ovary: An institutional experience of treatment and survival outcomes [J]. Indian J Surg Oncol, 2018, 9(2): 215-219.

[13] 周锦英,卞丽红. 儿童及青少年卵巢恶性肿瘤[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(1): 17-20.

[14] 佟晓晶,李联坤. 卵巢内胚窦瘤临床特点与预后相关因素分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(5): 534-538.

[15] 沈铿,郎景和. 妇科肿瘤面临的问题和挑战 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 192-193.

[16] 李晶,吴妙芳,林仲秋.《FIGO 2018 妇癌报告》-卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌诊治指南解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(3): 304-314.

[17] 卢淮武,霍楚莹,林仲秋. 2019NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第一版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(5): 536-546.

[18] Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Analysis of outcomes and prognostic factors after fertility sparing surgery in malignant ovarian germ cell tumors[J]. Gynecol Oncol, 2017, 145(3): 513-518.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对统计学处理的有关要求

1. 科研设计: 应交代科研方法的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $x \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横表目(三线表), 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散点图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单线性回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 应尽可能给出统计量的具体值(如 $t = 3.454$, $\chi^2 = 4.682$, $F = 6.791$ 等)和具体的 P 值(如 $P = 0.023$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 置信区间。

本刊编辑部

妇科肿瘤专题

• 临床经验与技术交流 •

76 例卵巢上皮性癌患者的基因突变状况及临床资料分析*

王登凤, 刘欣, 张国楠[△], 裴皎, 石宇

610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 妇科肿瘤中心 (王登凤、张国楠、石宇), 临床研究中心 (裴皎); 646000 四川 泸州, 西南医科大学 临床医学院 (刘欣)

[摘要] 目的: 探讨卵巢癌患者基因突变与临床病理因素的相关性。方法: 回顾性分析了 2018 年 9 月至 2019 年 9 月在我中心接受治疗并已有基因检测结果的卵巢癌患者情况。结果: 共纳入 76 例患者, I 期 12 例 (15.78%), II 期 7 例 (9.21%), III 期 49 例 (64.47%), IV 期 6 例 (7.89%), 分期不详 2 例 (2.63%); 高级别浆液性癌 39 例 (51.32%), 低级别浆液性癌 2 例 (2.63%), 非浆液性癌 13 例 (17.11%), 22 例 (28.95%) 具体病理类型不详。基因检测时处于初治阶段的有 56.58%。在 15 例仅行了乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, *BRCA*) 检测的患者中, 4 例 (26.67%) 存在 *BRCA1* 突变, 1 例 (6.67%) 存在 *BRCA2* 突变。在 61 例行全基因检测的患者中, 胚系基因可能致病性突变和致病性突变有: 5 例 *BRCA1* (8.20%)、2 例 *BRCA2* (3.28%)、1 例 *MUTYH* (1.64%)、1 例 *CFTR* (1.64%)、1 例 *CHEK2* (1.64%)、1 例 *RAD51D* (1.64%); 体细胞基因致病性突变有: 2 例 *TP53* (3.28%)。相关性分析发现, *BRCA2* 突变与病理类型、治疗阶段相关, *CHEK2* 突变与 FIGO 分期相关, *MUTYH* 突变与治疗阶段相关, *RAD51D* 突变与肿瘤部位相关 ($P < 0.05$)。结论: 卵巢癌中基因突变与病理类型、FIGO 分期、所处治疗阶段、肿瘤部位相关。因仅为初步探索性研究, 样本量较小, 所得结论及具体机制还需进一步证实。

[关键词] 卵巢肿瘤; 基因检测; *BRCA*; *CHEK2*; *MUTYH*; *RAD51D*

[中图分类号] R737.31 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.011

引文格式: Wang DF, Liu X, Zhang GN, et al. Gene mutation status and clinical data in 76 cases of epithelial ovarian cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 439-445. [王登凤, 刘欣, 张国楠, 等. 76 例卵巢上皮性癌患者的基因突变状况及临床资料分析 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 439-445.]

Gene Mutation Status and Clinical Data in 76 Cases of Epithelial Ovarian Cancer

Wang Dengfeng, Liu Xin, Zhang Guonan, Pei Jiao, Shi Yu

Gynecologic Oncology Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Wang Dengfeng, Zhang Guonan, Shi Yu); School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China (Liu Xin); Institute of Clinical Drug Trials, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Pei Jiao)

Corresponding author: Zhang Guonan, E-mail: zhanggn@hotmail.com

This study was supported by Health and Scientific Research for Cadres in Sichuan Province (NO. 2017-801).

[收稿日期] 2020-02-13 **[修回日期]** 2020-04-05

[基金项目] * 四川省干部保健科研课题 (编号: 川干研 2017-801)

[通讯作者] [△]张国楠, E-mail: zhanggn@hotmail.com

[Abstract] **Objective:** To explore the correlation between gene mutations and clinical pathological factors in ovarian cancer patients. **Methods:** We retrospectively analyzed the

data of ovarian cancer patients who were treated in our center between September 2018 and September 2019 with genetic test results. **Results:** A total of 76 patients were enrolled, including 12 cases in stage I (15.78%), 7 cases in stage II (9.21%), 49 cases in stage III (64.47%), 6 cases in stage IV (7.89%), and 2 cases in unknown stage (2.63%). There were 39 cases (51.32%) of high-grade serous carcinoma, 2 cases (2.63%) of low-grade serous carcinoma, 13 cases (17.11%) of non-serous carcinoma, and 22 cases (28.95%) of unknown pathological type. 56.58% of the patients received genetic test in the initial treatment. Of the 15 patients who had breast cancer susceptibility gene (*BRCA*) test, 4 (26.67%) had *BRCA1* mutation and 1 (6.67%) had *BRCA2* mutation. In 61 patients undergoing detection for cancer-associated genes, 11 cases of germline mutations [5 cases of *BRCA1* (8.20%), 2 cases of *BRCA2* (3.28%), 1 case of *MUTYH* (1.64%), 1 case of *CFTR* (1.64%), 1 case of *CHEK2* (1.64%) and 1 case of *RAD51D* (1.64%)] and 2 cases of somatic mutation [*TP53* (3.28%)] were observed. *BRCA2* mutation was related to pathological type and the stage of treatment; *CHEK2* mutation was related to FIGO stage; *MUTYH* mutation was related to the stage of treatment; *RAD51D* mutation was related to the site of tumor ($P < 0.05$). **Conclusion:** Gene mutations in ovarian cancer are related to pathological type, FIGO stage, stage of treatment and site of tumor. These conclusions and specific mechanisms need to be further confirmed because the sample size is small only for preliminary exploratory studies.

[**Key words**] Ovarian tumor; Gene detection; *BRCA*; *CHEK2*; *MUTYH*; *RAD51D*

卵巢上皮性癌是最常见的三大妇科恶性肿瘤之一,病死率居首位。其组织学类型繁多,根据卵巢癌在分化程度、细胞特征、遗传基因特点方面存在不同,分为两型^[1-2]:I型,包括低级别浆液性癌(low-grade serous carcinoma, LGSC)、低级别子宫内膜样腺癌、透明细胞癌和黏液性癌等, I型从良性发展为恶性的过程较为缓慢,包括了多个基因的突变,如 *K-Ras*、*BRAF*、*PPP2R1A* 等,从而改变了多个细胞生长和细胞分化相关的通路,最终导致了恶性肿瘤的发生。II型主要包括高级别浆液性卵巢癌(high-grade serous carcinoma, HGSC)、高级别子宫内膜样腺癌、恶性混合中胚层肿瘤(癌肉瘤)和未分化癌等,恶性程度高、生长快、侵袭性强,具有很高的 *TP53* 突变频率。染色体不稳定性是大多数实体瘤中的常见现象,与肿瘤的发生、发展有关。现已发现一些基因在卵巢癌的发生、发展中起着重要作用。在 HGSC 中,有 95% 发生了抑癌基因 *TP53* 的失活,乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, *BRCA*) 1/2 DNA 损伤修复通路的失活在散发性卵巢癌中也比较常见,约占 25%。在全部 HGSC 患者中,约 10% 是遗传性 *BRCA1/BRCA2* 突变的,而其余的 90% 是散发性的。在 LGSC 中,约 39% 存在 *BRAF* 突变,19% 存在 *KRAS* 突变,9% 存在 *TP53* 基因突变。卵巢癌对化疗的初始治疗反应率较高,但 80% 的卵巢癌患者在 2 年内会出现复发并最终发展为铂类/紫杉醇类耐药,这也是除了多数患者就诊时已是晚期之外的另一个导致卵巢癌复发率高和预后差的主要原因^[3-7]。已证实,在 HGSC 中,一些基因突变通常使得如 *RB1*、*NF1*、*RAD51B*、*PTEN* 等抑癌基因失活,从而出现获得性耐药。而细胞周期蛋白 E1 基因

(*CCNE1*)的扩增通常见于原发性耐药和难治性卵巢癌^[5]。目前已明确 *TP53*、*BRCA1/2*、*BRAF*、*KRAS*、*PIK3CA*、*PPT2RIA*、 β -*catenin*、*ARID1A*、*PTEN* 这 9 个基因突变与原发卵巢癌密切相关。

BRCA1/2 基因检测有着重要的临床意义,已成为卵巢癌标准治疗中的一部分,可以帮助判断对铂类等化疗药物的反应和聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂的疗效,协助制定个体化的精准诊疗方案,并有助于预测患者预后和相关遗传风险管理,基因检测开启了卵巢癌精准防治的新时代^[8-9]。目前临床上接受基因检测的卵巢癌患者越来越多,但基因检测结果与临床病理因素的相关性分析报道却甚少,本文将对此进行一个初步探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 9 月至 2019 年 9 月期间在我中心接受治疗,并符合以下条件的患者为研究对象,进行回顾性分析:1)经我院或其他三级甲等医院的组织病理学确诊的卵巢恶性肿瘤患者;2)已有高通量二代测序技术的基因检测结果。

1.2 方法

收集所有纳入患者的经基因检测证实存在突变的基因信息,及患者的临床、病理特征信息,并进行占比统计和相关性分析。

1.3 统计分析

所有统计分析均采用 IBM SPSS 22.0 软件。用列联表的关联性分析法进行相关性分析, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床病理特征

共纳入 76 例卵巢癌患者,其中单侧卵巢癌 31 例(40.79%),双侧卵巢癌 40 例(52.63%),5 例(6.58%)情况不详;I 期 12 例(15.78%),II 期 7 例(9.21%),III 期 49 例(64.47%),IV 期 6 例(7.89%),分期不详 2 例(2.63%)(表 1);病理类型方面,39 例(51.32%)HGSC,15 例非 HGSC(19.74%),具体为:2 例(2.63%)LGSC、2 例(2.63%)宫内膜样癌、6 例(7.89%)透明细胞癌、1 例(1.32%)粘液性囊腺癌和 4 例(5.26%)混合类型癌,另有 22 例(28.95%)病理类型不详;行新辅助化疗者 31 例(40.79%)、均为 III 期及 IV 期患者。56.58% 的患者在初治阶段进行了基因检测,26.32% 是铂敏感复发阶段,9.21% 是铂耐药复发阶段,7.89% 是难治性卵巢癌。通过后期随访发现,截止 2020 年 4 月 3 日,76 例患者中,20 例(26.32%)出现了铂耐药;37 例(48.68%)患者病情平稳、未复发,23 例(30.26%)患者复发存活,12 例(15.79%)患者死亡,4 例(5.26%)患者失访(表 1)。

表 1 76 例卵巢癌患者的临床病理特征

Table 1. Clinical Pathological Factors of 76 Cases of Ovarian Cancer

Clinical pathological factor	N	Percentage
Tumor site		
Unilateral ovary	31	40.79%
Bilateral ovaries	40	52.63%
Unknown	5	6.58%
FIGO stage		
Stage I	12	15.78%
Stage II	7	9.21%
Stage III	49	64.47%
Stage IV	6	7.89%
Unknown	2	2.63%
Pathological type		
HGSC	39	51.32%
LGSC	2	2.63%
Non-serous ovarian carcinoma	13	17.11%
Unknown	22	28.95%
Type of ovarian cancer		
Type I	11	14.47%
Type II	39	51.32%

Clinical pathological factor	N	Percentage
Unknown	26	34.21%
Type of genetic tests		
Detection for cancer-associated genes	61	80.26%
BRCA test	15	19.74%
Neoadjuvant chemotherapy		
Yes	31	40.79%
No	45	59.21%
Stage of treatment		
Initial	43	56.58%
Platinum-sensitive	20	26.32%
Platinum-resistant	7	9.21%
Refractory	6	7.89%
Platinum resistant		
Yes	20	26.32%
No	54	71.05%
Unknown	2	2.63%
Prognosis		
Survival without recurrence	37	48.68%
Survival with recurrence	23	30.26%
Death	12	15.79%
Lost to follow-up	4	5.26%

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics; HGSC: High-grade serous carcinoma; LGSC: Low-grade serous carcinoma.

2.2 基因检测情况

共有 61 例患者(80.26%)行全基因检测,15 例患者(19.74%)仅行了 BRCA1/2 基因检测。

在 15 例仅行了 BRCA 基因检测的患者中,有 4 例(26.67%)存在 BRCA1 致病性突变或可能致病性突变,1 例(6.67%)存在 BRCA2 致病性突变。

在 61 例行全基因检测的患者中,胚系基因突变情况详见图 1(包括良性、可能良性、意义未明、可能致病性、致病性突变 5 类),最常见的有:28 例 BRCA2 突变(45.90%)、21 例 ATM 突变(34.43%)、18 例 MEN1 突变(29.51%)、18 例 BMPRIA 突变(29.51%)、15 例 BRCA1 突变(24.59%)、13 例 MUTYH(21.31%)、12 例 MSH2 突变(19.67%)、11 例 POLE 突变(18.03%)、10 例 PMS2 突变(16.39%)、10 例 RET 突变(16.39%)、7 例 PALB2 突变(11.48%)、6 例 ALDH2 突变(9.84%)、5 例 BRIPI 突变(8.20%)、4 例 MSH6(6.56%)、4 例 GALNT12 突变(6.56%)、3 例 CFTR 突变(4.92%)、3 例 TSC1 突变(4.92%)、3 例 TP53 突变(4.92%)、3 例 SDHA 突变(4.92%)等。其中可能致病性突变和

致病性突变有:5 例 *BRCA1* (8.20%)、2 例 *BRCA2* (3.28%)、1 例 *MUTYH* (1.64%)、1 例 *CFTR* (1.64%)、1 例 *CHEK2* (1.64%)、1 例 *RAD51D* (1.64%)。

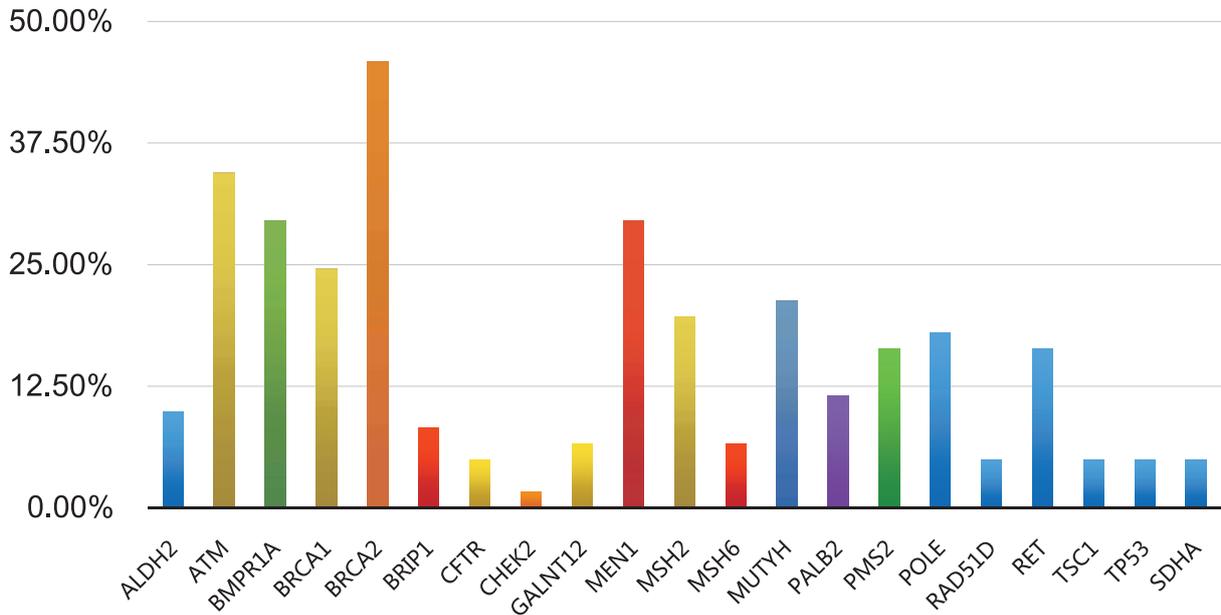


图1 胚系基因突变发生率

Figure 1. Mutation Rate of Germline Genes

61 例患者体系基因突变情况详见图 2 (包括良性、可能良性、意义未明、可能致病性、致病性突变 5 类), 最常见的有: 12 例 *MYC* 突变 (19.67%)、10 例 *TP53* 突变 (16.39%)、8 例 *FAT1* 突变 (13.11%)、7 例 *ZFH3* 突变 (11.48%)、6 例 *EPAS1* 突变 (9.84%)、5 例 *SPTA1* 突变 (8.20%)、5 例 *SPEN* 突变 (8.20%)、5 例 *NSD1* 突变 (8.20%)、5 例 *HLA-B* 突变 (8.20%)、4 例 *MDC1* 突变 (6.56%)、4 例 *KMT2C* 突变 (6.56%)、4 例 *MERTK* 突变 (6.56%)、4 例 *CSF1R* 突变 (6.56%)、4 例 *BRCA1* 突变 (6.56%)、4 例 *ATRX* 突变 (6.56%)、4 例 *ANKRD11*

突变 (6.56%)、3 例 *TP53BP1* 突变 (4.92%)、3 例 *RTEL1* 突变 (4.92%)、3 例 *RANBP2* 突变 (4.92%)、3 例 *MSH3* 突变 (4.92%)、3 例 *IL7R* 突变 (4.92%)、3 例 *IDH2* 突变 (4.92%)、3 例 *HLA-A* 突变 (4.92%)、3 例 *GATA2* 突变 (4.92%)、3 例 *FANCA* 突变 (4.92%)、3 例 *ETV1* 突变 (4.92%)、3 例 *ERBB2* 突变 (4.92%)、3 例 *EGFR* 突变 (4.92%)、3 例 *CDK8* 突变 (4.92%)、3 例 *BARD1* 突变 (4.92%)、3 例 *AXIN2* 突变 (4.92%)、3 例 *AURKB* 突变 (4.92%)、3 例 *ASXL2* 突变 (4.92%)、3 例 *ARID1A* 突变 (4.92%) 等。其中致病性突变有: 2 例 *TP53* (3.28%)。

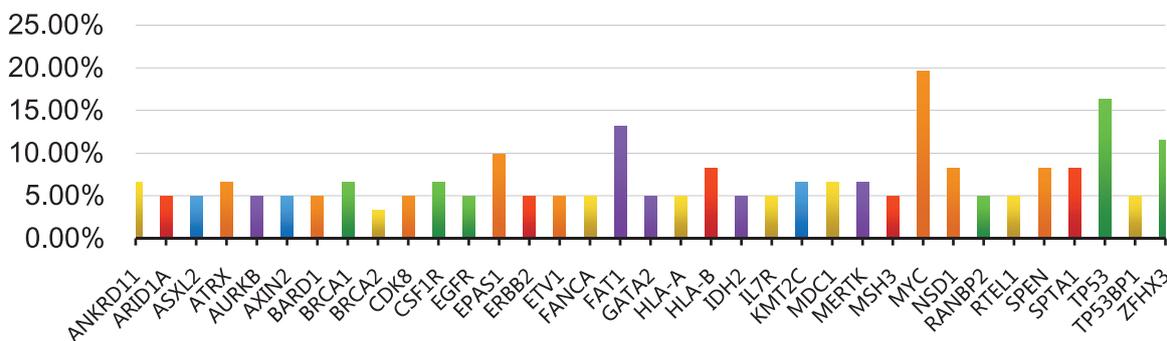


图2 体系基因突变发生率

Figure 2. Mutation Rate of System Genes

2.3 基因突变与临床病理特征的相关性分析结果

将出现了可能致病性突变和致病性突变的 7 个基因: *BRCA1*、*BRCA2*、*MUTYH*、*CFTR*、*CHEK2*、*RAD51D*、*TP53*, 与肿瘤部位、国际妇产科联盟 (Inter-

national Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期、病理类型、卵巢癌分型、是否新辅助化疗、基因检测时所处治疗阶段、铂耐药与否、预后状态等临床病理因素进行相关性分析, 结果显示, *BRCA2*

基因突变与病理类型、治疗阶段互相相关(列联系数分别为 0.600、0.453), *CHEK2* 基因突变与 FIGO 分期互相相关(列联系数为 0.341), *MUTYH* 基因突变与治疗阶段互相相关(列联系数 0.513), *RAD51D* 与肿瘤部位互相相关(列联系数为 0.438), $P < 0.05$ (表 2); *BRCA1*、*BRCA2*、*MUTYH*、*CFTR*、*CHEK2*、*RAD51D*、*TP53* 与铂耐药与否、预后状态无统计学意义的相关性($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 基因突变与临床病理特征相关性分析

Table 2. Correlation between Gene Mutation and Clinical Pathological Factors

Gene	Clinical pathological factor	Contingency coefficient	P
<i>BRCA2</i>	Pathological type	0.600	0.028
	Stage of treatment	0.453	0.021
<i>CHEK2</i>	FIGO stage	0.341	0.043
<i>MUTYH</i>	Stage of treatment	0.513	0.001
<i>RAD51D</i>	Tumor site	0.438	0.034

Abbreviations as indicated in Table 1.

3 讨论

本研究中 76 例卵巢恶性肿瘤患者,以晚期为主,Ⅲ~Ⅳ期占 72.89%,病理类型以最常见的 HGSC 为主,与真实世界研究情况符合;接受基因检测的以初治阶段的患者为主;研究中出现可能致病性突变和致病性突变的基因集中在 *BRCA1*、*BRCA2*、*MUTYH*、*CFTR*、*CHEK2*、*RAD51D*、*TP53* 这 7 个基因,而且这些基因突变与病理类型、FIGO 分期、所处治疗阶段具有一定相关性。

BRCA 是一种抑癌基因,是重要的乳腺癌和卵巢癌易感基因,约 15%~22% 的卵巢癌是由于 *BRCA* 基因突变导致,而 *BRCA* 基因突变使女性发生卵巢癌的风险提高 10~30 倍,并且 *BRCA* 基因突变携带者死于乳腺癌或卵巢癌的概率升高至 56%~77%^[10-11]。可见,*BRCA* 基因突变不仅增加了女性罹患卵巢癌的风险,也大大增加了死亡风险。Shanmughapriya 等^[12]对 34 篇关于不同地区人群和不同人种的卵巢癌患者研究进行系统性分析,结果显示,卵巢癌患者中 *BRCA1* 和 *BRCA2* 的基因突变率分别为 1.1%~39.7% 和 0~13.9%。本研究中,*BRCA1* 基因突变率为 8.20%~26.67%,*BRCA2* 基因突变率为 3.28%~6.67%,其中,相关性分析结果显示,*BRCA2* 基因突变与病理类型互相相关,*BRCA2* 突变的患者均为 HGSC。与国内其他研究报道的情况类似,北京协和医院陶陶等^[13]的研究中,对 71 例卵巢

癌患者行基因检测分析,*BRCA1* 和 *BRCA2* 基因的突变率分别为 23% 和 6%,有 *BRCA* 基因突变者在病理类型构成上与无 *BRCA* 基因突变者是有差异的,有 *BRCA* 基因突变者中 95% 为浆液性癌,85% 为 HGSC。国外文献中报道,*BRCA* 基因突变的卵巢癌患者约 90% 都是 HGSC^[14-15]。可见,*BRCA* 基因突变与卵巢癌中最常见的类型 HGSC 密切相关。另外,在本研究中,*BRCA2* 基因突变患者的治疗阶段集中在初治和铂敏感复发,结合目前已明确的 *BRCA* 基因突变时因 *BRCA* 蛋白失去正常功能,葱环或铂类药物对细胞 DNA 双链结构的破坏性增强,故 *BRCA* 突变的卵巢癌患者对铂类、葱环类化疗药物的反应率更高,具有更好的预后,尤其是 *BRCA2* 基因突变者较 *BRCA1* 基因突变者预后更好^[16-18],意味着对于有 *BRCA2* 基因突变的患者会较少出现在铂耐药复发阶段或难治性阶段,与本研究中情况一致。

CHEK2 是另一种重要的乳腺癌易感基因,但 *CHEK2* 在卵巢癌中的研究比较少。据报道,在中国乳腺癌患者中,*CHEK2* 胚系突变率为 0.34%,具有 *CHEK2* 突变的患者更有可能患有癌症家族史^[19];在俄罗斯的研究中^[20],*CHEK2* 在卵巢癌患者中的基因突变率为 0.8%,高于健康中年女性的 0.2%。*CHEK2* 与多种癌症的易感性有关,并且可能与易患低度恶性潜能的卵巢肿瘤有关^[21]。本研究中,*CHEK2* 胚系突变率为 1.64%,该基因突变与 FIGO 分期互相相关,患者是卵巢和子宫内膜双原发癌的 II 期患者,据报道 II 期在所有分期中所占比例约 5%~10%^[22],本研究中为 9.21%。结合已有的其他研究结果来看,*CHEK2* 基因突变可能会增加患者癌症易感性,易出现多部位的原发癌,但肿瘤恶性程度相对较低,分期相对较早。

MUTYH 蛋白质产物在细胞碱基切除修复中有着重要作用,主要与结直肠癌和肠道息肉的发生有关^[23],也在多个卵巢癌相关研究中被报道过^[24-26]。在一项前瞻性队列研究中^[26],卵巢癌中 *MUTYH* 基因突变率为 2.9%。但目前尚未见该基因在卵巢癌中有更进一步的研究报道。本研究中该基因突变率为 1.64%,相关性分析结果显示该基因突变与治疗阶段相关,为难治性卵巢癌患者,而本研究中难治性阶段的患者仅占 7.89%,故认为 *MUTYH* 基因的有害突变可能与卵巢癌的原发性或/和获得性耐药的发生存在一定关系,就如同其他研究中报道的 *CC-NE1* 常见于原发性耐药和难治性卵巢癌^[5],但需进

一步研究证实。

RAD51D 是同源重组修复通路的关键参与者,是近年来发现的另一个卵巢癌易感基因,*RAD51D* 突变与遗传性卵巢癌的风险增加有关,而与乳腺癌的风险增加无关^[27]。*RAD51D* 突变携带者卵巢癌的相对风险估计为 6.30^[28],并有学者建议,*RAD51D* 应包括在没有 *BRCA* 突变的卵巢癌家族的基因筛查中^[27],该基因应作为除 *BRCA* 以外的另一临床常规检测基因^[29]。据报道^[30],*RAD51D* 在卵巢癌患者中的突变率为 0.82%,在本研究中为 1.64%,且相关性分析显示 *RAD51D* 与肿瘤部位相关,为双侧卵巢癌患者,但目前对于卵巢癌发生于单侧或双侧的影响因素及具体机制仍不十分明确。

约 80% 的卵巢癌患者会在 2 年内复发并最终发展为铂耐药,这是除了就诊时多数已是晚期患者以外的另一个卵巢癌预后不良的主要原因^[7]。我们的团队此前对卵巢癌化疗耐药进行过一些临床研究,发现大多数卵巢癌存在 *TP53* 突变且具有基因组极其不稳定的特征,*TP53* 突变本是对铂敏感的指标,但新辅助化疗 3~6 个周期后 *TP53* 会发生二次突变——*TP53 K351N* 位点突变,即 *TP53* 二次突变是卵巢癌发生获得性铂耐药的风险因素之一^[31]。本研究中有 2 例 *TP53* 致病性突变患者,但未能得出 *TP53* 与获得性铂耐药有关的结果,可能与例数较少有关。

本研究样本量较小,仅为初步探索性研究,所得结论及其具体相关发生机制还需进一步证实。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extra-ovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm[J]. Hum

- Pathol, 2011, 42(7):918-931.
- [2] 梅雪佳, 张国楠. 早期卵巢癌患者保留生育功能治疗的临床研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(6):433-437, 459.
- [3] Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, et al. Ovarian cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2:16061.
- [4] 张国楠, 刘红, 石宇. 晚期卵巢上皮性癌广泛性腹膜切除术的理论基础与临床应用价值[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(6):417-420.
- [5] Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D, et al. Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer[J]. Nature, 2015, 521(7553):489-494.
- [6] Korkmaz T, Seber S, Basaran G. Review of the current role of targeted therapies as maintenance therapies in first and second line treatment of epithelial ovarian cancer; In the light of completed trials[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 98:180-188.
- [7] 张国楠. 晚期卵巢癌新辅助化疗及间歇性肿瘤细胞减灭术后的问题与思考[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(3):203-207.
- [8] Rudaitis V, Zvirblis T, Kanopiene D, et al. BRCA1/2 mutation status is an independent factor of improved survival for advanced (stage III-IV) ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(8):1395-1400.
- [9] 潘锋. 基因检测开启卵巢癌精准防治新时代——访中华医学会妇科肿瘤分会副主任委员、北京协和医院向阳教授[J]. 中国当代医药, 2018, 25(11):1-3.
- [10] 《基于下一代测序技术的 BRCA1/2 基因检测指南(2019 版)》编写组. 基于下一代测序技术的 BRCA1/2 基因检测指南(2019 版)[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(9):670-677.
- [11] Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2):222-231.
- [12] Shanmughapriya S, Nachiappan V, Natarajaseenivasan K, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in the ovarian cancer population across race and ethnicity: Special reference to Asia[J]. Oncology, 2013, 84(4):226-232.
- [13] 陶陶, 杨佳欣, 沈铿, 等. 不同遗传背景卵巢上皮性癌患者的临床特点比较 72 例患者及 2 例家系分析[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(1):20-25.
- [14] Berchuck A, Heron KA, Carney ME, et al. Frequency of germline and somatic BRCA1 mutations in ovarian cancer[J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(10):2433-2437.
- [15] Hogg R, Friedlander M. Biology of epithelial ovarian cancer; Implications for screening women at high genetic risk[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(7):1315-1327.
- [16] Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian ovarian cancer study group[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21):2654-2663.
- [17] Ang JE, Gourley C, Powell CB, et al. Efficacy of chemotherapy in BRCA1/2 mutation carrier ovarian cancer in the setting of PARP inhibitor resistance: A multi-institutional study[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(19):5485-5493.
- [18] Kim SI, Lee M, Kim HS, et al. Effect of BRCA mutational status

on survival outcome in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1):40-49.

[19] Fan ZH, Ouyang T, Li JF, et al. Identification and analysis of CHEK2 germline mutations in Chinese BRCA1/2-negative breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(1):59-67.

[20] Krylova NY, Ponomariova DN, Sherina NY, et al. CHEK2 1100 delC mutation in Russian ovarian cancer patients [J]. Hered Cancer in Clin Prac, 2007, 5(3):153-156.

[21] Szymanska-Pasternak J, Szymanska A, Medrek K, et al. CHEK2 variants predispose to benign, borderline and low-grade invasive ovarian tumors[J]. Gynecol Oncol, 2006, 102(3):429-431.

[22] Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors[J]. Semin Surg Oncol, 2000, 19(1):3-10.

[23] 何圣梁, 杜晶, 刘方奇. 家族性腺瘤性息肉病易感基因突变类型与临床表型关系的研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(6):919-923.

[24] Chen B, Zhang GC, Li XR, et al. Comparison of BRCA versus non-BRCA germline mutations and associated somatic mutation profiles in patients with unselected breast cancer[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(4):3140-3155.

[25] Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, et al. Latin American study of hereditary breast and ovarian cancer LACAM: A genomic epidemiology approach [J]. Front Oncol, 2019, 9:1429-1441.

[26] Li W, Shao D, Li L, et al. Germline and somatic mutations of multi-gene panel in Chinese patients with epithelial ovarian cancer: A prospective cohort study[J]. J Ovarian Res, 2019, 12(1):80-88.

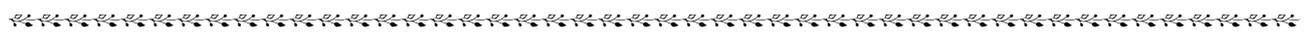
[27] Osher DJ, De Leeneer K, Michils G, et al. Mutation analysis of RAD51D in non-BRCA1/2 ovarian and breast cancer families[J]. Br J Cancer, 2012, 106(8):1460-1463.

[28] Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer[J]. Nat Genet, 2011, 43(9):879-882.

[29] Song HL, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of germline mutation in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26):2901-2907.

[30] Thompson ER, Rowley SM, Sarah S, et al. Analysis of RAD51D in ovarian cancer patients and families with a history of ovarian or breast cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e54772.

[31] Zhang GN, Liu H, Huang JM, et al. TP53 K351N mutation-associated platinum resistance after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(3):752-757.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》2021 年征订启事

《肿瘤预防与治疗》系《中国科技论文统计源期刊》(即《中国科技核心期刊》), CN51 - 1703/R, ISSN1674 - 0904, 大 16 开, 月刊, 每月 25 日出版。

本刊主要报道国内外肿瘤防治研究领域的新成果、新进展。开设栏目有专家述评、国际交流、应用基础研究、临床研究、临床经验与技术交流、肿瘤流行病学、综述与讲座、短篇与个案报道等。所征稿件内容: 肿瘤流行病学、基础研究、肿瘤病理、临床研究、临床诊治经验、病例报告、国外研究动态等。

敬请读者及作者踊跃投稿, 欢迎订阅, 每期定价 15.00 元, 全年订价 180.00 元。需订阅者请当地邮局订阅, 邮发代号 62 - 142, 错过订阅时间可直接向编辑部订阅, 款汇至成都市武侯区人民南路四段 55 号《肿瘤预防与治疗》编辑部。

邮编: 610041; 电话: 028 - 85420233

E - mail: zlyfyzl@163.com; 网址: www.zlyfyzl.cn

欢迎订阅, 欢迎使用网上投稿。

妇科肿瘤专题

• 综述 •

高危型人乳头瘤病毒检测用于宫颈癌筛查相关心理问题的研究进展*

胡逸凡 综述, 邱丽华[△], 狄文[△] 审校

200127 上海, 上海交通大学医学院附属仁济医院 妇产科(胡逸凡、邱丽华、狄文); 200127 上海, 上海市妇科肿瘤重点实验室(邱丽华、狄文); 200127 上海, 癌基因及相关基因国家重点实验室(狄文)

[摘要] 高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, hrHPV)检测是当今世界宫颈癌筛查的主要方式之一, 其对宫颈高级别病变及宫颈癌的检测敏感度优于传统细胞学筛查。随着 hrHPV 筛查阳性的人数增多, 人群的心理健康问题也日益受到关注。由于 hrHPV 同时具备性传播感染和宫颈癌致病因素的属性, 在信息不对等时, 可能使患者表现出过于焦虑、羞愧而拒绝配合检查; 这种表现多为短期影响, 且可以通过改进沟通方式或取样技术而改善。本文就国内外相关研究进展作一综述。

[关键词] 宫颈癌筛查; 人乳头瘤病毒; 焦虑; 人群; 癌症防控

[中图分类号] R737.33; R73-31; R395.1 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.012

引文格式: Hu YF, Qiu LH, Di W. Advances in research of high-risk human papillomavirus testing related psychological issues in cervical cancer screening[J]. J Cancer Control Treat, 2020, 33(5): 446-451. [胡逸凡, 邱丽华, 狄文. 高危型人乳头瘤病毒检测用于宫颈癌筛查相关心理问题的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 446-451.]

Advances in Research of High-Risk Human Papillomavirus Testing Related Psychological Issues in Cervical Cancer Screening

Hu Yifan, Qiu Lihua, Di Wen

Department of Obstetrics and Gynecology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China (Hu Yifan, Qiu Lihua, Di wen); Shanghai Key Laboratory of Gynecologic Oncology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China (Qiu Lihua, Di wen); State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Cancer Institute, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China (Di wen)

Corresponding author: Di Wen, E-mail: diwen163@163.com; Qiu Lihua, E-mail: lilyqiulh@126.com
This study was supported by National Key R&D Program of China (NO. 2016YFC1302900), General Program of National Natural Science Foundation of China (NO. 81772770, NO. 81974454), and by grants from Shanghai Science and Technology Committee (NO. 18441904800), Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (NO. 2017ZZ02016, NO. ZY(2018-2020)-FWTX-3006) and Shanghai Hospital Development Center (NO. 16CR2001A).

[收稿日期] 2019-11-04 **[修回日期]** 2020-03-12

[基金项目] * 国家重点研发计划(编号:2016YFC1302900); 国家自然科学基金面上项目(编号:81974454, 81772770); 上海市科委(编号:18441904800); 上海市卫生和计划生育委员会[编号:2017ZZ02016、ZY(2018-2020)-FWTX-3006]; 上海申康医院发展中心(编号:16CR2001A)

[通讯作者] [△]狄文, E-mail: diwen163@163.com; 邱丽华, E-mail: lilyqiulh@126.com

[Abstract] High-risk human papillomavirus (hrHPV) testing is one of the main methods of cervical cancer screening. Its sensitivity to high-grade cervical intraepithelial lesions and cervical cancer is higher than cytology screening. As the number of positive hrHPV cases increases, psychological issues of the population are receiving growing attention. Because of its sexually transmitted nature and pathogenic factor to cervical cancer, hrHPV may seem terrifying to those who have not-

nough knowledge and eventually make women feel ashamed and anxious to accept examinations. Such psychological impact is mostly short-term and can be relieved by communication or change of sampling technology. We conducted a review of relevant research at home and abroad.

[Key words] Cervical cancer screening; Human papillomavirus; Anxiety; Population; Cancer prevention and control

宫颈癌是目前唯一病因明确并且可以预防的恶性肿瘤。过去 70 年间,宫颈细胞学筛查的广泛应用已使发达国家的宫颈癌发病率及死亡率降低至少 50%^[1-2];人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗问世后,宫颈癌更有望成为第一个从世界上消失的肿瘤。高危型 HPV 持续感染作为宫颈癌独立致病因素得到明确后,宫颈癌的筛查方式正经历从细胞学到病毒学的变革。目前,宫颈细胞学检查联合高危型 HPV 检测已普遍用于宫颈癌筛查。根据我国最新流行病学资料,高危型 HPV 检测用于宫颈癌筛查后,将额外产生 13%~18% 高危型 HPV 阳性人群^[3-5],虽然 HPV 筛查对宫颈高级别病变的敏感性和阴性预测值更高^[6-7],但筛查效率提高的同时,不必要的治疗率也随之增加,在增加社会经济负担的同时,是否会给接受宫颈癌筛查的妇女带来严重的心理负担,亦成为大家所关注的问题。因此,本文就高危型 HPV 检测用于宫颈癌筛查的相关心理问题进行综述。

1 HPV 在不同筛查策略中的应用

迄今人类已发现两百多种 HPV 亚型,与宫颈癌密切相关的亚型称高危型 HPV (high-risk HPV, hrHPV)^[8]。目前 hrHPV 检测在宫颈癌筛查中担当 3 种角色,其一为轻微异常细胞学结果的分流手段,即当细胞学筛查结果为未明确意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)时,进行 hrHPV 检测,阳性者进一步行阴道镜检查并在需要时进行活检,阴性者则一段时间后重复细胞学检查(欧美指南为 3 年^[9-10],我国专家共识推荐 1 年^[11]);其二为与细胞学筛查同时进行的联合筛查,对 2 项均异常者、hrHPV 分型为 16/18 亚型阳性者以及细胞学异常高于 ASC-US 者均立即进行阴道镜检查,而其中 1 项异常者则 1 年后再次复查;其三为单独筛查的 hrHPV 初筛,当 HPV 阳性时则进行细胞学分流,后续处理与联合筛查相同,hrHPV 初筛已在欧美部分国家作为指南或临时指南推行^[12-15]。与早期细胞学筛查策略最不同的,是后两种筛查策略下诞生的“HPV 阳性/细胞学正常”新人群还须在 12 个月后重复 hrHPV 检测。

2 HPV 筛查心理负担

HPV 阳性对于女性来说意味着同时承受三重打击——异常的检查结果;无法治愈的性传播疾病;发展为癌症的可能性。一项系统回顾^[16]总结了 17 项来自美国、英国、加拿大和澳大利亚的聚焦女性 HPV 观念的定性研究,发现 HPV 阳性为女性带来多方面的负面情绪,诸如忧虑、恐惧、愤怒、沮丧、焦虑、紧张、震惊和困惑等,羞耻及性生活障碍也是常见反应。但也有部分受访者表达了积极心态,认为了解自己的 HPV 感染状态赋予了她们向疾病主动出击的机会。

2.1 HPV 阳性所致焦虑、抑郁症状

HPV 阳性相关焦虑症状来自对癌症的恐惧、对怀孕和性生活的顾虑以及来自伴侣和社会舆论的压力。越年轻、越恐癌以及越不理解筛查结果的受试者焦虑程度越高,但学历对焦虑状态无影响^[17]。多个研究发现,当细胞学结果相同时,HPV 阳性人群短期焦虑发生率均不同程度高于 HPV 阴性人群,但从长远来看,患者焦虑程度也随时间推移逐渐回复到正常水平^[18-20]。

来自我国香港的研究^[21]对 299 位宫颈 ASC-US 的女性进行 hrHPV 分流,并分别在得知结果前后和 6 个月后 3 个时间节点采用 6 项特质焦虑问卷(State-Trait Anxiety Inventory, STAT-6)评估焦虑状态,HPV 影响量表(HPV Impact Profile, HIP)评估社会心理负担,癌症恐惧量表(Cancer Worry Scale, CWS)评估恐癌程度,发现当 HPV 阳性组受试者刚得知结果时,相比 HPV 阴性组,其焦虑程度更高、社会心理负担更重以及更恐癌,而 6 个月后两组焦虑及恐癌程度已无统计学差异,但 HPV 阳性组社会心理负担仍高于阴性组。

英国是较早由细胞学筛查向 hrHPV 筛查转型的国家之一。一项名为 PIPS 的临床试验对 1 127 名接受联合筛查的英国女性进行问卷调查^[20, 22],显示 HPV 阳性组的焦虑分值(STAI-6)和心理压力分值(GHQ-12, 一般健康问卷)显著和轻微高于 HPV 未测组(对照组),不论其细胞学结果是否异常。当 STAI-6、GHQ-12 截断值分别取 49 和 3 表示“焦虑”和“有心理压力”时,HPV 阳性组心理压力发生率与

对照组相比差异无统计学意义,焦虑发生率明显升高(细胞学正常:OR:1.9, CI 1.1~3.5;细胞学异常:OR:3.5, CI 1.9~6.6)。但当 HPV 持续感染超过 1 年时,患者的焦虑和压力分值与对照组相比则差异无统计学意义。

比英国更早的挪威自 2015 年起陆续开展 hrHPV 初筛项目,并且在此之前 20 年就已实现覆盖全国的宫颈癌筛查。来自挪威的横断面研究^[23]对 1 008 位 hrHPV 初筛与细胞学初筛女性进行远期焦虑和抑郁状态的评估,筛查至评估时间间隔范围为 4 至 24 个月,问卷采用 PHQ-4 (4 项患者健康问卷),根据分数分为 3 个等级,即正常、轻度焦虑抑郁和中重度焦虑抑郁。该试验发现,无论筛查方式之间还是筛查结果之间,各组的远期焦虑抑郁比例差异均无统计学意义,再次证明 HPV 阳性结果导致的负面情绪即使存在,亦可在短时间内打消。

也有学者认为某些 HPV 阳性导致心理压力的研究缺乏同类对照,其结论并不可靠。Kitchener 等^[24]进行了名为 ARTISTIC 的大型随机对照试验,该试验将 2 508 位联合筛查的女性分为两组,一组如实告知 HPV 和细胞学结果,另一组仅告知细胞学结果而隐瞒 HPV 结果。研究人员对 4 种结果的两组女性进行问卷随访,问卷采用 GHQ-28 和 STAI 评估患者的心理压力和焦虑程度,GHQ-28 截断值在 4 分以上表示“有心理压力”。结果显示,当“告知组”组内比较时,细胞学正常的“HPV 阳性组”比“HPV 阴性组”心理压力发生率(OR:1.70, CI 1.33~2.17, $P < 0.001$)、焦虑分值(OR:2.90, CI 1.40~4.39, $P < 0.001$)均显著增加;而当“告知组”与“隐瞒组”组间比较时,无论细胞学结果正常与否,HPV 阳性的“告知组”比“隐瞒组”均无更高的心理压力发生几率(OR:0.99, CI 0.81~1.21, $P = 0.95$),两组焦虑分值差异也无统计学意义。该试验首次控制了“HPV 阳性状态”这一变量,说明“告知行为”对同一筛查结果的女性并未产生额外的负面情绪,指出影响 HPV 阳性女性心理状态的因素可能不仅仅是“被告知”阳性结果,更是由于这部分女性的心理和行为特征本就异于 HPV 阴性女性。

2.2 HPV 阳性的污名化问题

与其他性传播感染(sexually transmitted infection, STI)类似,HPV 阳性常被联系成乱交和不忠,感染者往往受到来自社会各界的“污名化”(stigma),既影响伴侣关系,又使潜在感染者羞于寻求帮助^[25]。部分女性对污名化的担忧甚至远远超过对

宫颈癌的担忧^[26]。

在假设性调查中,受访女性认为 HPV 感染会使她们的伴侣不信任自己甚至抛弃自己;而受访男性在得到伴侣 HPV 感染的消息时,即便意识到由自己不忠导致感染的可能性,第一反应仍是怀疑伴侣不忠。非假设性定性研究显示,HPV 感染使本就摇摇欲坠的夫妻关系又蒙上一层信任危机的阴影。当专业人士向受访者解释 HPV 可在体内长时间潜伏,感染未必来自近期,亦可能来自其前任伴侣甚至伴侣的前任伴侣后,受访者不信任感减轻^[16]。

非洲是宫颈癌发病率和死亡率双高的第一大陆。美国杜克大学团队对肯尼亚农村的 525 位妇女进行了深度访谈^[25],发现以社区为单位对人群进行详细的科普之后,部分妇女对 HPV 阳性抱有的羞耻态度有所消减,她们认识到 HPV 不再像艾滋病一样需要讳莫如深,而是像疟疾一样的常见感染,也因此更愿意接受宫颈癌筛查。

2.3 HPV 阳性所致内疚、自卑心理

近期的一项系统评价^[26]显示,不少 HPV 感染女性产生内疚、自卑心理亦是由于 STI 属性带来的污名化效应,她们既像做亏心事般担心遭到伴侣抛弃,又不愿传染给伴侣而拒绝性生活甚至主动结束恋情。在向伴侣袒露自己 HPV 感染时,部分女性描述 HPV 时选择刻意模糊“性传播”途径,另有部分女性采取折中的办法,即隐瞒 HPV 阳性,仅告知伴侣宫颈细胞学异常或“得了妇科病”。

3 HPV 筛查意愿及认知度

公众对 HPV 和宫颈癌的认知会直接影响宫颈癌筛查意愿,不愿意筛查的人群恰恰也是宫颈癌发生率最高的人群^[27];尤其在无法做到宫颈癌筛查完全由政府财政兜底的中低收入国家,提高人群筛查意愿对防治宫颈癌有重要意义^[25]。

3.1 HPV 筛查意愿

研究发现,女性对 hrHPV 筛查的接受度普遍较高,但必须获得本人的知情同意^[28-29]。少数受访女性因夫妻双方均无其他性伴侣而认为无需检查,或因尴尬、恐惧等原因拒绝医生检查^[16]。对此,自取样(self-sampling)技术应运而生。荷兰的一项研究认为此方法卫生、方便、经济,并且拥有不亚于医师取样的 HPV 检出率(7.4% vs 7.2%)^[30];该技术的推广有望成为提高人群筛查意愿的有效手段^[31-33]。

3.2 HPV 认知误区及教育手段

来自中国大陆的多中心研究对 13 375 位受访

者的调查^[34]显示,仅 34% 的城市女性和 16% 的农村女性听说过 HPV, 3% 能完全正确回答 HPV 相关知识问卷;公职人员的这一比例为 7%, 而医务人员为 20%。在英国,即便受教育程度较高人士对 HPV 认知也远远不够^[35-36]。常见的认知误区包括:认为避孕药可以防止 HPV 传染,不清楚 HPV 疫苗接种最佳时间为性生活开始之前,将 HPV 感染等同于宫颈癌或等同于尖锐湿疣,或将高危型 HPV 的概念混淆为高危性生活等^[37];有人认为分娩时助产人员检查宫口是导致宫颈“发炎”及病变的原因^[25]。

不少临床研究将患者宣教作为干预措施,均发现不同程度的焦虑减轻。英国一项研究对 811 名女大学生进行网络问卷调查^[38],在开始调查前人为控制了受访者看到的 HPV 相关知识页面,发现那些接收“HPV 感染十分普遍”信息的受访者比其他受访者焦虑及羞愧程度明显减轻。香港的 Ngu 等^[39]将联合筛查结果为 HPV 阳性/细胞学正常,并自愿进行阴道镜检查的 121 位女性随机分为两组,一组进行当面咨询配合幻灯演示,同时分发宣传册,另一组仅分发宣传册。两组女性在患者宣教前、一周后和六个月后分别完成医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and depression scale, HADS)和 CWS 以评价患者的焦虑、抑郁和恐癌程度,同时测试患者对 HPV 相关知识的掌握程度。该试验发现两组的焦虑、抑郁和恐癌程度在各时间点差异均无统计学意义,且均随时间推移缓解;向患者宣教一周后,咨询组 HPV 相关知识得分显著高于宣传册组,6 个月后两组得分均下降且两组间无统计学差异,但仍高于患者宣教前水平。

女性对 HPV 感染途径十分在意,无法确认感染源会导致她们对伴侣的不信任;对再感染的担忧也让很多人对开始一段新恋情望而却步^[40]。在患者宣教中明确以下事实可以起到安慰作用:HPV 感染十分普遍;HPV 既是 STI,又不同于一般 STI——大部分人感染后没有症状也无需治疗,是可以被自身免疫系统清除的;从感染 HPV 发展到宫颈癌需要数十年,在发展为宫颈癌之前的任何阶段都是可治愈的;男性伴侣几乎不受影响。

4 总 结

综上所述,hrHPV 用于宫颈癌筛查引起的负面心理影响主要为焦虑症状和污名化效应,但多为短期影响且能够被教育方式所纠正。而任何筛查的异常结果都将造成受试者的心理负担,与筛查的方式

无关^[41];2017 年 Chad-Friedman 等^[42]在《Cancer》杂志发表了各类癌症筛查与心理压力之关联的系统回顾,发现癌症筛查总体的心理压力发生率较低,说明心理压力不应成为进行癌症筛查的阻力,包括宫颈癌筛查。历史的车轮不可阻挡,“一盎司预防等同于一磅治愈”,宫颈癌筛查的经济成本和收益可以计算,但人群的心理压力却难以被量化和换算。平衡人群的心理需求和提高筛查依从性是宫颈癌筛查研究的重要课题。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(4): e111-e130.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: A pooled analysis of 17 population-based studies [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(12): 2929-2938.
- [4] Chen, WQ, Xia CF, Zheng RS, et al. Disparities by province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: A comparative risk assessment [J]. *Lancet Global Health*, 2019, 7(2): e257-e269.
- [5] 余艳琴, 富诗岚, 徐慧芳, 等. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(2): 103-113.
- [6] Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: The HPV FOCAL randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(1): 43-52.
- [7] Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(S4): iv72-iv83.
- [8] Durzynska J, Lesniewicz K, Poreba E. Human papillomaviruses in

- epigenetic regulations [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2017, 772 : 36-50.
- [9] Public Health England. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS cervical Screening Programme [M]. Sheffield: NhsCP Publication, 2016.
- [10] Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4) : 297-316.
- [11] 赵昉, 魏丽惠. CSCO 关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识解读 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(2) : 101-104.
- [12] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(2) : 330-337.
- [13] Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: Implementation status, challenges, and future plans [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 26(5) : 579-583.
- [14] Horn J, Denecke A, Luyten A, et al. Reduction of cervical cancer incidence within a primary HPV screening pilot project (WOLPHSCREEN) in Wolfsburg, Germany [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(10) : 1015-1022.
- [15] Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(4) : 735-745.
- [16] Hendry M, Pasterfield D, Lewis R, et al. Are women ready for the new cervical screening protocol in England A systematic review and qualitative synthesis of views about human papillomavirus testing [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(2) : 243-254.
- [17] Miller A. Screening: Evidence and practice [M]. New York: Oxford University Press, USA, 2019.
- [18] Garcés-Palacio IC, Sanchez GI, Baena Zapata A, et al. Psychosocial impact of inclusion of HPV test on the management of women with atypical squamous cells of undetermined significance: A study within a randomised pragmatic trial in a middle-income country [J]. *Psychol Health*, 2019. doi : 10.1080/08870446.2019.1678749.
- [19] Dodd RH, Mac O, Brotherton JM, et al. Levels of anxiety and distress following receipt of positive screening tests in Australia's HPV-based cervical screening programme: A cross-sectional survey [J]. *Sex Transm Infect*, 2020, 96(3) : 166-172.
- [20] McBride E, Marlow LAV, Forster AS, et al. Anxiety and distress following receipt of results from routine HPV primary testing in cervical screening: The psychological impact of primary screening (PIPS) study [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(8) : 2113-2121.
- [21] Kwan TT, Cheung AN, Lo SS, et al. Psychological burden of testing positive for high-risk human papillomavirus on women with atypical cervical cytology: A prospective study [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90(5) : 445-451.
- [22] McBride E, Marlow L, Forster AS, et al. Psychological Impact of Primary Screening (PIPS) for HPV: A protocol for a cross-sectional evaluation within the NHS cervical screening programme [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(12) : e014356.
- [23] Andreassen T, Hansen BT, Engesaeter B, et al. Psychological effect of cervical cancer screening when changing primary screening method from cytology to high-risk human papilloma virus testing [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1) : 29-39.
- [24] Kitchener HC, Fletcher I, Roberts C, et al. The psychosocial impact of human papillomavirus testing in primary cervical screening—a study within a randomized trial [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(4) : 743-748.
- [25] Choi Y, Oketch SY, Adewumi K, et al. A Qualitative exploration of women's experiences with a community health volunteer-led cervical cancer educational module in Migori County, Kenya [J]. *J Cancer Educ*, 2020, 35(1) : 36-43.
- [26] Bennett KF, Waller J, Ryan M, et al. Concerns about disclosing a high-risk cervical human papillomavirus (HPV) infection to a sexual partner: A systematic review and thematic synthesis [J]. *BMJ Sex Reprod Health*, 2020. doi : 10.1136/bmjshr-2019-200503.
- [27] Wang J, Andrae B, Sundström K, et al. Effectiveness of cervical screening after age 60 years according to screening history: Nationwide cohort study in Sweden [J]. *PLoS Med*, 2017, 14(10) : e1002414.
- [28] Valdez A, Napoles AM, Stewart SL, et al. A randomized controlled trial of a cervical cancer education intervention for Latinas delivered through interactive, Multimedia Kiosks [J]. *J Cancer Educ*, 2018, 33(1) : 222-230.
- [29] Tatar O, Thompson E, Naz A, et al. Factors associated with human papillomavirus (HPV) test acceptability in primary screening for cervical cancer: A mixed methods research synthesis [J]. *Prev Med*, 2018, 116 : 40-50.
- [30] Polman NJ, Ebisch R. M, Heideman DA, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: A randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2) : 229-238.
- [31] Williams D, Davies M, Fiander A, et al. Women's perspectives on human papillomavirus self-sampling in the context of the UK cervical screening programme [J]. *Health Expect*, 2017, 20(5) : 1031-1040.
- [32] Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, et al. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sex Transm Infect*, 2017, 93(1) : 56-61.
- [33] Harder E, Thomsen LT, Hertzum-Larsen R, et al. Determinants for participation in human papillomavirus self-sampling among non-attenders to cervical cancer screening in Denmark [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018, 27(11) : 1342-1351.
- [34] Zhao FH, Tiggelaar SM, Hu SY, et al. A multi-center survey of HPV knowledge and attitudes toward HPV vaccination among women, government officials, and medical personnel in China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(5) : 2369-2378.
- [35] Sherman S, Nailor E, Minshal C, et al. Awareness and knowledge of HPV and cervical cancer in female students: A survey (with a cautionary note) [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2016, 36(1) : 76-80.
- [36] McSherry LA, O'Leary E, Dombrowski SU, et al. Which primary

care practitioners have poor human papillomavirus (HPV) knowledge? A step towards informing the development of professional education initiatives [J]. PloS One, 2018, 13(12) : e0208482.

[37] Morales-Campos DY, Snipes SA, Villarreal E, et al. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccination: exploring gendered perspectives, knowledge, attitudes, and cultural taboos among Mexican American adults [J]. Ethn Health, 2018 :1-19.

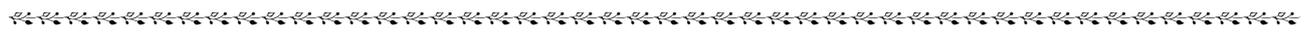
[38] Waller J, Marlow LAV, Wardle J. The association between knowledge of HPV and feelings of stigma, shame and anxiety [J]. Sex Transm Infect, 2007, 83(2) :155-159.

[39] Ngu SF, Wei N, Kwan TT, et al. Impact of different educational interventions on psychosocial well-being of women with a positive high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: A randomised trial [J]. J Psychosom Obstet Gynecol, 2018, 39(2) : 146-155.

[40] Bennett KF, Waller J, Ryan M, et al. The psychosexual impact of testing positive for high-risk cervical human papillomavirus (HPV): A systematic review [J]. Psycho-Oncology, 2019, 28(10) :1959-1970.

[41] Patel H, Moss EL, Sherman SM. HPV primary cervical screening in England: Women’s awareness and attitudes [J]. Psychooncology, 2018, 27(6) :1559-1564.

[42] Chad-Friedman E, Coleman S, Traeger LN, et al. Psychological distress associated with cancer screening: A systematic review [J]. Cancer, 2017, 123(20) :3882-3894.



· 读者 · 作者 · 编者 ·

《肿瘤预防与治疗》杂志关于加入开放科学计划(OSID)的声明

本刊自 2019 年 9 月起,加入 OSID(英文全称:Open Science Identity,简称 OSID)开放科学计划。OSID 开放科学计划是由国家新闻出版署出版融合发展(武汉)重点实验室发起,面向学术期刊行业的一项开放科学公益性计划。

每篇论文将拥有专属的 OSID 码,作者可在码内对论文作者、研究背景、学术价值等问题进行语音阐述,也可上传论文的补充性数据与材料(图片或视频),使论文成果更加立体化展现,增强论文质量,提升论文的阅读量和下载量和引用率,扩大论文和作者的影响力。此项计划能帮助作者提升论文影响力,拓展学术人脉与资源。

本刊编辑部

妇科肿瘤专题

• 综述 •

淋巴血管间隙浸润对妇科恶性肿瘤预后影响的研究进展*

黎金婷, 庞晓燕, 窦磊 综述, 张颐 审校[△]

110001 沈阳, 中国医科大学附属第一医院 妇科

[摘要] 淋巴转移是一种常见的妇科恶性肿瘤转移方式,对肿瘤患者的生存和预后产生影响。淋巴血管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)是一种临床病理特征,可以帮助预测淋巴结转移。LVSI 阳性的妇科恶性肿瘤预后不良在多项研究中获得证实。本文就 LVSI 对妇科恶性肿瘤预后的影响进行综述。

[关键词] 淋巴血管浸润;宫颈癌;子宫内膜癌;卵巢癌;外阴癌;预后

[中图分类号] R737.3;R730.7 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2020.05.013

引文格式:Li JT, Pang XY, Dou L, et al. Research progress on the effect of lymphovascular space invasion on the prognosis of gynecologic malignancies [J]. J Cancer Control Treat, 2020,33(5):452-456. [黎金婷,庞晓燕,窦磊,等.淋巴血管间隙浸润对妇科恶性肿瘤预后影响的研究进展[J].肿瘤预防与治疗,2020,33(5):452-456.]

Research Progress on the Effect of Lymphovascular Space Invasion on the Prognosis of Gynecologic Malignancies

Li Jinting, Pang Xiaoyan, Dou Lei, Zhang Yi

Department of Gynecology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China

Corresponding author: Zhang Yi, E-mail: zhangyi@cmu1h.com

This study was supported by grants from Department of Science & Technology of Liaoning Province (NO. 2019JH6/10400006).

[Abstract] Lymphatic metastasis is a common mode of metastasis in gynecologic malignancies, which affects the survival and prognosis of cancer patients. Lymphovascular space invasion (LVSI) is a clinicopathologic feature that helps to predict lymph node metastasis. Poor prognosis of LVSI positive gynecological malignancies has been confirmed in several studies. This paper reviews the effect of LVSI on the prognosis of gynecologic malignancies.

[Key words] Lymphovascular space invasion; Cervical cancer; Endometrial cancer; Ovarian cancer; Vulvar cancer; Prognosis

淋巴血管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)又称脉管浸润,是一种病理现象,一般指在扁平的内皮细胞围绕层的间隙中看到至少一簇肿瘤细胞^[1]。在恶性肿瘤转移过程中,第一步是肿瘤血管的形成,基质中的血管和淋巴管为肿瘤的生长

提供营养,肿瘤细胞脱落,侵入间质,进入脉管系统形成癌栓,从而转移扩散至病灶周围及身体各器官和组织^[2]。癌细胞进入脉管系统是转移的首要环节, LVSI 是肿瘤转移的重要部分。肿瘤的恶性程度越高,肿瘤细胞的分化水平越低,预示着肿瘤的侵袭能力越强,发生肿瘤基质浸润越深,更容易发生 LV-SI 及远处转移。肿瘤的复发和转移影响着肿瘤患者的预后。寻找有关的预后预测指标对于指导肿瘤患者的治疗、改善预后及延长生存期意义重大。本文就 LVSI 对妇科恶性肿瘤(宫颈癌、子宫内膜癌、

[收稿日期] 2020-03-19 [修回日期] 2020-04-29

[基金项目] *辽宁省中央引导地方科技发展专项(编号:2019JH6/10400006)

[通讯作者] [△]张颐, E-mail: zhangyi@cmu1h.com

卵巢癌和外阴癌)预后的影响进行综述。

1 LVSI 的检测

临床上常通过苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色后在显微镜下鉴别各种细胞核和细胞质。LVSI 依靠术后组织病理学诊断,经 H&E 染色后, LVSI 阳性的术后病理切片在镜下看到扁平的内皮细胞围绕成的间隙中存在至少一簇的附壁的肿瘤细胞。LVSI 缺乏统一的判断标准,其诊断受病理医生的主观因素和经验不同的影响。在染色制片过程中,由于组织回缩形成围绕在癌巢周围的间隙,或是手术操作导致表层上皮的种植,有可能造成对于 LVSI 的错误判断,增加假阳性率。此外,由于 LVSI 和血管间隙浸润(blood vascular invasion, BVI)二者较难辨别,也会影响 LVSI 的诊断。近年来免疫分子学技术不断发展,应用免疫组化的方法确定内皮细胞从而确定癌巢是否在脉管中是诊断 LVSI 较为灵敏准确的方法。采用跨膜糖蛋白 CD-34 和单克隆抗体 D2-40 进行免疫组化染色标记血管和淋巴管,已被证明是区分 LVSI 和 BVI 的可行办法^[3]。

2 LVSI 对妇科恶性肿瘤预后的影响

2.1 LVSI 对宫颈癌预后的影响

尽管已经有了有效的疫苗和肿瘤筛查方法,宫颈癌仍是全球女性癌症相关死亡的主要原因^[4]。肿瘤细胞转移扩散是导致宫颈癌预后不良的关键。淋巴结转移是宫颈癌的主要转移方式之一,宫颈癌 LVSI 能在早期提示淋巴结转移的风险。2015 年美国国立综合癌症网络宫颈癌临床实践指南明确提出 LVSI 是中危因素之一^[5],早期宫颈癌多数通过手术进行治疗,评估术后危险因素以确定辅助治疗的方案,明确 LVSI 与宫颈癌预后的关系对于宫颈癌手术患者的后续治疗有意义。

张晓慧等^[6]探讨 LVSI 对宫颈癌患者 5 年生存率的影响,研究纳入 98 例国际妇产科协会(Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期为 IA2 ~ IIIA 的宫颈癌患者,分析 LVSI 与临床、病理及总生存率的关系,结果发现 LVSI 阳性与宫颈癌分化程度、淋巴结转移和浸润深度有关, LVSI 阳性患者的生存期和 5 年生存率均低于 LVSI 阴性者, LVSI、肿瘤分化程度、淋巴结转移、肿瘤浸润深度是影响宫颈癌患者总生存期(overall survival, OS)的独立影响因素, LVSI 有可能成为早期宫颈癌患者预后预测指标。Yan 等^[7]通过回顾性队列研究确定 LV-

SI 对中国吉林地区(IB ~ IIA 期)早期宫颈癌患者预后的影响,患者都接受了根治性子宫切除术和盆腔淋巴结切除术,结果提示 LVSI 的发生率与间质浸润深度和淋巴结转移呈正相关, LVSI 是早期宫颈癌 OS 和无进展生存期(progression-free survival, PFS)的独立影响因素,需要采取积极有效的干预措施来改善 LVSI 患者的预后。Morice 等^[8]的回顾性研究纳入了 180 例 IB 期、6 例 IIA 期和 7 例 IIB 期宫颈癌患者,探讨 LVSI 在早期宫颈癌患者初次手术治疗后的预后价值,发现 LVSI 在早期宫颈癌中很常见,单变量和多变量分析结果提示 LVSI 是早期宫颈癌的一个不利的预后因素。Xie 等^[9]的研究回顾了 810 例(682 例宫颈鳞状细胞癌 + 128 例宫颈腺癌) IB ~ IIA 期宫颈癌患者的临床资料,单因素分析结果发现细胞分化、临床分期、淋巴结转移、卵巢转移、宫旁浸润、LVSI、间质浸润深度、肿瘤大小与 IB ~ IIA 期宫颈癌患者的预后相关。Pol 等^[10]对 210 例 IA2 期和 IB1 期宫颈癌患者进行研究,发现分化程度、浸润深度、肿瘤大小,淋巴结转移、相联型 LVSI 及卫星状 LVSI 是影响无病生存期(disease-free survival, DFS)和 OS 的预后因素,卫星状 LVSI 是预测早期宫颈癌 DFS 和 OS 最重要的指标,尤其是当淋巴结转移为阴性时。

然而,有学者对 LVSI 影响宫颈癌预后的观点持不同意见。Park 等^[11]的研究回顾了 188 例根治性全子宫切除术后出现淋巴结转移的早期宫颈癌病例发现, LVSI 与无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)和 OS 无明显相关性。Creasman 等^[12]通过回顾 25 篇相关文献探讨早期宫颈癌患者 LVSI 是否为影响生存的独立危险因素,结果只有 3 篇(12%)文章将 LVSI 作为独立的危险因素,提示 LVSI 与早期宫颈癌预后的关系仍存在争议, LVSI 是否只是因为其增加淋巴结转移和宫颈间质深层受侵的机率,从而不利于预后,其本身是否为独立预后因素仍需要更多的研究探索。

2.2 LVSI 对子宫内膜癌预后的影响

子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤,近年来子宫内膜癌的发病率和死亡率呈上升趋势。多达 34% 的子宫内膜癌患者 LVSI 阳性,约 15% 的 FIGO I 期和 II 期子宫内膜癌患者被诊断出 LVSI^[13-14]。子宫内膜癌的 FIGO 分期系统不包括 LVSI,然而,子宫内膜癌的 LVSI 与淋巴结转移相关,有可能导致子宫内膜癌复发和预后不良,确定 LVSI 的临床意义可以帮助对于子宫内膜癌患者的预后评估。

诊断为早期子宫内膜癌的患者一般预后良好, 这些患者中的大多数可以通过子宫和双侧输卵管卵巢切除的方式成功治愈, 且不需要伴随更多并发症风险的辅助治疗。大约 20% 的早期子宫内膜癌患者会复发, 虽然大多数局部复发可以治愈, 但远处复发往往是致命的^[15-16]。当存在着复发和死亡风险相关的危险因素时, 采取积极的辅助治疗对于改善患者的预后是有必要的。有研究发现, 在 LVSI 阳性的早期子宫内膜样癌中, 辅助治疗可改善 PFS^[17]。因此, 确定能灵敏有效预测子宫内膜癌预后的因素尤其重要。Imboden 等^[18]的研究将低风险子宫内膜癌的 21 例复发组患者与 20 例对照组患者进行了比较, 发现 LVSI 与复发有显著的相关性。Stålberg 等^[19]在瑞典开展的一项全国性的大型队列研究中纳入 FIGO 分期为 I ~ III 期的 1 587 名子宫内膜癌患者, 评估 LVSI 对子宫内膜样腺癌淋巴结转移风险和生存的影响, 发现 LVSI 是子宫内膜样腺癌患者淋巴结转移和生存率降低的独立危险因素。Ayhan 等^[20]的研究纳入了 912 例低风险子宫内膜癌患者, 发现与 LVSI 阴性患者相比, LVSI 阳性患者更可能出现术后组织学分级为 2 级、更深的肌层侵犯和更大的肿瘤体积, LVSI 阳性的患者接受辅助治疗的可能性更大, LVSI 阳性及阴性患者的 5 年 RFS 分别为 85.5% vs 97.0%, LVSI 阳性女性的 5 年 OS 显著低于 LVSI 阴性女性, 差异有统计学意义, 年龄 ≥ 60 岁和 LVSI 阳性被认为是降低 OS 的独立预后因素。Sahin 等^[21]的研究包括了 185 例 LVSI 阳性且没有淋巴结转移的子宫内膜样癌患者, 其中 IA 期 55 例, IB 期 94 例, II 期 36 例, 发现 6.5% 的 LVSI 阳性的子宫内膜样癌患者在淋巴结转移阴性的情况下复发, 在这些复发的患者中, 有 1/3 存在远处复发, 组织学分级为 3 级、宫颈间质浸润和 ≥ 60 岁被认为是 LVSI 阳性的子宫内膜样癌患者在无淋巴结转移情况下 RFS 和 OS 降低的独立预后因素。赵昌芹等^[22]对 85 例早期子宫内膜癌患者进行研究, 发现与卫星状 LVSI 相比, 相联型 LVSI 的早期子宫内膜癌患者生存预后更差, 提示 LVSI 的类型是子宫内膜癌预后的影响因素, 为 LVSI 与子宫内膜癌预后关系的研究提供了新思路。

另一方面, Dai 等^[23]首次分析了中国原发性子宫内膜样癌患者 LVSI 的相关因素及预后意义, 研究纳入 584 名患者, 结果发现糖尿病史、淋巴结转移、深部肌层侵犯、孕激素受体阴性表达与 LVSI 的发生独立相关, LVSI 阴性和阳性病例具有相似的肿瘤特

异性生存期和 DFS, LVSI 对中国子宫内膜样内膜癌患者的生存结果无明显影响, 与以往研究结果有所不同。

2.3 LVSI 对卵巢癌预后的影响

卵巢癌在世界范围内是死亡率最高的妇科恶性肿瘤, 严重危害女性健康。因为卵巢的位置处于盆腔深部, 卵巢癌早期常常缺乏明显的症状, 但卵巢癌的病程进展迅速, 在早期阶段就有可能转移、扩散, 大多数患者被诊断时已经是晚期, 手术及化疗效果不佳, 5 年生存率仅有 30% ~ 40%。与晚期卵巢癌不同, I 期卵巢 5 年总体生存率约为 80% ~ 90%, 然而, 约 10% 的 I 期卵巢癌患者发展为复发性疾病^[24]。因此, 识别可靠的预测复发的生物标志物可能对卵巢癌的治疗是有益的。

大多数早期卵巢癌患者预后良好, 确定与增加复发风险相关的因素可以帮助指导患者的管理。Matsuo 等^[24]的一项多中心回顾性研究纳入 434 例 I 期卵巢癌患者, 通过分析 LVSI 对早期上皮性卵巢癌 (epithelial ovarian cancer, EOC) 患者生存的影响, 发现 LVSI 是鉴别 I 期 EOC 患者复发风险增加的重要组织学特征。Chen 等^[25]对接受肿瘤细胞减灭术的 492 例 I ~ IV 期原发性 EOC 患者进行回顾性研究, 发现 LVSI 阳性的患者有更强的肿瘤生物学侵袭特征, 且 LVSI 与早期卵巢癌的 5 年 PFS 和 5 年 OS 下降有关。Li 等^[26]的一项荟萃分析评价卵巢癌 LVSI 的预后价值, 分析的主要结局指标是 PFS、DFS 和 OS, 发现 LVSI 与较差的临床预后相关。此外, 由于卵巢透明细胞癌 (ovarian clear cell carcinoma, OCC) 具有独特的肿瘤生物学特点, Matsuo 等^[27]针对 LVSI 对 232 例早期 OCC 的生存结果和治疗效果的影响进行了多中心回顾性研究, 发现 LVSI 是预测 I 期 OCC 预后的重要指标, LVSI 阳性患者更有可能受益于术后化疗。LVSI 的存在是一个独立的淋巴结转移的预测指标, 多数研究证明其与卵巢癌较差的预后相关, LVSI 的标准化评估可能提示重要的信息, 有助于指导后续治疗, 对于 LVSI 的阳性检出率、数量及类型对卵巢癌患者生存预后的影响进行进一步的前瞻性研究是有必要的。

2.4 LVSI 与外阴癌

外阴癌是一种少见的妇科恶性肿瘤, 约占所有女性生殖器官癌的 4%, 多见于老年女性。外阴癌的主要病理类型是外阴鳞状细胞癌 (vulvar squamous cell carcinoma, VSCC), VSCC 预后不良的主要原因是术后复发^[28]。近年来, 随着外阴癌的发病率

上升,年轻患者有所增加。评估生存和复发的危险因素,为患者提供个体化治疗,有助于更好地管理病人,减少肿瘤的复发。淋巴结状态是影响外阴癌患者生存期的最关键因素^[29],LVSI 一定程度上提示了淋巴转移的风险^[30]。Paladini 等^[31]对 75 例 VSCC 的患者进行研究,发现无 LVSI 患者 5 年生存率为 37%,有 LVSI 患者 5 年生存率为 18%,有统计学差异,证明了 LVSI 是一个与外阴癌生存预后相关的变量。Preti 等^[32]的研究纳入了 101 例 VSCC 的患者,发现肿瘤的多灶性、LVSI、外阴上皮内瘤变 2 或 3 级和手术切缘的癌累及是独立的复发预测因素。Minar 等^[33]发现肿瘤浸润深度 > 5 mm 和 LVSI 阳性是侵袭性 VSCC 局部复发的最高风险因素。Cheng 等^[34]的研究包括了 100 例侵袭性 VSCC 的患者,结果提示年龄、FIGO 分期、LVSI 和淋巴结状态对于外阴癌无病生存的预测有重要意义。

3 总 结

LVSI 作为宫颈癌和子宫内膜癌的独立预后因素得到了大多数研究的证实,其也是导致早期卵巢癌预后不良和外阴癌复发的相关因素。然而,由于各地区诊断标准不明确等原因,LVSI 诊断的阳性率浮动很大,关于 LVSI 对妇科肿瘤患者预后的影响仍未能得到统一的结论。LVSI 诊断的标准化是当前亟待解决的问题,风险评估和患者分层的定制化治疗仍需进一步完善。LVSI 与各类妇科恶性肿瘤预后的关系还有待更多的临床多中心大样本研究来提供证据支持。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] 白志强,史洁,段小慧,等. 容积定量动态增强 MRI 在预测宫颈鳞癌淋巴脉管间隙浸润中的应用研究[J]. 磁共振成像,

2019, 10(02):75-79.

[2] 王曼,王淑珍. 探讨淋巴脉管间隙浸润对早期宫颈癌预后的影响[J]. 首都医科大学学报,2015,36(2):199-204.

[3] 陈燕,曹学锋,曾四元. D2-40、CD34 和 β -catenin 在 I A1 期宫颈鳞癌组织中的表达及意义[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(14):24-25.

[4] 胡艳霞,张国楠. 子宫颈癌相关生物标志物研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗,2019,32(2):148-153.

[5] 周晖,卢淮武,彭永排,等.《2015 年 NCCN 宫颈癌临床实践指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015(3):185-191.

[6] 张晓慧,李敏,颜士杰. 淋巴脉管间隙浸润对宫颈癌患者 5 年生存率影响[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(7):925-928.

[7] Yan WX, Qiu S, Ding YM, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion in patients with early stage cervical cancer in Jilin, China: A retrospective study. [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019,98(40):e17301.

[8] Morice P, Piovesan P, Rey A, et al. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: Results of a multivariate analysis [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(10):1511-1517.

[9] Xie XZ, Song K, Cui BX, et al. A comparison of the prognosis between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in stage IB-IIA cervical cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(3):522-531.

[10] Pol FJ, Zusterzeel PL, van Ham MA, et al. Satellite lymphovascular space invasion: An independent risk factor in early stage cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(3):579-584.

[11] Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Further stratification of risk groups in patients with lymph node metastasis after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. [J]. *Gynecol Oncol*,2010, 117(1):53-58.

[12] Creasman William T, Kohler Matthew F. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? [J]. *Gynecol Oncol*,2004,92(2):525-529.

[13] Simpkins F, Papadia A, Kunos C, et al. Patterns of recurrence in stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma with lymphovascular space invasion [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013,23(1):98-104.

[14] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*,2004,92(3):744-751.

[15] Gadducci A, Cavazzana A, Cosio S, et al. Lymph-vascular space involvement and outer one-third myometrial invasion are strong predictors of distant haematogeneous failures in patients with stage I-II endometrioid-type endometrial cancer [J]. *Anticancer Res*, 2009,29(5):1715-1720.

[16] Jeppesen MM, Jensen PT, Gilså Hansen D, et al. The nature of early-stage endometrial cancer recurrence-A national cohort study [J]. *Eur J Cancer*,2016,69:51-60.

[17] Beavis AL, Yen TT, Stone RL, et al. Adjuvant therapy for early

- stage, endometrial cancer with lymphovascular space invasion: Is there a role for chemotherapy? [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(3): 568-574.
- [18] Imboden S, Tapia C, Scheiwiller N, et al. Early-stage endometrial cancer, CTNNB1 mutations, and the relation between lymphovascular space invasion and recurrence [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 99(2): 196-203.
- [19] Ståhlberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer-A Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study [J]. *Acta oncol*, 2019, 58(11): 1628-1633.
- [20] Ayhan A, Sahin H, Sari ME, et al. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in low-risk endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(3): 505-512.
- [21] Sahin H, Meydanli MM, Sari ME, et al. Recurrence patterns and prognostic factors in lymphovascular space invasion-positive endometrioid endometrial cancer surgically confined to the uterus [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2019, 58(1): 82-89.
- [22] 赵昌芹, 张瑞林, 廖丽川. 早期子宫内膜癌淋巴脉管间隙浸润与盆腔淋巴结转移的关系及其预后价值 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(18): 2176-2179.
- [23] Dai YB, Dong YY, Cheng Y, et al. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in patients with endometrioid endometrial cancer: A retrospective study from a single center [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(3): e27.
- [24] Matsuo K, Yoshino K, Hiramatsu K, et al. Effect of lymphovascular space invasion on survival of stage I epithelial ovarian cancer [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(5): 957-965.
- [25] Chen M, Jin Y, Bi YL, et al. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer [J]. *J Cancer*, 2015, 6(5): 412-419.
- [26] Li J, Li S, Chen R, et al. Increased risk of poor survival in ovarian cancer patients with high expression of SNAI2 and lymphovascular space invasion [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 9672-9685.
- [27] Matsuo K, Yoshino K, Hasegawa K, et al. Survival outcome of stage I ovarian clear cell carcinoma with lympho-vascular space invasion [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 198-204.
- [28] 徐婷, 陈泽洋, 吴玉梅. 外阴鳞状细胞癌术后复发的影响因素 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(7): 1194-1198.
- [29] 谢玲玲, 林荣春, 林仲秋. 《2020 NCCN 外阴鳞癌临床实践指南 (第 1 版)》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(3): 239-244.
- [30] Dabi Y, Gosset M, Bastuji-Garin S, et al. Associated lichen sclerosis increases the risk of lymph node metastases of vulvar cancer [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): E250.
- [31] Paladini D, Cross P, Lopes A, et al. Prognostic significance of lymph node variables in squamous cell carcinoma of the vulva [J]. *Cancer*, 1994, 74(9): 2491-2496.
- [32] Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: Clinicopathologic determinants identifying low risk patients [J]. *Cancer*, 2000, 88(8): 1869-1876.
- [33] Minar L, Felsinger M, Cihalova M, et al. Vulvar cancer recurrence-an analysis of prognostic factors in tumour-free pathological margins patients group [J]. *Ginekol Pol*, 2018, 89(8): 425-432.
- [34] Cheng X, Zang RY, Wu XH, et al. Recurrence patterns and prognostic factors in Chinese patients with squamous cell carcinoma of the vulva treated with primary surgery [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(1): 158-162.