

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.018

文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0087-05

肿瘤异常蛋白在宫颈癌患者同步 放化疗中的变化及临床意义

许刚, 徐惠, 冯志俊, 吴立广, 王承伟, 吴朝阳

(江苏大学附属人民医院 放疗科, 江苏 镇江 212002)

摘要: 目的 探讨宫颈癌放化疗过程中肿瘤异常蛋白 (TAP) 的动态变化, TAP 与患者临床特征和预后之间的关系。**方法** 选取 2012 年 4 月-2015 年 4 月于江苏大学附属人民医院收治的 89 例局部晚期宫颈癌患者, 所有患者均接受同步放化疗, 具体为外照射联合腔内放疗, 同步化疗方案为顺铂单药 (40 mg/m^2), 1 次/周。分别于放化疗前、中不同时间及放化疗后检测 TAP, 对比分析 TAP 放化疗前后的动态变化, 并分析其 TAP 与患者临床特征及 2 年生存率的相关性。**结果** TAP 与阴道侵犯情况、肿块大小、淋巴结转移情况及临床分期相关 ($P < 0.05$), 治疗前 TAP 阳性率为 65/89 (73.0%), 治疗结束后为 38/89 (42.7%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 放化疗后的 TAP 均与患者的 2 年生存率密切相关 ($P < 0.05$), 进一步 Cox 回归分析显示, 临床分期及放化疗后 TAP 阳性是宫颈癌的预后因子。**结论** TAP 能反映局部晚期宫颈癌患者的疾病进展程度, 且能作为判断预后的指标。

关键词: 肿瘤异常蛋白; 宫颈癌; 同步放化疗; 预后分析

中图分类号: R815

文献标识码: A

Variation of tumor abnormal protein in concurrent radiotherapy and chemotherapy of patients with cervical cancer and its clinical significance

Gang Xu, Hui Xu, Zhi-jun Feng, Li-guang Wu, Cheng-wei Wang, Chao-yang Wu

(Department of Radiation Oncology, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China)

Abstract: Objective To investigate the dynamic changes of abnormal protein Tumor (TAP) in cervical cancer during concurrent chemoradiotherapy, and the relationships between TAP and clinical features and prognosis analysis of patients with cervical cancer. **Methods** A total of 89 patients with locally advanced cervical cancer were enrolled in this study from April 2012 to April 2015 in our hospital. All the patients received concurrent chemoradiotherapy. Radiotherapy was carried out with external radiotherapy and brachytherapy, concurrent chemotherapy with cisplatin (40 mg/m^2 , weekly), TAP was detected in different time points pre-, intro- and post- chemoradiotherapy, the dynamic changes of TAP pre- and post- chemoradiotherapy were compared and analyzed, and the relationships between TAP and clinical features and 2-year survival rate were further analyzed. **Results** TAP was significantly correlated with vaginal invasion, tumor size, lymph node metastasis and clinical stage ($P < 0.05$), the positive rate of TAP pre- and post- treatment was 65/89 (73.0%) and 27/89 (30.3%), respectively; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). TAP status after chemoradiotherapy were closely related to 2-year survival rate of the patients ($P < 0.05$). Further analysis of Cox regression showed that TAP after chemoradiotherapy and clinical stage were independent

收稿日期: 2017-04-21

[通信作者] 吴朝阳, E-mail: wuchaoyang9@163.com

prognostic factors of cervical cancer. **Conclusion** TAP can reflect the degree of disease progression in patients with locally advanced cervical cancer, which can be used as a prognostic factor.

Keywords: tumor abnormal protein; cervical cancer; concurrent chemoradiotherapy; prognosis analysis

宫颈癌是妇科肿瘤中最常见的一种恶性肿瘤, 早期肿瘤以手术治疗为主, 局部晚期患者的标准治疗手段是同步放化疗, 总体预后仍不令人满意^[1-2], 如能早期预测预后, 进一步行个体化治疗将能提高患者生存率, 但目前仍缺乏有效的预测因子。肿瘤异常蛋白 (tumor abnormal protein, TAP) 是肿瘤细胞代谢过程中分泌的一种复合物, 已在多种肿瘤中用于诊断筛查及疗效评价^[3-7]。其中, 包括结直肠癌、头颈部肿瘤、子宫内膜癌、胃癌及甲状腺癌, 且可作为胃癌的预后因子^[8], 但是 TAP 与宫颈癌之间关系鲜有报道。本研究以局部晚期宫颈癌患者为研究对象, 通过检测治疗过程中 TAP 的变化, 分析 TAP 与其疗效及预后治疗的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 4 月 -2015 年 4 月于江苏大学附属人民医院肿瘤放疗科的 89 例初治宫颈癌患者。年龄 34 ~ 75 岁, 中位 58 岁。所有患者均经放化疗和妇科医师检查并确定肿块大小、阴道侵犯、宫旁侵犯及临床分期, 行盆腔 CT 及体格检查以明确有无淋巴结转移, 淋巴结短径 >10 mm 为淋巴结阳性。纳入标准: ①局部晚期 (II b~ III, FIGO2009); ② ECOG 评分 0 ~ 2 分; ③预期生存期 >3 个月; ④明确病理诊断 (鳞癌、腺癌); ⑤无严重内科疾病。排除标准: ①既往有盆腔放疗史; ②恶病质; ③远处转移。

1.2 治疗方案

所有患者均接受同步放化疗, 放疗采用三维适形放疗联合 ¹⁹²Ir 高剂量率近距离放疗。体外照射采用三维适形放疗技术, 处方剂量: 1.8 ~ 2.0 Gy/次, 5 次/周, 外照射剂量 50 Gy; 放疗剂量达 36 ~ 40 Gy 时, 根据肿块退缩情况行腔内放疗, 1 次/周, 7 Gy/次, 至 A 点总剂量达 75 ~ 80 Gy, 腔内放疗当天不行体外照射。同步化疗方案采用顺铂 40 mg/m², 1 次/周。当出现 IV 度骨髓抑制及严重胃肠道反应时, 如恶心、呕吐及腹泻等, 暂停化疗。所有患者均完成放疗疗程。其中, 74 例完成 6 周期化疗疗程, 因化疗反应严重或经济原因, 10 例患者完成 4 周期化疗, 4 例完成 2 周期化疗, 1 例仅完成 1 周期化疗。

1.3 TAP 检测

参考史英等人方法^[9], 结合 TAP 使用说明书, 分别于放化疗前, 开始后第 2、4 及 6 周, 放化疗结束后取患者末梢血制成涂片, 晾干后滴加 TAP 试剂, 静置 2 h, 用显微镜观察凝聚物形态, 以 TAP 检测软件对凝聚颗粒面积进行测定和记录。评价标准: ①凝聚物面积 <121 μm² 为 TAP 正常 (阴性); ②凝聚物面积 ≥ 121 μm² 为 TAP 异常 (阳性)。

1.4 恶性肿瘤化疗疗效评价及预后分析

放疗后近期疗效评价为放疗结束 1 个月复查时按可见病变大小, 根据世界卫生组织实体瘤疗效标准进行评价。疗效分为: 完全缓解、部分缓解、稳定及进展。生存时间为从放疗开始之日起至死亡或随访截止日。

1.5 随访

随访方式包括门诊复诊与电话随访。在治疗结束后 2 年内每 3 个月随访 1 次, 随访内容包括全胸片, 上腹部 B 超及盆腔 CT。末次随访时间为 2017 年 3 月 20 日, 中位随访时间 38 个月。共有 3 例患者失访, 失访为未来门诊复诊及电话无法联系, 随访完成率为 96.6%。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 15.0 统计软件, 计数资料采用 χ^2 检验, 并进行 Bonferroni 校正。生存率采用 Kaplan-Meier 方法, Log-Rank 检验差异, 进一步 Cox 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料与治疗前 TAP 阳性率的相关性分析

肿瘤大小、阴道受侵情况、淋巴结转移情况及临床分期与 TAP 相关。其中, 肿瘤 <4 cm 及肿瘤 ≥ 4 cm 的 TAP 阳性率分别为 63.4% 和 83.3%¹, 根据阴道受侵情况, 阴道无受侵、上中段受侵及下段受侵的 TAP 阳性率分别为 53.4%、74.1% 及 88.2%。无淋巴结转移及有淋巴结转移的 TAP 阳性率分别为 66.1% 和 86.7%。II 期和 III 期的 TAP 阳性率分别为 51.4% 和 87.0% (47/54), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而年龄、病理类型及病理分级与 TAP 无关。见表 1。

表 1 患者临床资料与治疗前 TAP 的相关性分析比较 例

| 临床资料 | TAP 阳性 | TAP 阴性 | χ^2 值 | P 值 |
|----------------|--------|--------|------------|-------|
| 年龄 | | | | |
| <60 岁 | 24 | 10 | 0.167 | 0.683 |
| ≥ 60 岁 | 41 | 14 | | |
| 病理类型 | | | | |
| 鳞癌 | 56 | 22 | 0.492 | 0.483 |
| 腺癌 | 9 | 2 | | |
| 病理分级 | | | | |
| G ₁ | 18 | 11 | 4.742 | 0.093 |
| G ₂ | 21 | 9 | | |
| G ₃ | 26 | 4 | | |
| 肿瘤大小 | | | | |
| <4 cm | 30 | 17 | 4.284 | 0.038 |
| ≥ 4 cm | 35 | 7 | | |
| 阴道受侵情况 | | | | |
| 无受侵 | 15 | 13 | 9.389 | 0.009 |
| 上中段受侵 | 20 | 7 | | |
| 下段受侵 | 30 | 4 | | |
| 淋巴结转移情况 | | | | |
| 无 | 39 | 20 | 4.271 | 0.039 |
| 有 | 26 | 4 | | |
| 临床分期 | | | | |
| II 期 | 18 | 17 | 13.672 | 0.000 |
| III 期 | 47 | 7 | | |

2.2 同步放化疗过程中 TAP 阳性率的动态变化

同步放化疗开始前有 65 例 TAP 检测呈阳性, 同步放化疗过程中 TAP 阳性率逐渐下降, 放化疗结束后仍有 38 例呈阳性。同步放化疗前 TAP 阳性率为 73.0%, 放化疗 2 周为 68.5%, 放化疗 4 周为 62.9%, 放化疗 6 周为 49.4%, 同步放化疗后 2 周为 42.7%, 从放化疗第 4 周开始, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 放化疗前后 TAP 与预后的相关性分析

随访 2 年后所有患者的 2 年生存率为 76.4%, 放化疗前 TAP 阳性患者的 2 年生存率为 73.8%, TAP 阴性 83.3% ($\chi^2=0.875, P=0.350$); 放化疗后 TAP 阳性患者的 2 年生存率仅为 52.6%, 而 TAP 阴性患者则为 94.1% ($\chi^2=23.441, P=0.000$)。放化疗后 TAP 阳性与 TAP 阴性的患者 2 年生存率比较差异有统计学意义

($P < 0.05$) (见图 1、2)。而放化疗前的 TAP 状态与患者 2 年生存率无关。进一步 Cox 回归分析提示临床分期及放化疗后 TAP 是宫颈癌患者的独立预后因子。见表 3。

表 2 同步放化疗前后 TAP 阳性率的变化 例

| 项目 | TAP 阴性 | TAP 阳性 | χ^2 值 | P 值 |
|------------|--------|--------|------------|-------|
| 同步放化疗前 | 24 | 65 | | |
| 放化疗 2 周 | 28 | 61 | 0.435 | 0.128 |
| 放化疗 4 周 | 33 | 56 | 2.090 | 0.037 |
| 放化疗 6 周 | 45 | 44 | 9.519 | 0.001 |
| 同步放化疗后 2 周 | 51 | 38 | 16.798 | 0.000 |

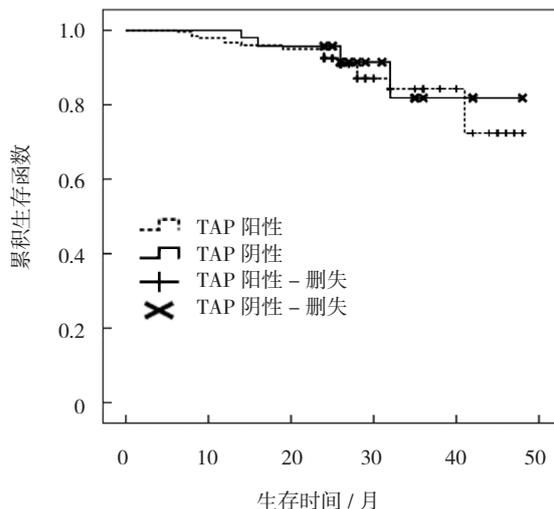


图 1 放化疗前 TAP 阳性与生存率的关系

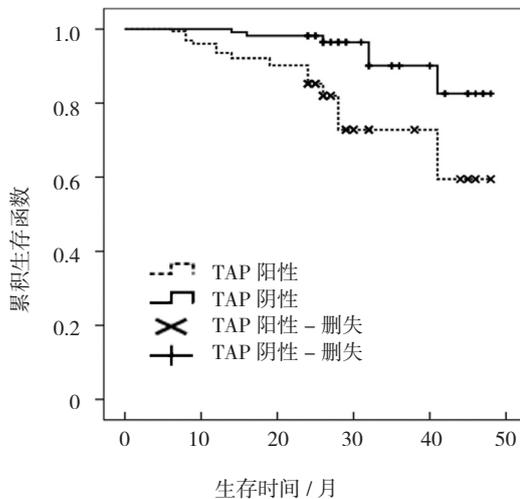


图 2 放化疗后 TAP 阳性与生存率的关系

表 3 宫颈癌患者 2 年生存率的 Cox 回归分析

| 项目 | b | S _e | Wald χ^2 | Df | \hat{OR} | 95% CI | | P 值 |
|-------------|--------|----------------|---------------|----|------------|--------|--------|-------|
| | | | | | | 下限 | 上限 | |
| 年龄 | -4.398 | 5.424 | 0.658 | 1 | 0.235 | 0.201 | 2.032 | 0.417 |
| 病理类型 | 0.765 | 0.631 | 1.469 | 1 | 0.488 | 0.541 | 2.246 | 0.235 |
| 病理分级 | -1.102 | 1.131 | 0.949 | 1 | 2.459 | 0.004 | 1.823 | 0.325 |
| 肿瘤大小 /cm | 11.085 | 48.361 | 0.060 | 1 | 0.325 | 0.031 | 3.213 | 0.823 |
| 阴道受侵情况 | -2.644 | 1.767 | 2.238 | 1 | 0.071 | 0.002 | 2.274 | 0.135 |
| 淋巴结转移情况 | -2.993 | 1.629 | 3.376 | 1 | 2.707 | 0.183 | 40.046 | 0.079 |
| 临床分期 | -2.519 | 1.223 | 4.240 | 1 | 0.081 | 0.007 | 0.886 | 0.039 |
| 放化疗前 TAP 状态 | -1.451 | 2.099 | 0.478 | 1 | 0.219 | 0.017 | 1.226 | 0.485 |
| 放化疗后 TAP 状态 | -2.145 | 1.145 | 4.598 | 1 | 0.083 | 0.008 | 0.870 | 0.021 |

3 讨论

宫颈癌的治疗方法主要包括手术、放化疗及分子靶向药物^[10-12]，早期宫颈癌（I、II a）的治疗以手术治疗为主，根据术后病理情况，有无高危因素以决定进一步的治疗方案。而局部晚期（II b、III）的标准治疗方案为同步放化疗。美国国立综合癌症网络指南推荐的治疗方案为外照射联合腔内放疗，同步顺铂化疗，本研究采用标准治疗方案，近年来研究人员不断尝试新的治疗方法，宫颈癌长期生存率未能大幅提高。报告显现，T₁患者的长期生存率为 85%，T₂及 T₃患者则分别为 70% 和 40%^[13]。如能发现一种有效预后患者生存率的指标将具有重要意义。

宫颈癌的预后因素包括临床分期、组织学分级、肿块大小及腹盆腔淋巴结转移情况等。本研究中 Cox 回归分析显示，临床分期及放化疗 TAP 阳性是宫颈癌的独立预后因子，而与组织学分级、肿块大小及淋巴结转移情况等因素无关，考虑可能与样本量小有关。关于宫颈癌的血液学预后因子近年来报道较多，血液学预测指标的优点是检测方便，主要包括以下几个方面（microRNA、成纤维细胞生长因子受体及转录生长因子等^[14-16]），但是多数相关因子仍处于临床研究阶段，距离临床应用仍有一定距离。

TAP 是检测肿瘤细胞产生异常糖蛋白的一项新技术，在肺癌、乳腺癌、子宫内膜癌以及消化道肿瘤中均有报道，且与一些肿瘤的疗效及预后相关。故 TAP 在恶性肿瘤早期筛查、诊断及预后分析中均占有重要地位。

综上所述，TAP 可以反映疾病的进展情况，与宫颈癌的预后密切相关，对宫颈癌的诊断、治疗及预测预后方面均有重要意义。但由于本研究样本量较小，随访时间短，仍需大样本的研究进一步证实。

参 考 文 献：

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(6): 1374-1403.
- [3] WU X Y, HUANG X E. Clinical application of serum tumor abnormal protein (TAP) in colorectal cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(8): 3425-3428.
- [4] 赵丽娜, 张雷. 肿瘤异常蛋白对头颈肿瘤的临床诊断价值 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(9): 846-847.
- [5] 杨志惠. 肿瘤异常蛋白在子宫内膜癌中的表达 [J]. 河北医药, 2013, 35(13): 2030.
- [6] LIU J, HUANG X E. Clinical application of serum tumor abnormal protein from patients with gastric cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(9): 4041-4044.
- [7] LIU Z, CAI J, YU Y, et al. Tumor Abnormal Protein as a Novel Biomarker in Papillary Thyroid Carcinoma[J]. Clin Lab, 2017, 63(3): 479-485.
- [8] LAN F, ZHU M, QI Q, et al. Prognostic value of serum tumor abnormal protein in gastric cancer patients[J]. Mol Clin Oncol, 2016, 5(1): 216-220.
- [9] 史英, 柳志宝, 高敬华, 等. 肿瘤异常蛋白对消化道恶性肿瘤的表达及化疗疗效评价 [J]. 中国综合临床, 2015, 25(9): 1125-1127.
- [10] PFAENDLER K S, TEWARI K S. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(1): 22-30.
- [11] CRAFTON S M, SALANI R. Beyond chemotherapy: an overview

- and review of targeted therapy in cervical cancer[J]. Clin Ther, 2016, 38(3): 449-458.
- [12] 程敏, 吴令英. 中晚期宫颈癌的综合治疗[J]. 国际肿瘤学杂志, 2006, 33(8): 623-626.
- [13] FYLES A W, PINTILIE M, KIRKBRIDE P, et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis[J]. Radiother Oncol, 1995, 35(2): 107-117.
- [14] SUN L, JIANG R, LI J, et al. Annals express: microRNA-425-5p is a potential prognostic biomarker for cervical cancer[J]. Ann Clin Biochem, 2016, PMID: 27166306.
- [15] CHOI C H, CHUNG J Y, KIM J H, et al. Expression of fibroblast growth factor receptor family members is associated with prognosis in early stage cervical cancer patients[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 124.
- [16] ZHU H, LUO H, SHEN Z, et al. Transforming growth factor- β 1 in carcinogenesis, progression, and therapy in cervical cancer[J]. Tumor Biol, 2016, 37(6): 7075-7083.

(唐勇 编辑)

《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 旬刊, 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个检索系统收录, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的国家级综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学湘雅医院主办, 湖南省湘雅医学期刊社有限公司出版。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要(具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站(www.zgxdyx.com)查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

投 稿 细 则

| | |
|--|---|
| 1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。 | 6. 所有栏目需附关键词 3 ~ 5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。 |
| 2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语(此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。 | 7. 照片、图片(黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向(上、下)。 |
| 3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将该介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。 | 8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者·文题·刊名, 年, 卷(期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者·书名·版次·出版地: 出版社, 年份: 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制[J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5. 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329. |
| 4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全(每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。 | 9. 综述第一作者须有副高以上职称证明(参考文献 35 条以上)。 |
| 5. 栏目对中英文摘要的要求: 论著、临床论著、新进展研究需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200 ~ 500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。 | 10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。 |